UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA

MARILDA GUIMARÃES SILVA

**Síndrome metabólica e perfil de adipocitocinas
séricas em pacientes adultas jovens com
dermatomiosite**

São Paulo

2016

MARILDA GUIMARÃES SILVA

**Síndrome metabólica e perfil de adipocitocinas
séricas em pacientes adultas jovens com
dermatomiosite**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa: Ciências Médicas

Área de concentração: Processos Imunes e
Infecciosos

Orientador: Prof. Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Silva, Marilda Guimarães

Síndrome metabólica e perfil de adipocitocinas séricas em pacientes adultas jovens com dermatomiosite / Marilda Guimarães Silva. -- São Paulo, 2016.

Dissertação (Mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Ciências Médicas. Área de Concentração: Processos Imunes e Infecciosos.

Orientador: Samuel Katsuyuki Shinjo.

Descritores: 1.Adipocinas 2.Dermatomiosite 3.Dislipidemias 4.Miosite 5.Síndrome X metabólica 6.Imunologia 7.Adulto jovem 8.Estudos transversais

Nome: Silva, Marilda Guimarães

Título: Síndrome metabólica e perfil de adipocitocinas séricas em pacientes adultas jovens com dermatomiosite

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha mãe **Maria das Dores Guimarães Silva** (*in memoriam*) que me ensinou que a vida e os desafios não seriam fáceis, mas sempre possíveis.

Ao meu lindo pai **Eloi Avelino Silva**, que se entristeceu por não poder investir nos meus estudos, mas pôde essencialmente investir no meu caráter, minha formação e personalidade, motivando-me a vencer e transmitir tudo de bom que eu pudesse adiante.

Aos meus estimados **irmãos**, que me inspiraram muito, cada qual com sua habilidade, apoio, formação e inteligência.

À minha **grande família**, melhor demonstração para que o termo se apropria, sempre me provendo de união, força, carinho e motivação.

Ao meu querido **Wagner Bezerra da Silva**, pelo intenso companheirismo, por me acompanhar nas madrugadas de estudo e nas angústias, pelo reconhecimento e também pela enorme compreensão na minha ausência.

AGRADECIMENTOS

Ao querido Prof. Dr. **Samuel Katsuyuki Shinjo**, por me acolher com toda paciência imaginável, pelos valiosos ensinamentos, pela rigorosa cultura da responsabilidade e pontualidade, por me alegrar em momentos de desespero, por me fazer chorar, mas também rir, por contribuir intensamente no meu crescimento científico e também pessoal.

À Profa. Dra. **Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfá** e à Profa. Dra. **Rosa Maria Pereira Rodrigues**, por me concederem a oportunidade de exercer o meu melhor.

Ao Prof. Dr. **Eduardo Ferreira Borba**, à Profa. Dra. **Suzana Beatriz Veríssimo de Mello**, ao Dr. **Hermes Vieira Barbeiro**, e à Dra. **Marina Yazigi Solis** pelo respeito e pelas preciosas contribuições no presente trabalho.

À Profa. Dra. **Suely Kazue Nagahashi Marie** e à Dra. **Sueli Mieko Oba-Shinjo** do Laboratório de Biologia Molecular e Celular, Departamento de Neurologia da FMUSP pelo apoio intelectual.

Ao Dr. **Fernando Henrique Carlos de Souza** e à Dra. **Renata Miossi** pela amizade e por toda contribuição acadêmica durante o acompanhamento no Ambulatório de Miopatias Inflamatórias

Ao Dr. **Thiago Costa Pamplona da Silva**, meu parceiro, que me manteve forte diante das dificuldades e me auxiliou nas disciplinas de pós-graduação.

Às minhas eternas amigas **Maria Aurora Gomes da Silva** e **Maria de Fátima de Almeida**, pelas intensas madrugadas de ensaio, pelos valiosos ensinamentos, por todo amor e respeito, pela amizade construída e pela experiência técnica, pois sem elas não haveriam literalmente resultados.

A **Juliana Jesus do Nascimento**, minha amiga e companheira de laboratório, que me ajudou muito para que eu pudesse realizar os meus trabalhos.

Aos meus companheiros de Laboratório, em especial **Isabela Bruna Pires Borges**, sempre disposta a me ajudar.

Às secretárias da Reumatologia **Marta Janete Pereira, Cláudia Reis de Oliveira** e **Mayra de Carvalho**, pela simpatia, amizade e paciência de me ensinarem os procedimentos corretos para as burocráticas normas de documentações a serem entregues.

A toda equipe da **Reumatologia**, pessoas que me acolheram cada uma com seu jeito, mas todas com muito respeito e carinho. Confesso que de cada uma guardei algum aprendizado. É imensamente gratificante trabalhar com pessoas de bom humor e companheirismo. Todas possuem uma participação na minha formação.

A minha experiente e encantadora amiga **Jurassi Pereira**, que com seu bom humor e coragem, elucida o quanto a vida deve ser aproveitada sempre.

À equipe do **HC/FMUSP**, em especial **as enfermeiras** e **secretárias** da Reumatologia que me auxiliaram durante o acompanhamento no Laboratório e enfermaria.

Aos meus Professores da graduação, em especial a Profa. **Agda Maria Oliveira** que me lançou aos primeiros passos da carreira científica.

Às minhas queridas companheiras **Edite Hatsumi Y Kanashiro**, Dra. **Juliana Ide Aoki, Mussya Rocha** e Dra. **Marcela Satow** do Instituto de Medicina Tropical da USP, pelo imenso carinho, respeito e aprendizado inicial da carreira científica.

À equipe do Laboratório de Biologia Molecular e Celular, **Departamento de Neurologia da FMUSP** que contribuiu para o meu desenvolvimento acadêmico.

A toda equipe da **Limpeza**, que trabalha duro diariamente pra manter a Instituição preparada para nos receber.

Aos **Pacientes** do HC/FMUSP, que me revelam todos os dias que não há barreiras quando se realmente quer viver.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior** (CAPES) pela concessão da bolsa de Mestrado e pelo apoio financeiro para que esta pesquisa fosse desenvolvida.

"Desistir... eu já pensei seriamente nisso, mas nunca me levei realmente a sério, é que tem mais chão nos meus olhos do que cansaço nas minhas pernas, mais esperança nos meus passos, do que tristeza nos meus ombros, mais estrada no meu coração do que medo na minha cabeça."

Cora Coralina

RESUMO

Silva MG. ***Síndrome metabólica e perfil de adipocitocinas séricas em pacientes adultas jovens com dermatomiosite*** [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

Objetivo. Analisar a frequência de síndrome metabólica em pacientes adultas jovens com dermatomiosite (DM) e a possível associação de síndrome metabólica com as características clínicas e laboratoriais da DM. Posteriormente, analisar os níveis séricos das adipocitocinas em pacientes com DM. **Métodos.** O presente estudo unicentro e transversal incluiu 35 pacientes com DM, de acordo com os critérios de Bohan e Peter, pareadas por idade e índice de massa corpórea com 48 controles saudáveis. A atividade da doença foi baseada nos parâmetros estabelecidos pelo *International Myositis Assessment and Clinical Studies Groups* (IMACS). A síndrome metabólica foi definida de acordo com critérios preconizados por *Joint Interim Statement* de 2009. **Resultados.** A média de idade foi comparável entre DM e o grupo controle (respectivamente, $33,2 \pm 6,5$ e $33,3 \pm 7,6$ anos), com duração média da doença de um ano. Quando comparadas aos indivíduos do grupo controle, as pacientes com DM tinham alta prevalência de síndrome metabólica (34,3 vs. 6,3%; $P = 0,001$), assim como altos níveis séricos de adiponectina e resistina, em contraste com baixos níveis de leptina. Estas adipocitocinas se correlacionavam com vários parâmetros da dislipidemia em pacientes com DM. Além disto, os casos de DM com síndrome metabólica ($N = 12$) apresentaram maior faixa etária ($36,7 \pm 5,6$ vs. $31,5 \pm 8,0$ anos; $P = 0,035$) e maior atividade da doença do que os casos sem síndrome metabólica ($N = 23$). Entretanto, a distribuição de adipocitocinas foi similar entre os grupos. **Conclusão.** Quando comparadas ao grupo controle, as pacientes adultas jovens com DM apresentam maior prevalência de síndrome metabólica e maiores níveis séricos de adiponectina e resistina, em contraste com menores níveis séricos de leptina. Entre as pacientes, a síndrome metabólica correlacionou-se positivamente com a maior faixa etária e com a atividade da doença.

Descritores: adipocinas; dermatomiosite; dislipidemias; miosite; síndrome X metabólica; imunologia; adulto jovem; estudos transversais.

ABSTRACT

Silva MG. ***Metabolic syndrome and serum adipocytokine features in young adult patients with dermatomyositis*** [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

Objective. To analyze the frequency of metabolic syndrome in young adult female dermatomyositis (DM) patients and to evaluate the possible association of metabolic syndrome with DM-related clinical and laboratory features. Secondly, to analyze the serum adipocytokine levels in DM patients.

Methods. The present cross-sectional single-center study included 35 DM patients according to the criteria of Bohan and Peter, who were age-, body mass index-matched to 48 healthy controls. The disease activity was based on parameter established by the *International Myositis Assessment and Clinical Studies Groups* (IMACS). Metabolic syndrome was diagnosed according to the criteria established 2009 Join Interim Statement. **Results.** The median age was comparable in both the DM and control groups (33.2 ± 6.5 and 33.3 ± 7.6 years, respectively), with median disease duration of 1 year. When compared to healthy control group, the DM patients had a higher prevalence of metabolic syndrome (34.3 vs. 6.3%; $P = 0.001$), as well high serum adiponectin and resistin levels, in contrast to low serum leptin levels. These adipocytokines correlated with various dyslipidemia parameters in DM patients. Additionally, DM cases with metabolic syndrome ($N = 12$) were older (36.7 ± 5.6 vs. 31.5 ± 8.0 years; $P = 0.035$) and have more disease activity index than cases without metabolic syndrome ($N = 23$). Nevertheless, adipocytokines distribution was similar in both groups. **Conclusion.** Compared to control group, Adult young female patients with DM show higher metabolic syndrome prevalence and a higher serum adiponectin and resistin levels, in contrast to lower serum leptin levels. Among the patients, the metabolic syndrome correlates positively with older age and with disease activity.

Descriptors: adipokines; dermatomyositis; dyslipidemias; miyositis; metabolic syndrome X; immunology; young adult; cross-sectional studies.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Desenho do estudo.....	21
------------------	------------------------	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Critérios classificatórios para dermatomiosite.....	07
Tabela 2.	Diferentes critérios classificatórios para a síndrome metabólica	11
Tabela 3.	Características gerais das pacientes com dermatomiosite e indivíduos saudáveis.....	29
Tabela 4.	Síndrome metabólica, comorbidades, estilo de vida e parâmetros laboratoriais das pacientes com dermatomiosite e indivíduos saudáveis.....	31
Tabela 5.	Características gerais das pacientes com e sem síndrome metabólica	32

LISTA DE SIGLAS

DCV	Doença cardiovascular
DM	Dermatomiosite
EGIR	<i>European Group for the Study Insulin Resistance</i>
EVA	Escala visual analógica
HAQ	<i>Healthy Assessment Questionnaire</i>
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IMACS	<i>International Myositis Assessment and Clinical Studies Group</i>
IMC	Índice de massa corporal
IL	Interleucina
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
MDAAT	<i>Myositis Disease Activity Assessment Tool</i>
MMT	<i>Muscle Manual Testing</i>
NCEP-ATP III	<i>National Cholesterol Education Program Third Adult Treatment Panel</i>
SM	Síndrome metabólica
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
WHO	<i>World Heart Organization</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	01
2. REVISÃO DA LITERATURA	04
2.1. Dermatomiosite.....	05
2.2. Fisiopatogênese	07
2.3. Síndrome metabólica	09
2.4. Síndrome metabólica em miopatias inflamatórias idiopáticas	12
2.5. Adipocitocinas	13
2.6. Adipocitocinas e doenças autoimunes sistêmicas	14
2.7. Tratamento medicamentoso.....	15
2.8. Justificativas do presente estudo	16
3. OBJETIVOS.....	17
3.1. Objetivos primários.....	18
3.2. Objetivos secundários.....	18
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	19
4.1. Desenho do estudo e casuística.....	20
4.2. Avaliação das pacientes	21
4.3. Análise das amostras de sangue.....	23
4.4. Classificação da síndrome metabólica	24
4.5. Análise estatística	24
5. RESULTADOS.....	25
6. DISCUSSÃO	35

7. CONCLUSÕES	41
REFERÊNCIAS	43
ANEXOS	56
Anexo A - Questionário da atividade da doença (dermatomiosite)	59
Anexo B - Manuscrito.....	60

INTRODUÇÃO

Dermatomiosite (DM) é uma miopatia inflamatória adquirida caracterizada por fraqueza muscular, progressiva, simétrica e predominantemente proximal dos membros, associada a lesões cutâneas típicas, como heliótropo e/ou pápulas de Gottron (Drake *et al.*, 1996; Koler *et al.*, 2001; Dalakas *et al.*, 2003; Souza *et al.*, 2012; Dimanckhie *et al.*, 2014).

A síndrome metabólica (SM) é uma condição multifatorial caracterizada pela presença de obesidade central, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica e intolerância à glicose (Grundy *et al.*, 2008; Sidiropoulos *et al.*, 2008).

A presença da SM está associada ao aumento dos fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV), assim como de diabetes mellitus (Nesto *et al.*, 2003; Alberti *et al.*, 2008). A DCV, por sua vez, é um importante problema de saúde pública, constituindo a causa mais importante de morbidade e mortalidade na população em geral (Lakka *et al.*, 2002).

A prevalência de SM em doenças reumatológicas é maior quando comparada à população geral, variando entre 14 a 63% (Pereira *et al.*, 2009; Surendar *et al.*, 2011). Entretanto, em contraste com outras doenças autoimunes sistêmicas, há atualmente apenas dois estudos avaliando a SM e os fatores de risco para DCV em pacientes adultos com miopatias inflamatórias idiopáticas (De Moraes *et al.*, 2013; De Souza *et al.*, 2014).

De fato, De Moraes *et al.* (2013) observaram 41,7% de SM em pacientes com DM. No entanto, esta alta frequência de SM pode ser explicada em parte porque foram incluídos pacientes com DM: de ambos os sexos, com ampla variação de faixa etária, mulheres pós-menopausadas, índice de massa corporal

(IMC) não pareado ao grupo controle e estes fatores podem ter contribuído com a maior prevalência de SM nesta amostra estudada.

As adipocitocinas são citocinas produzidas principalmente pelo tecido adiposo que exercem uma função fundamental na interface entre obesidade, inflamação, resistência insulínica, aterosclerose e imunidade (Fantuzzi, 2004; Matsuzawa *et al.*, 2004; Whitehead *et al.*, 2006). Assim sendo, as adipocitocinas estão envolvidas diretamente com a SM.

As adipocitocinas têm sido descritas em diferentes doenças autoimunes sistêmicas, como, por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico (Garcia *et al.*, 2002; Rovin *et al.*, 2006; Muniz *et al.*, 2015, Medeiros *et al.*, 2016), artrite reumatoide (Popa *et al.*, 2005; Ebina *et al.*, 2009; Kerekes *et al.*, 2014; Toussirost *et al.*, 2015), síndrome de Sjögren (Augusto *et al.*, 2016), arterite de Takayasu (Silva *et al.*, 2013), entre outras. Entretanto, o estudo destas citocinas é escasso em pacientes com DM (Arakawa *et al.*, 2011; Filková *et al.*, 2012) e, portanto, requer uma investigação adicional.

Assim sendo o objetivo do presente estudo foi avaliar a frequência de SM especificamente em mulheres jovens (pré-menopausadas) com DM pareadas por idade e por IMC com o grupo controle. Secundariamente, analisar simultaneamente diversas adipocitocinas (adiponectina, leptina e resistina) nesta amostragem de pacientes.

REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Dermatomiosite

DM é uma miopatia inflamatória adquirida caracterizada por fraqueza muscular, progressiva, simétrica e predominantemente proximal dos membros, associada a lesões cutâneas típicas, como heliótropo e/ou pápulas de Gottron (Drake *et al.*, 1996; Koler *et al.*, 2001; Dalakas *et al.*, 2003; Souza *et al.*, 2012; Dimanckhie *et al.*, 2014).

A incidência anual é estimada em 5 ~ 10 casos / milhão de habitantes. A idade dos pacientes no início da doença tem uma distribuição bimodal, com pico entre 5 e 15 anos, e entre 40 e 55 anos de idade. A DM ocorre na razão de duas mulheres para um homem (Drake *et al.*, 1996; Dalakas *et al.*, 2003).

Das manifestações extramusculares, o comprometimento cutâneo é característico em DM, sendo o heliótropo e as pápulas de Gottron, as erupções típicas que a definem. O heliótropo é caracterizado pela presença de erupções eritematosas ou violáceas peripalpebrais, podendo ainda cursar com a presença de edema palpebral. As pápulas de Gottron são caracterizadas pela presença de erupções hiperemiadas em regiões extensoras das metacarpofalângicas, interfalângicas, cotovelos e joelhos (Drake *et al.*, 1996; Koler *et al.*, 2001; Dalakas *et al.*, 2003; Souza *et al.*, 2012; Dimanckhie *et al.*, 2014).

Além destas lesões, podem ocorrer outras secundárias, como a presença de erupções cutâneas (*rash*), pescoço e tórax anterior (sinal do "V" do decote), em ombros e dorso (sinal do "xale"), fotossensibilidade, calcinose, úlceras, vasculites, hipertrofia das cutículas, eritemas periungueais, hiperqueratose e fissuras da região radial dos dedos e da palma das mãos, lembrando "mãos de

mecânico” (Drake *et al.*, 1996; Koler *et al.*, 2001; Dalakas *et al.*, 2003; Souza *et al.*, 2012; Dimanckhie *et al.*, 2014).

Outras manifestações extramusculares também podem ocorrer, tais como envolvimento articular, pulmonar, gastrointestinal e/ou cardiorrespiratório (Drake *et al.*, 1996; Targoff, 1997; Koler *et al.*, 2001; Dalakas *et al.*, 2003; Souza *et al.*, 2012; Dimanckhie *et al.*, 2014).

Os critérios classificatórios utilizados para definir a DM são os de Bohan e Peter (1975) conforme mostrados na **Tabela 1**.

Tabela 1. Critérios classificatórios para dermatomiosite.

Itens	Definição
1. Alterações cutâneas	Heliótopo e/ou pápulas de Gottron
2. Força muscular	Fraqueza muscular proximal e simétrica dos membros superiores e inferiores
3. Enzimas musculares	Aumento do nível sérico das enzimas: creatinofosfoquinase, aldolase, desidrogenase láctica, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase
4. Eletromiografia	a) aumento da atividade insercional, fibrilações e ondas pontiagudas positivas b) descargas espontâneas e bizarras de alta frequência c) unidades motoras polifásicas de baixa amplitude e de curta duração
5. Alterações histológicas	Variação no tamanho das fibras musculares, necrose e/ou regeneração das fibras musculares, presença de infiltrado inflamatório, além de atrofia das fibras musculares perifasciculares

Diagnóstico definitivo: Item 1 com pelo menos 3 dos itens 2 à 5

Diagnóstico provável: Item 1 com 2 dos itens 2 à 5

Diagnóstico possível: Item 1 com 1 dos itens 2 à 5

2.2. Fisiopatogênese

Sob aspecto imunopatológico sugere-se um papel relevante dos linfócitos B na patogênese da DM, baseadas na presença de autoanticorpos, deposição de imunocomplexos em junção dermoepiderme das lesões cutâneas e presença de linfócitos B em músculos inflamados (Engel *et al.*, 1986; Smith *et al.*, 1990)

e áreas perivasculares (Botet *et al.*, 1988; Dalakas *et al.*, 2004). Adicionalmente, há evidências da ativação do sistema do complemento, levando ao depósito do complexo de ataque de membrana (C5b-9) nos capilares endomisiais, resultando nesta redução da densidade capilar, inflamação perivascular, isquemia muscular, necrose e, em última análise, na atrofia das fibras musculares (Emslie-Smith e Engel, 1990; Gonçalves *et al.*, 2002; Noss *et al.*, 2006).

A ativação, quimiotaxia e invasão das células do sistema imunológico nos tecidos musculares, assim como a amplificação do processo inflamatório, são mediadas pelas diversas citocinas presentes localmente que, por sua vez, são produzidas pelas células do sistema imunológico, células endoteliais e fibras musculares. Assim sendo, além do papel relevante da imunidade celular e humoral, diversas citocinas têm sido caracterizadas e relacionadas à fisiopatogênese da DM.

Além da função fundamental das citocinas no mecanismo imunológico e inflamatório, tem sido descrito também o papel importante das citocinas na SM (Deepa *et al.*, 2006; Dziankowska *et al.*, 2011), conforme discutiremos posteriormente.

2.3. Síndrome metabólica

A SM é uma doença multifatorial que pode estar associada ao processo de inflamação sistêmica (Sidiropoulos *et al.*, 2008). É caracterizada pela presença de obesidade central, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica e intolerância à glicose (Grundy *et al.*, 2008).

A SM afeta diversas populações do mundo, entre elas, 27% da população da Índia, 30% da Europa (Cameron *et al.*, 2004) e 40% dos EUA (Ford *et al.*, 2004).

A presença da SM está associada ao aumento dos fatores de risco para o desenvolvimento de DCV, assim como de diabetes mellitus (Nesto *et al.*, 2003; Alberti *et al.*, 2008). A DCV, por sua vez, é um importante problema de saúde pública, constituindo a causa mais importante de morbidade e mortalidade na população em geral (Lakka *et al.*, 2002).

O risco relativo de desenvolver DCV associada à SM está aumentado de duas a cinco vezes na população geral (Isomaa *et al.*, 2001; Ridker *et al.*, 2003), enquanto que no diabetes mellitus, o risco é de cinco vezes maior (Isomaa *et al.*, 2001; Schmidt *et al.*, 2005).

Historicamente, o conceito de SM foi originalmente definido por Reaven *et al.* (1988) que mostraram que alguns fatores de risco aparecem com frequência em determinados indivíduos (por exemplo: sensibilidade alterada à insulina), o qual ele nomeou inicialmente como síndrome de resistência à insulina (Reaven *et al.*, 1988; Reaven *et al.*, 2005). Entretanto, a definição para SM passou, posteriormente, por diversas alterações devido à falta de consenso na

determinação dos parâmetros adotados (Alberti *et al.*, 1999; *Adult Treatment Panel III*, 2001; Brent *et al.*, 2004; Alberti *et al.*, 2006; Alberti *et al.*, 2009), como mostra a **Tabela 2**.

A classificação mais recente de SM, a qual será utilizada no presente estudo, é resultado de unificação de diversos critérios disponíveis de SM. Embora na nova classificação não tenha havido consenso entre os parâmetros para medida de circunferência abdominal, ficou acordado conforme as exigências da *International Diabetes Federation* (IDF), que a triagem para tal categoria deverá ser um critério preliminar imprescindível para definir a SM (Alberti *et al.*, 2009).

Tabela 2. Diferentes critérios classificatórios para a síndrome metabólica.

	WHO	NCEP ATP III	EGIR	IDF
Ano	1999	2001	2006	2009
Referências	Alberti <i>et al.</i>	<i>Adult Treatment Panel III</i>	Alberti <i>et al.</i>	Alberti <i>et al.</i>
Itens obrigatórios	Intolerância à glicose, diabetes e/ou resistência insulínica e mais 2 anormalidades	≥ 3 dos 5 fatores de risco	Resistência insulínica e mais 2 parâmetros	Obesidade central e 2 ou mais parâmetros
Glicemia em jejum (mg/dL)	Parâmetro não utilizado	≥ 100 ou diagnóstico de diabetes	110, mas não diabético	≥ 100
Pressão Arterial (mmHg)	≥ 140x90 ou em tratamento	≥ 130x85 ou em tratamento	≥ 140x90 ou em tratamento	≥ 130x85 ou em tratamento
HDL (mg/dL)	< 35 (♂) ou < 40 (♀)	< 40 (♂) ou < 50 (♀)	< 39 ou em tratamento	< 40 (♂) ou < 50 (♀)
Triglicérides (mg/dL)	≥ 150	≥ 150 ou em tratamento	>178 mg/dL	≥ 150 ou em tratamento
Circunferência abdominal (cm)	> 90 (♂) ou > 85 (♀) ou IMC > 30 kg/m ²	> 102 (♂) ou > 88 (♀)	≥ 94 (♂) ou > 80 (♀)	≥ 90 cm (♂) e ≥ 80 cm (♀)* ou ≥ 94 cm (♂) e ≥ 80 cm (♀)**
Microalbuminúria	Excreção de albumina > 20 µg/minuto	Parâmetro não adotado	Parâmetro não adotado	Parâmetro não adotado

* População da América central e sul-asiática.

** Populações europeias, africanos, árabes (oriente médio) e orientais.

EGIR: *European Group for the Study Insulin Resistance*; IDF: *International Diabetes Federation*; IMC: índice de massa corporal; NCEP-ATP III: *National Cholesterol Education Program Third Adult Treatment Panel*; WHO: *World Heart Organization*.

2.4. Síndrome metabólica em miopatias inflamatórias idiopáticas

A prevalência de SM em doenças reumatológicas é maior quando comparada à população geral, variando entre 14 a 63% (Pereira *et al.*, 2009; Surendar *et al.*, 2011). Entretanto, em contraste com outras doenças autoimunes sistêmicas, há atualmente apenas dois estudos avaliando a SM e os fatores de risco para DCV em pacientes adultos com miopatias inflamatórias idiopáticas (De Moraes *et al.*, 2013; De Souza *et al.*, 2014).

De Moraes *et al.* (2013) observaram 41,7% de SM em pacientes com DM. No entanto, esta alta frequência de SM pode ser explicada em parte porque foram incluídos pacientes com DM: de ambos os sexos, com ampla variação de faixa etária, mulheres pós-menopausadas, índice de massa corporal (IMC) não pareado ao grupo controle e estes fatores podem ter contribuído com a maior prevalência de SM nesta amostra estudada.

Assim sendo é importante avaliar a SM especificamente em pacientes com DM e com as seguintes características mais específicas: mulheres jovens (pré-menopausadas) pareadas por idade e por IMC com o grupo controle, visto que os fatores, como sexo (hormonais, dislipidemia, circunferência abdominal), idade (indivíduos com maior faixa etária) e IMC podem influenciar na análise de prevalência da SM.

2.5. Adipocitocinas

O tecido adiposo tem sido considerado não somente um órgão de armazenamento de energia, mas também um órgão endócrino, atuando no peso corporal, metabolismo da glicose e homeostase de lipídeos (Ouchi *et al.*, 2003; Berg *et al.*, 2005), afetando assim diferentes parâmetros da SM.

O envolvimento endócrino do tecido adiposo é realizado por um grupo de peptídeos ativos conhecidos como adipocitocinas, as quais podem induzir respostas principalmente pró-inflamatórias (por exemplo: leptina e resistina) ou predominantemente anti-inflamatórias, por exemplo: adiponectina (Greenberg *et al.*, 2006).

Assim sendo, juntamente com outras citocinas, tais como fator de *tumor necrosis factor* alfa (TNF α), interleucina (IL)-6, IL-1 β , amiloide A sérica-3, α 1-glicoproteína ácida, pentraxina-3 e antagonista de receptor de IL-1 (Brent e Wisse, 2004), as adipocitocinas são consideradas também citocinas relacionadas com a SM.

De acordo com Garcia *et al.* (2002), os distúrbios relacionados com a SM podem ser agravados nas doenças autoimunes sistêmicas, decorrentes de processo inflamatório sistêmico, o qual está presente inclusive em pacientes com miopatias inflamatórias adquiridas.

2.6. Adipocitocinas e doenças autoimunes sistêmicas

As adipocitocinas têm sido descritas em diferentes doenças autoimunes sistêmicas, como, por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico (Garcia *et al.*, 2002; Rovin *et al.*, 2006; Muniz *et al.*, 2015, Medeiros *et al.*, 2016), artrite reumatoide (Popa *et al.*, 2005; Ebina *et al.*, 2009; Kerekes *et al.*, 2014; Toussirot *et al.*, 2015), síndrome de Sjögren (Augusto *et al.*, 2016), arterite de Takayasu (Silva *et al.*, 2013), entre outras. Entretanto, o estudo destas citocinas é escasso em pacientes com DM (Arakawa *et al.*, 2011; Filková *et al.*, 2012).

Arakawa *et al.* (2011) mostraram que apesar do nível sérico de adiponectina estar semelhante entre os pacientes com DM e o grupo controle, a adiponectina correlacionou com o envolvimento pulmonar. Entretanto, como limitação do estudo, os autores analisaram uma casuística pequena e excluíram os indivíduos com a SM.

Filková *et al.* (2012) observaram altos níveis séricos de resistina em pacientes com DM, que associaram ao processo inflamatório, lesão muscular e maior índice global de atividade da doença. No entanto, este estudo limitou-se a uma amostragem heterogênea de 42 casos com miopatias inflamatórias, dos quais apenas 17 pacientes com DM (ambos os sexos).

Assim sendo, devido à escassez e de limitações dos trabalhos de adipocitocinas em DM, estudos adicionais serão necessários para melhor compreensão da função destas citocinas em pacientes com DM.

2.7. Tratamento medicamentoso

Embora seja controverso na literatura, o uso de corticosteroide e/ou imunossupressores podem interferir no nível sérico das citocinas (Shojima *et al.*, 2002; Degawa *et al.*, 2005; Lewandowski *et al.*, 2006; Laurberg *et al.*, 2009). Por exemplo, Degawa *et al.* (2005) observaram uma diminuição da produção de adiponectina pelos adipócitos humanos mediante uso de corticosteroide, enquanto que Shojima *et al.* (2002) observaram um aumento do nível de resistina em adipócitos de ratos (*in vitro*). Já Lewandowski *et al.* (2006) não observaram, após administração de corticosteroide, diferenças nos níveis séricos de adiponectina e de resistina em pacientes sobrepesos, quando comparados ao um grupo controle pareado por sexo, idade e IMC.

Laurberg *et al.* (2009) observaram que o uso de metotrexato aumentou em 13% o nível sérico de adiponectina em pacientes com artrite reumatoide.

Muniz *et al.* (2015) observaram que o uso de corticosteroide aumentou a frequência de SM em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Em contrapartida, observaram o efeito protetor do uso de antimaláricos, diminuindo inclusive a prevalência de SM, mesmo em pacientes já em uso de corticosteroides.

2.8. Justificativas do presente estudo

Até o presente momento, não há estudos analisando a frequência de SM especificamente em pacientes adultos jovens com DM, assim como a análise simultânea do nível sérico de diversas adipocitocinas neste grupo de pacientes.

OBJETIVOS

3.1. Objetivos primários

Analisar a frequência de SM em pacientes adultas jovens com DM.

3.2. Objetivos secundários

- a) Correlacionar a presença de SM nesta amostragem com os dados clínicos, laboratoriais, tratamento e atividade da doença.
- b) Analisar o perfil das adipocitocinas (leptina, resistina e adiponectina) em pacientes adultas jovens com DM, correlacionando com os dados clínicos, laboratoriais, tratamento e atividade da doença, assim como os diversos aspectos da SM.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1. Desenho do estudo e casuística

Trata-se de um estudo transversal realizado entre janeiro de 2012 e julho de 2014, com 106 pacientes do sexo feminino com DM, segundo os critérios classificatórios de Bohan e Peter (1975). Estas pacientes estavam em acompanhamento regular no Ambulatório de Miopatias Inflamatórias do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP) - São Paulo. O grupo controle incluiu mulheres saudáveis e selecionadas no mesmo período, através de convites verbais (parentes das pacientes ou funcionárias do complexo HC/FMUSP - São Paulo).

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HC/FMUSP e todas as participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Foram excluídas as pacientes com miosite associada à neoplasia (N = 10), presença de outras doenças autoimunes sistêmicas associadas (N = 9), infecções agudas e/ou crônicas (N = 12), doença renal ou hepática (N = 5), totalizando 74 pacientes. Destas pacientes, foram ainda excluídas aquelas com IMC ≥ 30 kg/m² (N = 20), idade < 18 anos (N = 1) e > 45 anos (N = 34).

Após a aplicação destes critérios rigorosos de exclusão, 35 pacientes foram incluídas no estudo final (**Figura 1**) as quais foram pareadas por idade e por IMC a 48 voluntárias saudáveis.

Figura 1. Desenho do estudo.

4.2. Avaliação das pacientes

Todas as participantes selecionadas foram submetidas a uma avaliação clínica que incluiu uma entrevista padronizada e sistemática, a fim de avaliar a presença ou não de comorbidades. Os seguintes dados foram coletados:

- Dados demográficos: idade atual das pacientes, condição socioeconômica (Almeida *et al.*, 1991), etnia, circunferência abdominal e IMC (kg/m^2);
- Dados clínicos e laboratoriais: idade no início da doença, duração da doença, manifestações clínicas, nível sérico de creatinofosfoquinase, aldolase, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, desidrogenase láctica, colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), triglicérides e glicemia de jejum;

- c) Parâmetros da atividade da doença: Os parâmetros da atividade da doença foram avaliados através da aplicação do questionário e pontuações, através da escala visual analógica (EVA) da avaliação global da doença feita pelo médico e pelo paciente (Rider *et al.*, 1997), *Muscle Manual Testing* (MMT-8) (Rider *et al.*, 2003; Harris *et al.*, 2009 e Rider *et al.*, 2010), *Healthy Assessment Questionnaire* (HAQ) (Bruce *et al.*, 2003), *Myositis Disease Activity Assessment Tool* (MDAAT) (Isenberg *et al.*, 2004);
- d) Comorbidades: hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2, hipotireoidismo, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral isquêmico. Dislipidemia foi definida como colesterol total no plasma > 200 mg/dL, HDL < 40 mg/dL, LDL > 130 mg/dL, triglicérides > 150 mg/dL, ou em uso de medicamento para a dislipidemia (De Backer *et al.*, 2003);
- e) Estilo de vida: tabagismo, etilismo, sedentarismo (Matsudo *et al.*, 2001; Craig *et al.*, 2003) e alterações do hábito alimentar (conforme mencionadas pelas pacientes);
- f) Tratamento medicamentoso: imunossupressores, imunomoduladores, corticosteroides doses atuais e cumulativas (nos últimos três meses e desde o início dos sintomas), antimaláricos (difosfato de cloroquina ou sulfato de hidroxicloroquina);
- g) Histórico familiar para DCV: infarto agudo do miocárdio, angina e morte súbita em familiares do primeiro grau (antes dos 65 anos).

As DCV e os fatores de risco para a DCV foram considerados quando havia a presença de doenças cardíacas coronárias, doença cerebrovascular (por exemplo: acidente vascular isquêmico), trombose venosa profunda, embolia pulmonar, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, tabagismo, sedentarismo, etilismo e/ou dislipidemia.

4.3. Análise das amostras de sangue

Foram coletados 5 mL de sangue venoso de todas as participantes após jejum de 12 horas, colhidos no tubo (Vacutainer®) contendo gel ativador de coágulo e imediatamente (<30 minutos) as amostras foram centrifugadas à 3000 rpm, por 10 minutos, à 4 °C.

O soro processado foi adicionado ao microtubo e armazenado em freezer à -80 °C para posterior análise das adipocitocinas (adiponectina, leptina e resistina) no Laboratório de Miopatias Inflamatórias (LIM 17) da Disciplina de Reumatologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - São Paulo.

Para a análise das adipocitocinas, foram utilizados 25 µL do soro de cada amostra, determinada posteriormente através do equipamento Luminex xMAP Technology.

4.4. Classificação da síndrome metabólica

A SM foi classificada, baseando-se nos critérios preconizados por diversos colaboradores da *Joint Interim Statement* da *International Diabetes Federation*, *National Heart, Lung, and Blood Institute*; *American Heart Association*; *World Heart Federation*; *International Atherosclerosis Society*; and *International Association for the Study of Obesity* (Alberti *et al.*, 2009) - **Tabela 2**.

4.5. Análise estatística

O teste Kolmogorov-Smirnov foi usado para avaliar a distribuição de cada parâmetro. As características demográficas e clínicas foram expressas como média $\pm$ desvio padrão para variáveis contínuas ou como frequências e porcentagens (%) para variáveis categóricas. A mediana (interquartil 25% - 75%) foi calculada para variáveis contínuas com distribuição não normal.

Comparações entre os parâmetros dos pacientes e controles foram realizadas através do teste de *t*-Student ou teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas, enquanto o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher foi utilizado para avaliar variáveis categóricas. A correlação (*rho*) entre os parâmetros foi analisada por correlação de *Spearman*. Valores de $P < 0,050$ foram considerados significantes. Todas as análises foram realizadas com o software de estatística SPSS 15.0 (Chicago, EUA).

RESULTADOS

Foram avaliadas 35 pacientes com DM e 48 controles. A média de idade, etnia, condição socioeconômica, IMC e peso foram similares entre ambos os grupos (**Tabela 3**).

A idade no início da doença foi de 28,4 anos, com a mediana de duração entre o diagnóstico e o início dos sintomas de cinco meses, e a duração média da doença de um ano. Os parâmetros da atividade da doença também estão mostrados na **Tabela 3**.

Dois terços das pacientes com DM estavam utilizando prednisona na ocasião da coleta do sangue. A dose cumulativa mediana de todas as pacientes foi de 825 mg (nos últimos três meses da coleta de sangue) e de 15,6 g (desde o início dos sintomas da doença). Oito pacientes (22,9%) estavam utilizando antimaláricos (difosfato de cloroquina 250 mg/dia ou sulfato de hidroxicloroquina 400 mg/dia).

Mesmo diante de grande parte das pacientes em uso de corticosteroides e imunossuppressores/imunomoduladores, não foi observada correlação entre o tratamento medicamentoso e os níveis de adipocitocinas. Notamos ainda que a terapia utilizada (corticoesteroides e antimaláricos) não interferiu nos demais resultados encontrados.

Além disso, metade das pacientes estava em uso de pelo menos um imunossupressor ou imunomodulador: azatioprina (2-3 mg/kg/dia), metotrexato (15-25 mg/semana), ciclosporina (1,5-2,5 mg/kg/dia), micofenolato de mofetila (2-3 g/dia), rituximabe (anti-CD20), ciclofosfamida (0,8 g/m² superfície corpórea), leflunomida (20 mg/dia) e/ou imunoglobulina intravenosa humana (2 g/kg, 1 x/dia, 2 dias consecutivos) (**Tabela 3**).

Houve uma alta frequência de SM em pacientes com DM, quando comparadas ao grupo controle (respectivamente, 34,3 vs. 6,3%; $P = 0,001$) (**Tabela 4**). A circunferência abdominal, um dos critérios da SM, também estava elevada nas pacientes com DM, quando comparada a do grupo controle.

Não houve diferença entre os grupos em relação às comorbidades, estilo de vida e histórico familiar para as DCV (**Tabela 4**), com a exceção da diabetes mellitus, que estava presente somente nas pacientes com DM e, o tabagismo (6,3%), no grupo controle.

Não houve nenhum caso de acidente vascular cerebral isquêmico, infarto agudo do miocárdio nem etilismo em ambos os grupos.

Também não houve diferença nos níveis de glicemia em jejum, colesterol total em ambos os grupos. Contudo, havia um alto nível sérico HDL e leptina no grupo controle, enquanto que os níveis séricos de LDL, triglicérides, insulina, adiponectina e resistina estavam elevados nas pacientes com DM.

Analisando todos os parâmetros mencionados nas **Tabelas 3 e 4**, e especificamente nas pacientes com DM, o nível sérico adiponectina correlacionou-se moderadamente com o nível sérico de colesterol total ($\rho = 0,444$; $P = 0,014$) e LDL ($\rho = 0,443$; $P = 0,014$). A resistina correlacionou-se moderadamente com triglicérides ($\rho = 0,400$; $P = 0,029$). A leptina correlacionou-se negativamente com o nível de soro de aldolase ($\rho = -0,502$; $P = 0,008$), triglicérides ($\rho = -0,448$; $P = 0,017$), alanina aminotransferase ($\rho = -0,570$; $P = 0,002$) e aspartato aminotransferase ($\rho = -0,582$; $P = 0,001$). Estas citocinas não correlacionaram com outros parâmetros.

Análise adicional de pacientes de DM com (N = 12) e sem (N = 23) SM, mostrou que aquelas com a SM eram com faixa etária maior (**Tabela 5**), quando comparadas às pacientes sem SM (respectivamente, $36,7 \pm 5,6$ vs. $31,5 \pm 8,0$ anos; $P = 0,035$).

A distribuição da etnia, estado socioeconômico, idade no início da doença, duração entre o diagnóstico e o início dos sintomas, duração da doença, IMC, peso, tratamento medicamentoso (corticosteroides, antimaláricos, imunossupressores e imunomoduladores) e comorbidades foram comparáveis entre as pacientes com e sem a SM.

A distribuição de heliótropo e as pápulas de Gottron foram também similares em ambos os grupos, em contraste para os sinais do "xale" e "V" do decote que foram mais frequentes nas pacientes com a SM.

Neste grupo de pacientes com a SM, os parâmetros da atividade da doença também estavam elevados, com a exceção de HAQ, MDAAT, creatinofosfoquinase e aldolase, que foram semelhantes entre os grupos.

Os parâmetros insulina e adipocitocinas (adiponectina, leptina e resistina) foram também comparáveis entre as pacientes com e sem SM.

Tabela 3. Características gerais das pacientes com dermatomiosite e indivíduos saudáveis.

Parâmetros	DM (n=35)	Controles (n=48)	P
Idade (anos)	33,3±7,6	33,2±6,5	0,951
Raça branca	26 (74,3)	34 (70,8)	0,807
Condição socioeconômica (B e C)	31 (81,6)	46 (95,8)	0,586
Idade no início da doença (anos)	28,4±9,0	-	-
Tempo para o diagnóstico (meses)	5 (2-18)	-	-
Duração da doença (anos)	1,0 (0-6,0)	-	-
Índice de massa corpórea (kg/m ²)	24,5±3,2	24,3±2,6	0,872
Peso (kg)	63,5±9,3	63,7±7,4	0,914
MMT-8	76 (70-80)	-	-
HAQ (0,00-3,00)	0,86 (0,00-1,71)	-	-
EVA paciente (0-10 mm)	3 (0-5)	-	-
EVA médico (0-10 mm)	4 (0-5)	-	-
MDAAT	0 (0-1)	-	-
Creatinofosfoquinase (U/L)	124 (86-458)	98 (72-122)	0,011
Aldolase (U/L)	6,3 (4,0-11,0)	3,4 (2,8-3,4)	<0,001
Desidrogenase láctica (U/L)	423 (654-715)	322 (293-385)	0,001
Alanina aminotransferase (U/L)	22 (13-51)	15 (12-20)	0,003
Aspartato aminotransferase (U/L)	19 (16-71)	19 (16-21)	0,001
Prednisona			-
Uso atual	23 (65,7)	-	-
Dose cumulativa* (mg)	825 (0-3045)	-	-
Dose cumulativa** (g)	15,6	-	-
Antimaláricos	8 (22,9)	-	-
Imunossuppressores/imunomodulares			
Nenhum	18 (51,4)	-	-
Um	12 (34,3)	-	-
Dois	5 (14,3)	-	-

Resultados expressos em porcentagem (%), média ± desvio padrão, mediana (interquartil 25% - 75%).

DM: dermatomiosite; EVA: escala visual analógica; HAQ: *Health Assessment Questionnaire*; MMT; *Muscle Manual Testing*; MDAAT: *Myositis Disease Activity Assessment Tool*.

* Últimos 3 meses; ** desde o início de sintomas; imunossupressores / imunomodulares: azatioprina (2-3 mg/kg/dia), metotrexato (15-25 mg/semana), ciclosporina (1,5-2,5 mg/kg/dia), micofenolato de mofetila (2-3 g/dia, rituximabe, ciclofosfamida (0,8 g/m² superfície corporal), leflunomida (20 mg/dia) e/ou imunoglobulina humana intravenosa (2 g/kg, 1x/dia, dois dias consecutivos).

Tabela 4. Síndrome metabólica, comorbidades, estilo de vida e parâmetros laboratoriais das pacientes com dermatomiosite e indivíduos saudáveis.

Parâmetros	DM (n=35)	Controle (n=48)	P
Síndrome metabólica	12 (34,3)	3 (6,3)	0,001
Circunferência abdominal (cm)	88,6±10,1	78,9±9,0	<0,001
≥ 80 cm	26 (74,3)	22 (45,8)	0,013
Hipertensão arterial sistêmica	3 (8,6)	1 (2,1)	0,305
Diabetes mellitus	1 (2,9)	0	
Acidente vascular cerebral	0	0	1,000
Infarto agudo do miocárdio	0	0	1,000
Hipotireoidismo	3 (8,6)	2 (4,2)	0,646
Sedentarismo	30 (85,7)	42 (87,5)	0,984
Alterações no hábito alimentar	2 (5,7)	5 (10,4)	1,000
Etilismo	0	0	1,000
Tabagismo	0	3 (6,3)	-
História familiar para as DCV	1 (2,9)	4 (8,3)	0,391
Glicemia de jejum (mg/dL)	81 (76-89)	79 (70-84)	0,157
≥ 100 mg/dL	5 (14,3)	1 (2,1)	0,078
Colesterol total (mg/dL)	175,2±36,8	185,4±31,5	0,190
LDL (mg/dL)	103,2±32,1	107,3±27,0	0,540
HDL (mg/dL)	48 (42-63)	55 (52-65)	0,017
≤ 50 (mg/dL)	18 (51,4)	7 (14,6)	0,001
Triglicérides (mg/dL)	83 (61-180)	82 (64-109)	0,017
≥ 150 (mg/dL)	13 (37,1)	4 (8,3)	0,002
Insulina (U/L)	13,0 (9,3-19,5)	7,5 (5,4-12,1)	<0,001
Adiponectina (ng/mL)	87,3 (56,1-115,8)	58,8 (39,5-75,8)	0,010
Leptina (ng/mL)	7,9 (0,7-13,6)	14,8 (7,9-22,1)	0,004
Resistina (pg/mL)	100 (80-167)	89 (70-112)	0,049

Resultados expressos em porcentagem (%) ou mediana (interquartil 25% - 75%).

DCV: doença cardiovascular; DM: dermatomiosite; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade.

Tabela 5. Características gerais das pacientes com e sem síndrome metabólica.

Parâmetros	SM (+) (n=12)	SM (-) (n=23)	P
Idade (anos)	36,7±5,6	31,5±8,0	0,035
Raça branca	7 (58,3)	19 (82,6)	0,220
Condição socioeconômica (B ou C)	12 (100,0)	19 (82,6)	0,536
Idade no início da doença (anos)	31,0±10,0	27,1±8,3	0,260
Tempo para o diagnóstico	4 (1-14)	5 (3-18)	0,381
Duração da doença (anos)	0 (0-9)	2 (0-6)	0,362
Índice de massa corporal (kg/m ²)	25,0±2,6	24,2±3,5	0,511
Peso (kg)	63,6±9,7	63,4±9,2	0,938
Manifestações cutâneas			
Heliotropo	10 (83,3)	20 (87,0)	1,000
Sinal de Gottron	12 (100,0)	21 (91,3)	0,536
Sinal do "V" do decote	6 (50,0)	3 (13,0)	0,038
Sinal do "xale"	5 (41,7)	1 (4,3)	0,012
MMT-8	66 (60-76)	80 (74-80)	0,002
HAQ (0,00-3,00)	1,15 (0,00-2,68)	0,57 (0,00-1,71)	0,172
EVA paciente (0-10 mm)	6 (4-7)	2 (0-5)	0,001
EVA médico (0-10 mm)	6 (4-7)	2 (0-5)	0,001
MDAAT	0 (0-4)	0 (0-0)	0,344
Creatinofosfoquinase (U/L)	122 (71-1447)	130 (84-232)	0,817
Aldolase (U/L)	6,9 (5,3-31,4)	5,7 (3,8-10,3)	0,292
Desidrogenase láctica (U/L)	659 (425-1170)	372 (282-476)	0,010
Alanina aminotransferase (U/L)	57 (65-143)	20 (16-32)	0,028
Aspartato aminotransferase (U/L)	56 (22-96)	19 (19-30)	0,031
Prednisona			
Uso atual	9 (75,0)	14 (60,9)	0,476
Dose cumulativa* (mg)	700 (105-3075)	825 (0-3045)	0,958
Dose cumulativa** (g)	7,10 (1,6-23,0)	15,6 (11,0-30,4)	0,156
Antimaláricos	2 (16,7)	6 (26,1)	0,685
Imunossupressores/imunomodulares			
Nenhum	9 (75,0)	9 (39,1)	0,075

Um	2 (16,7)	10 (43,5)	0,149
Dois	1 (8,3)	4 (17,4)	0,640
Hipertensão arterial sistêmica	3 (25,0)	0	-
Circunferência abdominal (cm)	92,3±9,7	86,5±9,9	0,112
≥ 80 cm	10 (83,3)	16 (69,6)	0,450
Diabetes mellitus	1 (8,3)	0	-
Acidente vascular cerebral isquêmico	0	0	-
Infarto agudo do miocárdio	0	0	-
Hipotireoidismo	2 (16,7)	1 (4,3)	0,266
Sedentarismo	1 (8,3)	2 (8,7)	1,000
Alterações de hábito alimentar	1 (8,3)	1 (4,3)	1,000
Etilismo	0	0	-
Tabagismo	0	0	-
História familiar para as DCV	1 (8,3)	0	-
Glicemia de jejum (mg/dL)	82 (65-144)	80 (74-85)	0,526
≥ 100 mg/dL	4 (33,3)	1 (4,3)	0,038
Colesterol total (mg/dL)	179 (145-212)	165 (144-191)	0,668
LDL (mg/dL)	106,8±33,8	101,3±31,8	0,652
HDL (mg/dL)	39,2±11,0	59,3±18,2	<0,001
≤ 50 (mg/dL)	11 (91,7)	7 (30,4)	0,001
Triglicérides (mg/dL)	160 (99-241)	80 (60-136)	0,016
≥ 150 (mg/dL)	9 (75,0)	4 (17,4)	0,002
Insulina (U/L)	16,5 (9,4-30,0)	12,3 (6,8-18,2)	0,321
Adiponectina (ng/mL)	74,8 (39,3-125,0)	95,1 (54,0-116,3)	0,349
Leptina (ng/mL)	4,3 (1,35-12,0)	8,9 (0,7-14,7)	0,709
Resistina (pg/mL)	204 (86-292)	92 (76-123)	0,077

Resultados expressos em porcentagem (%), média ± desvio padrão, mediana (interquartil 25% - 75%).

DCV: doença cardiovascular; DM: dermatomiosite; EVA: escala visual analógica; HAQ: *Health Assessment Questionnaire*; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; MMT; *Muscle Manual Testing*; MDAAT: *Myositis Disease Activity Assessment Tool*.

* Últimos 3 meses; ** desde o início dos sintomas; imunossupressores / imunomoduladores: azatioprina (2-3 mg/kg/dia), metotrexato (15-25 mg/semana), ciclosporina (1,5-2,5 mg/kg/dia), micofenolato de mofetil (2-3 g/dia), rituximabe,

ciclofosfamida ($0,8 \text{ g/m}^2$ superfície corpórea), leflunomida (20 mg/dia) e/ou imunoglobulina intravenosa humana (2 g/kg, 1x/dia, por dois dias consecutivos).

DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo a identificar uma alta prevalência de SM em pacientes adultas jovens com DM. Além disso, observamos alto nível sérico de adiponectina e resistina, em contraste com o baixo nível sérico de leptina nestas pacientes, quando comparadas ao grupo controle. Análise adicional mostrou que a SM correlacionou positivamente com a maior faixa etária e com os parâmetros da atividade da doença, como MMT-8, EVA paciente e EVA médico. Observou-se ainda uma correlação entre a presença de SM e de lesões cutâneas, como o sinal do “V” do decote e sinal do “xale”.

Entre os pontos fortes do presente estudo, analisamos especificamente as pacientes adultas jovens, em idade fértil e com DM bem definida, visto que os fatores, como menopausa, sexo (hormonal, dislipidemia, circunferência abdominal), podem influenciar na análise de prevalência da SM (Alberti *et al.*, 2009).

Estudos prévios mostraram uma alta prevalência de SM em doenças reumatológicas, variando de 14 a 63% (Pereira *et al.*, 2009; Surendar *et al.*, 2011). Entretanto, até o presente momento, há somente dois estudos na literatura que analisaram a prevalência de SM (de acordo com o critério de *Adult Treatment Panel III*, I (2001) em miopatias inflamatórias idiopáticas (De Moraes *et al.*, 2013; De Souza *et al.*, 2014).

Os estudos de De Moraes *et al.* (2013) e De Souza *et al.* (2014) mostraram 41,7% e 45,7% de SM, respectivamente, em pacientes com DM e PM. No entanto, os autores analisaram ambos os sexos, com grande variação de faixa etária (incluindo mulheres pós-menopausadas) e o IMC dos pacientes

não tinha sido pareado com o do grupo controle. Estes fatores podem ter contribuído para uma maior prevalência de SM nesta amostra analisada.

No presente estudo, excluímos todos estes possíveis parâmetros de confusão. Ainda assim, observou-se uma persistente elevação da frequência de SM em pacientes com DM (34,3%), quando comparadas aos indivíduos do grupo controle (6,3%). Apesar das pacientes terem o IMC pareado com o do grupo controle, observamos maior circunferência abdominal nestes indivíduos em comparação aos últimos, o que pode ter contribuído com o aumento da frequência de SM nas pacientes.

Em relação às comorbidades, foi observada uma baixa prevalência de fatores de risco para DCV, em contraste com o trabalho anterior (De Moraes *et al.*, 2013). Esta baixa frequência pode ter ocorrido pelo fato de termos incluído indivíduos jovens e com curta duração da doença.

Análises adicionais mostraram altos níveis séricos de adiponectina e resistina, em contraste com o baixo nível sérico de leptina nas pacientes, em relação aos indivíduos do grupo controle.

A adiponectina, que é um hormônio abundantemente secretado pelos adipócitos, sob condições normais, possui propriedades antidiabética, anti-inflamatória e antiaterogênica (Brent *et al.*, 2004). Contudo, esta citocina por ser induzida, por exemplo, no músculo esquelético, após uma agressão inflamatória ou metabólica e estresse oxidativo (Lago *et al.*, 2007). Assim, os níveis séricos elevados de adiponectina encontrados nas nossas pacientes com DM pode ser um mecanismo de proteção para contrabalancear a inflamação crônica sistêmica e o processo imunológico presente no musculo esquelético.

Dentre as pacientes com DM, o nível sérico de adiponectina correlacionou moderadamente com o nível sérico de colesterol total e LDL, mas não com outros parâmetros, incluindo os clássicos parâmetros de SM e insulinemia. Isto pode ter ocorrido decorrente dos rigorosos critérios de inclusão e exclusão adotados no presente estudo, conduzindo pacientes com características relativamente homogêneas.

Embora as pacientes tenham sido pareadas com o IMC ao grupo controle, a circunferência abdominal, que está relacionada com a obesidade visceral, foi estatisticamente maior nas pacientes com DM. Entretanto, não houve correlação entre o nível sérico de adiponectina e os parâmetros de circunferência abdominal. Portanto, a alta adiponectinemia encontrada nas nossas pacientes pode não ser justificada pelas possíveis mudanças de distribuição de massa visceral.

Ao contrário da adiponectina, a resistina é considerada uma proteína pró-inflamatória, com efeito aterogênico e associado com a resistência insulínica periférica (Brent *et al.*, 2004). Estudos prévios mostraram há elevação do nível sérico de resistina em uma amostra de pacientes de ambos os sexos, ampla faixa etária, cursando com quadro de miopatias inflamatórias (DM e outras miosites). Além disto, a resistina, nesta amostragem, correlacionou com a presença de processo inflamatório, danos musculares e alto índice de atividade global da doença (Filková *et al.*, 2012).

Filková *et al.* (2012) e Olazagasti *et al.* (2015) mostraram também que a expressão gênica de resistina em tecido muscular era significativamente mais elevada em pacientes, quando comparada a expressão gênica de resistina

proveniente das biópsias musculares de indivíduos do grupo controle. Assim sendo, a resistina pode ter um papel potencial na patogênese das miopatias inflamatórias. No presente estudo, o nível sérico da resistina estava aumentado nas pacientes, mas correlacionou, entre os diversos parâmetros clinicolaboratoriais analisados, apenas com o nível sérico de triglicérides.

Em contraste, encontramos baixo nível sérico da leptina nas pacientes, quando comparadas aos indivíduos do grupo controle. A leptina é uma citocina produzida principalmente pelo tecido adiposo branco, atuando em uma grande variedade de processos fisiológicos incluídos na modulação da resposta imunológica, atuando como um citocina pró-inflamatória nas respostas imunes e está associada a algumas doenças autoimunes (Del Prete *et al.*, 2014).

Paradoxalmente, no presente estudo, a leptina correlacionou negativamente com o nível sérico das enzimas musculares e com os triglicerídeos.

Análises adicionais das pacientes com vs. sem a SM mostraram que as pacientes com esta síndrome apresentavam idades maiores, reforçando os dados do estudo prévio (De Moraes *et al.*, 2013). Além disso, houve uma associação positiva entre a SM e os parâmetros de atividade da doença [MMT-8, EVA paciente, EVA médico e enzimas musculares (exceção de creatinofosfoquinase e aldolase)], assim como as lesões cutâneas (sinal do "V" do decote e do "xale").

Os resultados do presente estudo também mostraram que, entre as pacientes com vs. sem a SM, o uso de corticosteroide não influenciou no nível sérico das adipocitocinas e na prevalência de SM. Da mesma forma, não foi

observado também o efeito “protetor” do uso de antimaláricos na frequência de SM das pacientes com DM, diferentemente das pacientes jovens com lúpus eritematoso sistêmico (Muniz *et al.*, 2016).

Como as limitações do presente trabalho:

- a) foi realizada uma análise transversal e, portanto, algumas pacientes podem ter mudado o perfil de SM;
- b) a análise incluiu apenas única medição de adipocitocinas;
- c) inclusão das características da amostragem estudada a partir de um centro de atendimento terciário, e provavelmente, representada por uma forma mais grave da doença.

CONCLUSÕES

- 1) Nosso estudo mostrou alta prevalência de SM em pacientes adultas jovens com DM quando comparados ao grupo controle;
- 2) A presença de SM nas pacientes adultas jovens com DM correlaciona positivamente com a maior faixa etária e os parâmetros da atividade da doença [MMT-8, VAS paciente, VAS médico e enzimas musculares (alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, desidrogenase láctica)], "V" do decote e sinal do "xale", sugerindo mecanismos da própria doença;
- 3) O nível sérico de adiponectina e resistina está elevado, em contraste com o baixo nível de leptina em pacientes adultas jovens com DM, quando comparadas ao grupo controle.

Estes dados podem contribuir para melhor entendimento/compreensão dos fatores inerentes da DM associada à SM. Evidencia assim a importância da melhor compreensão dos mecanismos e vias regulatórias destas adipocitocinas, que podem ser importantes alvos para um tratamento mais eficaz destas comorbidades em conjunto.

REFERÊNCIAS

Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, *et al*;
International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and
Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart
Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society;
International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the
metabolic syndrome: a joint interim statement of the International
Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National
Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart
Federation; International Atherosclerosis Society; and International
Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.

Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and Classification of diabetes
mellitus provisional and its complications. Part 1: diagnosis and
classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation.
Diabet Med. 1998;15(7):539-53.

Alberti KG, Zimmet PZ. Should we dump the metabolic syndrome? *BMJ*.
2008;336(7645):641.

Alberti KG, Zimmet PZ, Shaw J. Metabolic syndrome: a new world-wide
definition. A consensus statement from the International Diabetes
Federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469-80.

Almeida PM, Wickerhauser W. Critério de classe econômica da Associação
Brasileira de Anunciantes (ABA) e Associação Brasileira dos Institutos de
Pesquisa de Mercado (ABIPEME). In: Almeida PM, Wickerhauser W editors.

O Critério ABA / ABIPEME, ABIPEME (São Paulo). 1991;1-29.

Ang GC, Werth VP. Combination antimalarials in the treatment of cutaneous dermatomyositis: a retrospective study. *Arch Dermatol*. 2005;141(7):855-9.

Arakawa H, Jinnin M, Muchemwa FC, Makino T, Kajihara I, Makino K, *et al*. Adiponectin expression is decreased in the involved skin and sera of diffuse cutaneous scleroderma patients. *Exp Dermatol*. 2011;20(9):764-6.

Augusto KL, Bonfa E, Pereira RM, Bueno C, Leon EP, Viana VS, *et al*. Metabolic syndrome in Sjögren's syndrome patients: a relevant concern for clinical monitoring. *Clin Rheumatol*. 2016;35(3):639-47.

De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, *et al*; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2003;10(4):S1-S10.

Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2005;96(9):939-49.

Bloom BJ, Tucher LB, Klein-Gitelman M, Miller LC, Schaller JG. Worsening of the rash of juvenile dermatomyositis with hydroxychloroquine therapy. *J Rheumatol*. 1994;21(11):2171-2.

- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. N Engl J Med. 1975;292(7):344-7.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. Pt II. N Engl J Med. 1975;292(8):403-7.
- Botet JC, Grau JM, Casademont J, Urbano-Marquez A, Rozman C. Characterization of mononuclear exudates in idiopathic inflammatory myopathies. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. 1988;412(4):371-4.
- Brent E, Wisse J. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. Am Soc Nephrol. 2004;15:2792-800.
- Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. Health Qual Life Outcomes. 2003;1:20.
- Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: Prevalence in worldwide populations. Endocrinol Metabol Clin North Am. 2004;33(2):351-75.
- Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, *et al*. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. Med Sci Sports Exerc. 2003;35(8):1381-95.
- Dalakas MC. The future prospects in the classification, diagnosis and therapies of inflammatory myopathies: a view to the future from the "bench-to-bedside". J Neurol. 2004;251(6):651-7.

Dalakas MC, Hohfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet*. 2003;362(9388):971-82.

Deepa R, Velmurugan K, Arvind K, Sivaram P, Sientay C, Uday S, *et al*. Serum levels of interleukin 6, C-reactive protein, vascular cell adhesion molecule 1, and monocyte chemotactic protein 1 in relation to insulin resistance and glucose intolerance - the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES). *Metabolism*. 2006;55(9):1232-8.

Degawa-Yamauchie, Moss KA, Bovenkerk JE, Shankar SS, Morrison CL, Lelliott CJ, *et al*. Regulation of adiponectin expression in human adipocytes: effects of adiposity, glucocorticoids, and tumor necrosis factor alpha. *Obes Res*. 2005;13(4):662-9.

Del Prete A, Salvi V, Sozzani S. Adipokines as potential biomarkers in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:425068.

Dimanckhie MM, Barohn R, Amato AA. Idiopathic inflammatory myopathies. *Neurol Clin*. 2014;32(3):595-628.

Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, Goltz RW, Graham GF, Hordinsky MK, *et al*. Guidelines of care for dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34(5 Pt 1):824-9.

Dziankowska-Bartkowiak B, Gerlicz-Kowalczyk Z, Waszczykowska E. Angiogenin and SDF1 α serum concentration in patients with systemic sclerosis in relation to clinical status. *Arch Med Sci*. 2011;7(1):92-6.

Ebina K, Fukuhara A, Ando W, Hirao M, Koga T, Oshima K, *et al.* Serum adiponectin concentrations correlate with severity of rheumatoid arthritis evaluated by extent of joint destruction. *Clin Rheumatol.* 2009;28(4):445-51.

Emslie-Smith AM, Engel AG. Microvascular changes in early and advanced dermatomyositis: a quantitative study. *Ann Neurol.* 1990;27(4):343-56.

Engel AG, Arahata K. Mononuclear cells in myopathies: quantitation of functionally distinct subsets, recognition of antigen specific cell-mediated cytotoxicity in some diseases, and implications for the pathogenesis of the different inflammatory myopathies. *Hum Pathol.* 1986;17(7):704-21.

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 and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285(19):2486-97.

Filková M, Hulejová H, Kuncová K, Pleštilová L, Cerezo LA, Mann H, *et al.* Resistin in idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3):R111.

Garcia-Gonzalez A, Gonzales-Lopez L, Valera-Gonzalez IC, Cardona-Munõz EG, Salazar-Paramo M, González-Ortiz M, *et al.* Serum leptin levels in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2002;22(4):138-41.

- Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83(2):461-5.
- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(5):911-9.
- Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care.* 2004;27(10):2444-9.
- Gonçalves FG, Chimelli L, Sallum AM, Marie SK, Kiss MH, Ferriani VP. Immunohistological analysis of CD59 and membrane attack complex of complement in muscle in juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2002;29(6):1301-7.
- Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(4):629-36.
- Harris-Love MO, Shrader JA, Koziol D, Pahlajani N, Jain M, Smith M, *et al*; Distribution and severity of weakness among patients with polymyositis, dermatomyositis, and juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(2):134-9.
- Isenberg DA, Allen E, Farewell V, Ehrenstein MR, Hanna MG, Lundberg IE, *et al*; International Myositis and Clinical Studies Group (IMACS). International consensus outcome measures for patients with idiopathic inflammatory myopathies. Development and initial validation of myositis activity and

damage indices in patients with adult onset disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(1):49-54.

Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, *et al*. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24(4):683-9.

Kerekes G, Nurmohamed MT, Gonzáles-Gay MA, Seres I, Paragh G, Kardos Z, Baráth Z, Tamási L, Soltész P, Szekanecz Z. Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(11):691-6.

Koler RA, Montemarano A. Dermatomyositis. *Am Fam Physician*. 2001;64(9):1565-72.

Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2007;18(3-4):313-25.

Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, *et al*. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288(21):2709-16.

Laurberg TB, Frystyk J, Ellingsen IT, Hansen IT, Jorgensen A, Tarp U, *et al*. Plasma adiponectin in patients with active, early, and chronic rheumatoid arthritis who are steroid and disease-modifying anti-rheumatic drug-naive compared with patients with osteoarthritis and controls. *J Rheumatol*. 2009;36(9):1885-91.

- Lewandowski KC, Szosland K, Lewinski A. Short-term dexamethasone administration does not alter serum adiponectin or resistin concentrations in overweight and obese subjects despite an increase in insulin resistance. *Clin Endocrinol*. 2006;65(4):551-2.
- Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(1):29-33.
- Matsudo SM, Araújo T, Matsudo VR, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, *et al*. Questionário internacional de atividade física (IPAC): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Ativ Saúde*. 2001;6(10):5-18.
- Medeiros MM, Xavier de Oliveira IM, Ribeiro AT. Prevalence of metabolic syndrome in a cohort of systemic lupus erythematosus patients from Northeastern Brazil: association with disease activity, nephritis, smoking, and age. *Rheumatol Int* 2016;36(1):117-24.
- De Moraes MT, de Souza FH, de Barros TB, Shinjo SK. Analysis of metabolic syndrome in adult dermatomyositis with a focus on cardiovascular disease. *Arthritis Care Res*. 2013;65(5):793-9.
- Muniz FL, Pereira RM, Silva TF, Bonfá E, Borba EF. Impact of therapy on metabolic syndrome in young adult premenopausal female lupus patients: beneficial effect of antimalarial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(9):1255-62.

- Nesto RW. The relation of insulin resistance syndromes to risk of cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med.* 2003;4(Suppl6):S11-8.
- Noss EH, Hausner-Sypek DL, Weinblatt M. Rituximab as therapy for refractory polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2006;33(5):1021-6.
- Olazagasti JM, Hein M, Crowson SC, Padilla CL, Peterson E, Baechler EC, *et al.* Adipokine gene expression in peripheral blood of adult and juvenile dermatomyositis patients and their relation to clinical parameters and disease activity measures. *J Inflamm (Lond).* 2015;12:29.
- Olson NY, Lindsley CB. Adjunctive use of hydroxychloroquine in childhood dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1989;16(12):1545-7.
- Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol.* 2003;14(6):561-6.
- Pelle MT, Callen JP. Adverse cutaneous reactions to hydroxychloroquine are more common in patients with dermatomyositis than in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol.* 2002;138(9):1231-3.
- Pereira RMR, Carvalho JF, Bonfá E. Metabolic syndrome in rheumatological diseases. *Autoimmun Rev.* 2009;8(5):415-9.
- Popa C, Netea MG, Radstake TR, van Riel PL, Barrera P, van Der Meer JW. Markers of inflammation are negatively correlated with serum leptin in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(8):1195-8.

Reaven GM. Role in insulin resistance in human disease. Banting lecture Diabetes. 1988;37(12):1595-1607.

Reaven GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. Clin Chem. 2005;51(6):931-8.

Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: An 8 years follow-up of 14719 initially healthy American women. Circulation. 2003;107(3):391-7.

Rider LG, Feldman BM, Perez MD, Rennebohm RM, Lindsley CB, Zemel LS, *et al*. Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies: I. Physician, parent, and patient global assessments. Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group. Arthritis Rheum. 1997;40(11):1976-83.

Rider LG, Giannini EH, Harris-Love M, Joe G, Isenberg D, Pilkington C, *et al*; International Myositis Assessment and Clinical Studies Group. Defining clinical improvement in adult and juvenile myositis. J Rheumatol. 2003;30(3):603-17.

Rider LG, Koziol D, Giannini EH, Jain MS, Smith MR, Whitney-Mahoney K, *et al*; Validation of manual muscle testing and a subset of eight muscles for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. Arthritis Care Res. 2010;62(4):465-72.

- Rovin BH, Song H, Hebert LA, Nadasdy T, Nadasdy G, Birmingham DJ, *et al.*
Plasma, urine and renal expression of adiponectin in human systemic lupus erythematosus. *Kidney Int.* 2005;68(4):1825-33.
- Schmidt MI, Duncan BB, Bang H, Pankow JS, Ballantyne CM, Golden SH, *et al.*
The Atherosclerosis Risk in Communities Investigators. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care.* 2005;28(8):2013-8.
- Shojima N, Sakoda H, Ogihara T, Fujishiro M, Katagiri H, Anai M, Onishi Y, *et al.*
Humoral regulation of resistin expression in 3T3-L1 and mouse adipose cells. *Diabetes.* 2002;51(6):1737-44.
- Sidiropoulos PI, Karvounaris SA, Boumpas DT. Metabolic syndrome in rheumatic diseases: epidemiology, pathophysiology, and clinical implications. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(3):207.
- Silva TF, Levy-Neto M, Bonfá E, Pereira RM. High prevalence of metabolic syndrome in Takayasu arteritis: increased cardiovascular risk and lower adiponectin serum levels. *J Rheumatol.* 2013;40(11):1897-904.
- Souza FH, Barros TB, Levy-Neto M, Shinjo SK. Adult dermatomyositis: experience of a Brazilian tertiary care center. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(6):897-902.
- De Souza FH, Shinjo SK. The high prevalence of metabolic syndrome in polymyositis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(1):82-7.

- Surendar J, Mohan V, Rao MM, Babus S, Aravindhan V. Increased levels of both Th1 and Th2 cytokines in subjects with metabolic syndrome (CURES-103). *Diabetes Technol Ther.* 2011;13(4):477-82.
- Targoff IN, Miller FW, Medsger TA JR, Oddis CV. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol.* 1997;9(6):527-35.
- Toussiro E, Gaugler B, Bouhaddi M, Nguyen NU, Saas P, Dumoulin G. Elevated adiponectin serum levels in women with systemic autoimmune diseases. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:938408.
- Toussiro E, Michel F, Binda D, Dumoulin G. The role of leptin in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Life Sci.* 2015;140:29-36.
- Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prins JB. Adiponectin: a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8(3):264-80.
- Woo TY, Callen JP, Voorhees JJ, Bickers DR, Hanno R, Hawkins C. Cutaneous lesions of dermatomyositis are improved by hydroxychloroquine. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10(4):582-600.

ANEXOS

ANEXO A

Questionários da atividade da doença (dermatomiosite)

International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS)

A) Escala visual analógica (EVA) do paciente

B) Escala visual analógica (EVA) do médico

C) MMT (Muscle Manual testing)

- Lado direito, pontuação de 0 (ausência de força muscular) à 10 (força muscular normal)
- Valor total de 0 à 80

Flexão cervical	_____
Deltoide	_____
Biceps braquial	_____
Gluteo máximo	_____
Gluteo médio	_____
Quadríceps	_____
Extensor do punho	_____
Dorsiflexão plantar	_____

D) HAQ (Health Assessment Questionnaire)

- Pontuação 0,00 à 3,00

Capacidade habitual DURANTE A SEMANA PASSADA

	Sem QUALQUER dificuldade	Com ALGUMA dificuldade	Com MUITA dificuldade	Incapaz de fazer
1 VESTIR-SE E ARRUMAR-SE				
- Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar suas roupas?	☐	☐	☐	☐
- Lavar sua cabeça e seus cabelos?	☐	☐	☐	☐
- Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosta reto e sem braços?	☐	☐	☐	☐
- Deitar-se e levantar-se da cama?	☐	☐	☐	☐
2 COMER				
- Cortar um pedaço de carne?	☐	☐	☐	☐
- Levar a boca um copo ou uma xícara cheio de café, leite ou água?	☐	☐	☐	☐
- Abrir um saco de leite comum?	☐	☐	☐	☐
3 ANDAR				
- Caminhar em lugares planos?	☐	☐	☐	☐
- Subir cinco degraus?	☐	☐	☐	☐
4 HIGIENE PESSOAL				
- Lavar e secar seu corpo apos o banho?	☐	☐	☐	☐
- Tomar banho de chuveiro?	☐	☐	☐	☐
- Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	☐	☐	☐	☐
5 ALCANCAR COISAS				
- Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5kg que esta posicionado pouco acima da cabeça?	☐	☐	☐	☐
- Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	☐	☐	☐	☐
6 AGARRAR				
- Segurar-se em pe no ônibus ou metro?	☐	☐	☐	☐
- Abrir potes ou vidros de conservas que tenham sido previamente abertos?	☐	☐	☐	☐
- Abrir e fechar torneiras?	☐	☐	☐	☐
7 ATIVIDADES				
- Fazer compras nas redondezas onde mora?	☐	☐	☐	☐
- Entrar em e sair de um ônibus?	☐	☐	☐	☐
- Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e rodo para água?	☐	☐	☐	☐

E) Enzimas musculares

Creatinofosfoquinase, aldolase, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, desidrogenase láctica

F) **MDAAT (Myositis Disease Activity Assessment Tool)**

- Nas últimas 4 semanas; características atribuídas à miopatia

(0=ausente; 1=melhorou; 2=igual; 3=piorou; 4=nova; NA=não aplicável)						
1. Febre (>38°C)	0	1	2	3	4	NA
2. Emagrecimento (>5%)	0	1	2	3	4	NA
3. Fadiga, cansado, letargia	0	1	2	3	4	NA
4. Linfadenopatia (>1cm)	0	1	2	3	4	NA
5. Ulceração cutânea	0	1	2	3	4	NA
6. Eritrodermia	0	1	2	3	4	NA
7. Rash eritematoso (acompanhada de mud. vesiculobolhosos, eros. ou necr.)	0	1	2	3	4	NA
8. Rash eritematoso (sem alterações secundárias)	0	1	2	3	4	NA
9. Paniculite						
a.>10% da área da superfície corpórea	0	1	2	3	4	NA
b.<10% da área da superfície corpórea	0	1	2	3	4	NA
10. Heliótopo	0	1	2	3	4	NA
11. Pápula/sinal de Gottron	0	1	2	3	4	NA
12. Alteração capilar periungueal	0	1	2	3	4	NA
13. Alopecia						
a. grave ou difusa	0	1	2	3	4	NA
b. leve ou local	0	1	2	3	4	NA
14. Mãos mecânicas	0	1	2	3	4	NA
15. Alterações vasculares (livedo reticular ou telangiectasias)	0	1	2	3	4	NA
15. Alterações vasculares (lesões vasculíticas)	0	1	2	3	4	NA
16. Artrite						
a.poliartrite grave com perda importante das funções	0	1	2	3	4	NA
b. artrite com perda moderada das funções	0	1	2	3	4	NA
c. artrite com nenhuma ou perda leve das funções	0	1	2	3	4	NA
17. Artralgia	0	1	2	3	4	NA
18. Crise abdominal importante (requerendo cirurgia ou UTI)	0	1	2	3	4	NA
19. Ulceração gastrointestinal	0	1	2	3	4	NA
20. Disfagia						
a. grave ou moderada	0	1	2	3	4	NA
b. leve	0	1	2	3	4	NA
21. Dor abdominal						
a. grave	0	1	2	3	4	NA
b. moderada	0	1	2	3	4	NA
c. leve	0	1	2	3	4	NA
22. Alterações ventilatórias (devido a fraqueza da muscular torácica)						
a. dispnéia ao repouso	0	1	2	3	4	NA
b. dispnéia ao esforço	0	1	2	3	4	NA
23. Diminuição da função pulmonar (devido a doença pulmonar intersticial)						
a.Dco ou Capacidade vital <50% do predito	0	1	2	3	4	NA
b.Dco ou Capacidade vital 50~65% do predito	0	1	2	3	4	NA
c.Dco ou Capacidade vital 66~80% do predito	0	1	2	3	4	NA
24. Pneumotórax, pneumomediastino	0	1	2	3	4	NA
25. Disfonia						
a. grave ou moderada	0	1	2	3	4	NA
b. leve	0	1	2	3	4	NA
26. Miocardite ou pericardite						
a. sintomática ou com alteração ao exame físico	0	1	2	3	4	NA
b. sem alteração ao exame físico	0	1	2	3	4	NA
27. Arritmia						
a. grave	0	1	2	3	4	NA
b. outras arritmias, exceto taquicardia sinusal	0	1	2	3	4	NA
28. Taquicardia sinusal	0	1	2	3	4	NA
29. Miosite						
a. perda funcional importante	0	1	2	3	4	NA
b. perda funcional moderada	0	1	2	3	4	NA
c. perda funcional leve	0	1	2	3	4	NA
30. Mialgia	0	1	2	3	4	NA
31. ATIVIDADE DA DOENÇA: CONSTITUCIONAL	0					10
32. ATIVIDADE DA DOENÇA: ESQUELÉTICA	0					10
33. ATIVIDADE DA DOENÇA: GASTRINTESTINAL	0					10
34. ATIVIDADE DA DOENÇA: PULMONAR	0					10
35. ATIVIDADE DA DOENÇA: CARDIOVASCULAR	0					10
36. ATIVIDADE DA DOENÇA: OUTRAS	0					10
37. AVALIAÇÃO GLOBAL EXTRAMUSCULAR:	0					10
38. ATIVIDADE DA DOENÇA: MUSCULAR	0					10
39. ATIVIDADE DA DOENÇA: GLOBAL	0					10

ANEXO B

Full paper

Serum adipocytokine profile and metabolic syndrome in young adult female dermatomyositis patients

Marilda G. Silva, MSc¹; Eduardo F. Borba, PhD¹; Suzana B. V. de Mello, PhD¹; Samuel K. Shinjo, PhD¹

Grant supporters:

MG Silva from CAPES; EF Borba from the Federico Foundation; SK Shinjo from the Federico Foundation and FAPESP (#2012/07101-4).

Address:

¹Division of Rheumatology, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

Address for correspondence and for author to whom reprint requests:

Samuel Katsuyuki Shinjo. Av. Dr. Arnaldo, 455, 3º andar, sala 3150, CEP 01246-903, São Paulo, Brazil. Phone: +55-11-3061-7176. Fax: +55-11-3061-7490. E-mail: samuel.shinjo@gmail.com

Short running title: Cytokines and metabolic syndrome in dermatomyositis

ABSTRACT

Introduction: To analyze the frequency of metabolic syndrome (MetS) in young adult female dermatomyositis (DM) patients and its possible association with clinical and laboratory DM-related features and serum adipocytokines.

Methods: This cross-sectional, single-centre study included 35 DM female patients and age-, body mass index-matched healthy controls. MetS was defined according to the 2009 Joint Interim Statement.

Results: The mean age was comparable in the DM and control groups (33.2 ± 6.5 vs. 33.3 ± 7.6 years, respectively), with a median disease duration of 1.0 year. A higher prevalence of MetS was detected in the DM group (34.3% vs. 6.3%; $P=0.001$), as were elevated serum adiponectin and resistin levels ($P=0.010$ and $P=0.049$, respectively), in contrast to lower leptin levels ($P=0.004$). In DM patients, these adipocytokines correlated with the levels of total cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides and muscle enzymes. A comparison of DM patients with ($n=12$) or without ($n=23$) MetS revealed that the adipocytokine levels also correlated with age (36.7 ± 5.6 vs. 31.5 ± 8.0 years; $P=0.035$) and that DM patients with MetS tended to have more disease activity, in spite of similar adipocytokine levels.

Conclusion: MetS is highly prevalent in young adult female DM patients and is related to age and disease activity tendency. Moreover, higher serum adiponectin and resistin levels were detected in DM patients, in contrast to lower serum leptin levels.

KEY WORDS

Adipocytokines, cytokines, dermatomyositis, myositis, metabolic syndrome.

INTRODUCTION

Adipose tissue has been considered an endocrine organ that influences body weight, glucose metabolism and lipid homeostasis (1, 2) and thus affects several parameters of metabolic syndrome (MetS). In fact, MetS is characterized by an accumulation of conditions that include central obesity, dyslipidaemia, arterial hypertension and impaired glucose tolerance (3, 4), which could be associated with inflammatory status (5). The endocrine influence of adipose tissue is determined by a group of active peptides known as adipocytokines, which can be divided into those with pro-inflammatory (for instance, leptin and resistin) or anti-inflammatory (for instance, adiponectin) effects (6).

Adipocytokines have been described in different systemic autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus (7, 8) and rheumatoid arthritis (9, 10), but they have been scarcely studied in DM (11, 12). In one study, similar serum adiponectin levels were detected in DM compared with a control group, and the levels were related to pulmonary involvement (11). In the other report, high levels of serum resistin were associated with DM inflammation, muscle injury and a higher global disease activity index (12). In addition to these findings, only two previous studies have assessed metabolic syndrome (MetS) and the risk factors of cardiovascular diseases (CVD) in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies (13, 14). Of note, de Moraes *et al.* (13) observed a high frequency of MetS (41.7%) in their DM cohort, probably due to the inclusion of older patients and postmenopausal women (13).

Thus, the present study aimed to evaluate the frequency of MetS specifically in a cohort of young female DM patients and to analyze the role of serum adipocytokines and their association with clinical and laboratory data, DM disease status and different aspects of MetS.

PATIENTS AND METHODS

This cross-sectional study was performed at a single centre and included 35 consecutive female patients with DM (age ≥ 18 and ≤ 45 years) enrolled from January 2012 to July 2014 who fulfilled all of the Bohan and Peter criteria items (15) and were regularly followed at our myopathy unit. Patients with clinically amyopathic DM, cancer-associated myositis, acute and/or chronic infections, liver and renal diseases, menopause or body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m² were excluded. Forty-eight age-, gender- and BMI-matched healthy volunteers were recruited as a control group during the same period. The study was approved by the local Ethics Committee.

All participants underwent a clinical evaluation that included a standardized interview, and charts were extensively reviewed.

Demographic data included current age, household income status (16), gender, ethnicity, waist circumference, weight and BMI [weight/height² (kg/m²)]. Clinical and laboratory data included age at disease onset, disease duration and serum levels of: creatine phosphokinase, aldolase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase, fasting blood glucose, total cholesterol, high-density cholesterol (HDL-c), low-density cholesterol (LDL-c) and triglycerides. These blood lipids were performed on fasting serum samples by spectrophotometry.

Disease status was evaluated by the following questionnaires and scores: global assessment of the disease (by the physician and the patient) through the visual analogue scale (VAS) (17, 18), Manual Muscle Testing (MMT-8) (19, 20), Health Assessment Quality (HAQ) (19) and Myositis Disease Activity Assessment Visual Analogue Scales (MYOACT) (17).

Therapy data included the use of immunosuppressives, immunomodulatory corticosteroids [current dose and cumulative dose (since disease symptoms)] and antimalarials.

An evaluation of comorbidities included the presence of arterial hypertension, dyslipidaemia, type 2 Diabetes mellitus, hypothyroidism,

myocardium infarction and ischemic stroke. Dyslipidaemia was defined as having plasma total cholesterol >200 mg/dL, HDL-c <40 mg/dL, LDL-c >130 mg/dL, triglycerides >150 mg/dL or drug treatment for elevated LDL-c or triglycerides (20).

Lifestyle evaluation of tobacco use, alcohol use, sedentary lifestyle (21, 22) and food habit alterations was also conducted.

The family history of CVD was also evaluated: myocardium infarction, angina or sudden death in first-degree relatives before age 65 for women.

Laboratory evaluation: A blood sample (5 mL blood) obtained from each participant after a 12-hour overnight fast was collected and immediately (< 30 min) centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes at 4 °C. The serum was stored at -80 °C until the time for analysis of the cytokines adiponectin, leptin and resistin, which was performed using the Luminex 200- xMAP Technology (Millipore, USA), as described elsewhere (23).

MetS was defined according to the 2009 Joint Interim Statement (JIS) of the International Diabetes Federation, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society and International Association for the Study of Obesity (24): MetS was defined for DM patients and controls according to the presence of three or more of the following criteria: increased waist circumference (for South American women) ≥ 80 cm; increased triglycerides ≥ 150 mg/dL (drug treatment for elevated triglycerides was an alternate indicator); reduced HDL-cholesterol < 50 mg/dL (drug treatment for reduced HDL cholesterol was an alternate indicator); increased blood pressure with systolic ≥ 130 mmHg and/or diastolic ≥ 85 mmHg (antihypertensive drug treatment in patients with a history of hypertension was an alternative indicator); increased fasting glucose ≥ 100 mg/dL (drug treatment of increased glucose was an alternate indicator).

CVD and its risk factors were considered in the presence of coronary heart disease, cerebrovascular disease (for example, ischemic stroke), deep vein thrombosis and pulmonary embolism, systemic arterial hypertension,

diabetes mellitus, smoking, sedentary, alcohol consumption and/or dyslipidaemia.

Statistical analysis: the Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate the distribution of each parameter. The demographic and clinical features were expressed as the mean $\pm$ standard deviation (SD) for continuous variables or as frequencies and percentages (%) for categorical variables. The median (25th - 75th interquartile range) was calculated for continuous variables that were non-normally distributed. Comparisons between the patient and control parameters were made using Student's *t*-test or the Mann-Whitney test for continuous variables, whereas the chi-squared test or the Fisher's exact test was used to evaluate the categorical variables. The correlations among the parameters were analyzed by Spearman correlation. All of the analyses were performed using the SPSS 15.0 statistics software (Chicago, USA). $P < 0.05$ was considered to indicate statistical significance.

RESULTS

Thirty-five DM patients and 48 controls were evaluated, and the mean age, BMI and weight were comparable between both groups, as were the frequencies of ethnicity and socioeconomic status (Table 1). The mean age at disease onset was 28.4 years, with a five-month period of symptoms prior to diagnosis and median disease duration of 1.0 year. As expected, all muscle enzymes were significantly higher in DM patients. The main disease status parameters are shown in Table 1.

Two-thirds of the DM patients were using therapy, with the total prednisone cumulative dose of 15.40 g. Eight patients (22.9%) were also using an antimalarial (chloroquine diphosphate (250 mg/day) or hydroxychloroquine sulphate (400 mg/day)). Almost half of the patients were using at least one immunosuppressive or immunomodulatory drug: azathioprine (2-3 mg/kg/day), methotrexate (15-25 mg/week), cyclosporine (1.5-2.5 mg/kg/day), mycophenolate mofetil (2-3 g/day), rituximab [1 g, intravenous, at baseline and

after one month (first cycle) and repeat this schema after six months], cyclophosphamide (0.8 g/m^2 body surface), leflunomide (20 mg/day) and/or intravenous human immunoglobulin (2 g/kg, 1x/day, two consecutive days) (Table 1).

A higher frequency of MetS was detected in DM patients than in controls (34.3% *vs.* 6.3%; $P = 0.001$) (Table 2). The abdominal circumference, which is a part of MetS criteria, was also higher in DM patients than in the control group ($P < 0.001$).

There was no difference between groups regarding comorbidities, lifestyle or family history of CVD, with the exception of diabetes mellitus (present only in DM (2.9%)) and tobacco use (present only in control group (6.3%)). There was no case of ischemic stroke, myocardial infarction or alcohol consumption in either group.

Regarding the laboratory parameters, both groups had similar fasting blood glucose, total cholesterol and LDL-cholesterol levels. However, higher serum levels of HDL-cholesterol and leptin were detected in controls, whereas higher serum levels of LDL-cholesterol, triglycerides, insulin, adiponectin and resistin were identified in DM patients.

Further analysis of DM patients revealed that the serum levels of adiponectin were moderately correlated with the levels of total cholesterol ($\rho = 0.444$; $P = 0.014$) and LDL-c ($\rho = 0.443$; $P = 0.014$) and that the levels of resistin correlated with those of triglycerides ($\rho = 0.400$; $P = 0.029$). Leptin levels were negatively associated with those of aldolase ($\rho = -0.502$; $P = 0.008$), triglycerides ($\rho = -0.448$; $P = 0.017$), aspartate aminotransferase ($\rho = -0.570$; $P = 0.002$) and alanine aminotransferase ($\rho = -0.582$; $P = 0.001$). Importantly, these cytokines did not correlate with other parameters.

The comparison of DM patients with ($n = 12$) or without ($n = 23$) MetS showed that the patients with MetS were significantly older (Table 3).

The distribution of the ethnicity, household income status, age at disease onset, duration between diagnosis and symptoms, disease duration, BMI, weight, treatment (corticosteroid, immunosuppressives, immunomodulatory

and/or antimalarial) and comorbidities were similar in DM patients with or without MetS.

The heliotrope and Gottron's signal distributions were also similar in both groups, in contrast to the "V" sign and "shawl" sign, which were more frequent in the group with MetS. In this group, the disease status parameters were also higher, with the exception of the HAQ and MYOACT scores, which were similar.

The insulin and cytokine (adiponectin, leptin and resistin) parameters were also comparable in DM patients with or without MetS.

DISCUSSION

To our knowledge, this was the first study to identify a high prevalence of MetS in young adult female patients with DM. Moreover, higher serum levels of adiponectin and resistin associated with lower leptin levels were observed in DM patients with MetS. Importantly, the presence of MetS was associated with age and current disease status parameters.

The great advantage of the present study was to evaluate young premenopausal female patients with well-defined DM. Furthermore, MetS was defined according to the current criteria (23), which are now accepted worldwide.

Previous studies have shown a high prevalence of MetS in several rheumatic diseases that ranged from 14 to 62.8% (13, 14, 25, 26). However, only two of these studies analyzed the prevalence of MetS in idiopathic inflammatory myopathies (13, 14), and both used the ATP III criteria (4). These studies identified 41.7% and 45.7% of MetS in patients with DM and PM, respectively (13, 14). However, it should be emphasized that these studies evaluated both genders and included postmenopausal women because they had a large range of ages. In addition, the patients' BMIs were not matched with control groups, which could have contributed to the high frequency of MetS in these samples.

Another important point in the present study was the exclusion of all possible confounding parameters that could have interfered with our analysis. However, we observed a high frequency of MetS in DM patients (34.3%) compared to healthy individuals (6.3%). Although the patient group was BMI-matched to the healthy individual group, we observed that the former had a higher waist circumference, which seemed to be the most important contributing factor to MetS in these patients.

Concerning comorbidities, a low prevalence of risk factors for CVD was observed herein, in contrast to a previous study (13), which could be explained by the inclusion of young adults with a short time of disease duration.

Further analysis of DM patients showed higher serum levels of adiponectin and resistin in contrast to lower serum levels of leptin. Adiponectin, which is a hormone that is abundantly secreted by the adipocyte under normal conditions, has anti-diabetic, anti-inflammatory and anti-atherogenic properties (6, 27, 28). However, this cytokine can be induced in skeletal muscle after an inflammatory condition or metabolic/oxidative stress (29-31). In this regard, the higher serum adiponectin levels observed herein in DM could be a protective mechanism to counterbalance the chronic, systemic, inflammatory and immunological processes of this disease.

Interestingly, the adiponectin levels in DM were associated with their total cholesterol and LDL-c levels but not with other parameters, including insulinemia and classical MetS. In this regard, waist circumference, which is related to visceral obesity, was statistically higher in DM patients. However, it was not associated with adiponectin levels. Therefore, the high adiponectinemia could not be explained by possible altered fat mass or distribution. Moreover, the corticosteroid therapy seemed to not have an effect on adiponectin values because the groups had received similar corticosteroid doses.

In contrast to adiponectin, resistin is considered a pro-inflammatory protein with atherogenic effects and is associated with peripheral insulin resistance (27, 32). A previous study showed that high serum resistin levels in patients with inflammatory myopathies (DM and other myositis) were

associated with inflammation, muscle damage and a higher global disease activity index (12). These authors and others showed that resistin gene expression in muscle tissue was significantly higher in patients than in controls (12, 33). Thus, the resistin could have a potential role in the pathogenesis of inflammatory myopathies. This possibility was confirmed in our study because resistin was also increased in DM, but no correlation was detected with clinical and laboratory parameters.

In contrast, we observed low serum levels of leptin in our patients with DM. Leptin is a cytokine that is produced mainly by adipocytes, which participate in a wide variety of physiological processes, including modulating immune responses as a pro-inflammatory cytokine in immune responses (34). Paradoxically, in the present study, leptin was negatively associated with serum levels of muscle enzymes and with triglycerides.

The comparison of DM patients with and without MetS revealed that this condition is related to ageing, similar to a previous study (in univariate analysis) (13).

Similarly, the presence of cutaneous lesions ("V" sign and "shawl" sign) was more frequently observed in MetS, which should be confirmed in other studies.

There were some limitations in the present study. The cross-sectional design rather than a longitudinal analysis limited the evaluation of MetS parameters and variation in adipocytokines. In addition, we must consider the possible inclusion of a more severe disease due to the characteristics of our tertiary care centre.

In summary, a high frequency of MetS was observed in young patients with DM, in association with high adiponectin and resistin levels and low leptin levels. In addition, MetS was predominantly due to presence of abdominal abnormalities and was associated with ageing and disease activity status. These data reinforce the role of adipokines and provide a better understanding of their mechanisms and regulatory pathways.

REFERENCES

1. OUCHI N, KIHARA S, FUNAHASHI T *et al*: Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 561-6.
2. BERG AH, SCHERER PE: Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96: 939-49.
3. GRUNDY SM: Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:629-36.
4. 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 and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
5. SIDIROPOULOS PI, KARVOUNARIS SA, BOUMPAS DT: Metabolic syndrome in rheumatic diseases: epidemiology, pathophysiology, and clinical implications. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: 207.
6. GREENBERG AS, OBIN MS: Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 461-5.
7. GARCIA-GONZALEZ A, GONZALES-LOPEZ L, VALERA-GONZALEZ IC *et al*: Serum leptin levels in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2002; 22: 138-41.
8. ROVIN BH, SONG H, HEBERT LA *et al*: Plasma, urine and renal expression of adiponectin in human systemic lupus erythematosus. *Kidney Int* 2006; 28: 1825-33.
9. POPA C, NETEA MG, RADSTAKE TR *et al*: Markers of inflammation are negatively correlated with serum leptin in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1195-8.
10. EBINA K, FUKUHARA A, ANDO W *et al*: Serum adiponectin concentrations correlate with severity of rheumatoid arthritis evaluated by extent of joint destruction. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 445-51.
11. ARAKAWA H, JINNIN M, MUCHEMWA FC *et al*: Adiponectin expression is decreased in the involved skin and sera of diffuse cutaneous scleroderma patients. *Exp Dermatol* 2011; 20: 749-55.
12. FILKOVÁ M, HULEJOVÁ H, KUNCOVÁ K *et al*: Resistin in idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: R111.
13. DE MORAES MT, DE SOUZA FH, DE BARROS TB *et al*: Analysis of metabolic syndrome in adult dermatomyositis with a focus on cardiovascular disease. *Arthritis Care Res* 2013; 65: 793-9.
14. DE SOUZA FH, SHINJO SK: The high prevalence of metabolic syndrome in polymyositis. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32: 82-7.
15. BOHAN A, PETER JB: Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975; 13: 344-7.
16. ALMEIDA PM, WICKERHAUSER W: Critério de classe econômica da Associação Brasileira

- de Anunciantes (ABA) e Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisa de Mercado (ABIPEME). In. Almeida PM, Wickerhauser W editors. O Critério ABA / ABIPEME, ABIPEME (São Paulo); 1991. p.1-29.
17. RIDER LG, GIANNINI EH, HARRIS-LOVE M, JOE G *et al*; International Myositis Assessment and Clinical Studies Group. Defining clinical improvement in adult and juvenile myositis. *J Rheumatol* 2003; 30: 603-17.
 18. MILLER FW, RIDER GL, CHUNG YL *et al*; International Myositis Outcome Assessment Collaborative Study Group. Proposed preliminary core set measures for disease outcome assessment in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 1262-73.
 19. BRUCE B, FRIES JF: The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 20.
 20. DE BACKER G, AMBROSIONI E, BORCH-JOHNSSEN K *et al*; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-10.
 21. CRAIG CL, MARSHALL AL, SJOSTROM M *et al*; International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 1381-95.
 22. MATSUDO SM, ARAÚJO T, MATSUDO VR *et al*; Questionário internacional de atividade física (IPAC): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras At Física & Saúde* 2001; 6: 5-18.
 23. SADA KE, YAMASAKI Y, MARUYAMA M *et al*; Altered levels of adipocytokines in association with insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006; 33: 1545-52.
 24. ALBERTI KG, ECKEL RH, GRUNDY SM *et al*; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-45.
 25. SURENDAR J, MOHAN V, RAO MM *et al*; Increased levels of both Th1 and Th2 cytokines in subjects with metabolic syndrome. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 477-82.
 26. PEREIRA RMR, CARVALHO JF, BONFÁ E; Metabolic syndrome in rheumatological diseases. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 415-9.

27. BRENT E, WISSE J: The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2792-800.
28. GRUNDY SM, CLEEMAN JI, DANIELS SR *et al*: American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-52.
29. DELAIGLE AM, JONAS JC, BAUCHE IB *et al*: Induction of adiponectin in skeletal muscle by inflammatory cytokines: *in vivo* and *in vitro* studies. *Endocrinol* 2004; 145: 5589-97.
30. DELAIGLE AM, SENOU M, GUIOT Y *et al*: Induction of adiponectin in skeletal muscle of type 2 diabetic mice: *in vivo* and *in vitro* studies. *Diabetologia* 2006; 49: 1311-23.
31. JORTAY J, SENOU M, DELAIGLE A *et al*: Local induction of adiponectin reduces lipopolysaccharide-triggered skeletal muscle damage. *Endocrinol* 2010; 151: 4840-51.
32. OLAZAGASTI JM, HEIN M, CROWSON CS *et al*: Adipokine gene expression in peripheral blood of adult and juvenile dermatomyositis patients and their relation to clinical parameters and disease activity measures. *J Inflammation* 2015; 12: 29.
33. ANTUNA-PUENTE B, FEVE B, FELLAHI S, BASTARD JP: Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab* 2008; 34: 2-11.
34. LORD GM, MATARESE G, HOWARD JK *et al*: Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998; 394: 897-901.

ACKNOWLEDGMENT

Thank Maria Aurora Gomes da Silva and Maria de Fatima de Almeida for technical support in the analysis of cytokines.

TABLES

Table 1. Demographic, clinical and laboratory features of dermatomyositis patients and healthy individuals.

Parameters	DM (n=35)	Control (n=48)	P
Age (years)	33.3±7.6	33.2±6.5	0.951
White ethnicity	26 (74.3)	34 (70.8)	0.807
Body mass index (kg/m ²)	24.5±3.2	24.3±2.6	0.872
Weight (kg)	63.5±9.3	63.7±7.4	0.914
Socioeconomic status	31 (81.6)	46 (95.8)	0.586
Age at disease onset (years)	28.4±9.0	-	-
Duration: diagnosis - symptoms (months)	5 (2-18)	-	-
Disease duration (years)	1.0 (0-6.0)	-	-
Creatine phosphokinase (U/L)	124 (86-458)	98 (72-122)	0.011
Aldolase (U/L)	6.3 (4.0-11.0)	3.4 (2.8-3.4)	<0.001
Lactic dehydrogenase (U/L)	423 (654-715)	322 (293-385)	0.001
Alanine aminotransferase (U/L)	22 (13-51)	15 (12-20)	0.003
Aspartate aminotransferase (U/L)	19 (16-71)	19 (16-21)	0.001
MMT-8 score (0-80)	76 (70-80)	-	-
HAQ score (0.00-3.00)	0.86 (0.00- 0.71)	-	-
Patient VAS (0-10)	3 (0-5)	-	-
Physician VAS (0-10)	4 (0-5)	-	-
MYOACT	0 (0-1)	-	-
Prednisolone			-
Current use	23 (65.7)	-	-
Total cumulative dose (g)*	15.40 (5.90-27.69)		
Antimalarial	8 (22.9)	-	-
IS/IM**			
None	18 (51.4)	-	-
One	12 (34.3)	-	-
Two	5 (14.3)	-	-

Results expressed as percentage (%), mean ± standard deviation, median (25th - 75th interquartile range). DM: dermatomyositis; IS: immunosuppressive drugs; IM: immunomodulatory drugs; MYOACT: myositis disease activity assessment visual analogue scales.

* Since disease symptoms; ** Azathioprine (2-3 mg/kg/day), methotrexate (15-25 mg/week), cyclosporine (1.5-2.5 mg/kg/day), mycophenolate mofetil (2-3 g/day), rituximab [1 g, intravenous, at baseline and after one month (first cycle) and repeat this schema after six months], cyclophosphamide (0.8 g/m² body surface), leflunomide (20 mg/day) and/or intravenous human immunoglobulin (2 g/kg, 1x/day, two consecutive days).

Table 2. Metabolic syndrome and laboratory parameters of patients with dermatomyositis and healthy individuals.

Parameters	DM (n=35)	Control (n=48)	P
Metabolic syndrome	12 (34.3)	3 (6.3)	0.001
Abdominal circumference (cm)	88.6±10.1	78.9±9.0	<0.001
≥ 80 cm	26 (74.3)	22 (45.8)	0.013
Systemic arterial hypertension	3 (8.6)	1 (2.1)	0.305
Fasting blood glucose (mg/dL)	81 (76-89)	79 (70-84)	0.157
≥ 100 mg/dL	5 (14.3)	1 (2.1)	0.078
Total cholesterol level (mg/dL)	175.2±36.8	185.4±31.5	0.190
LDL-cholesterol level (mg/dL)	103.2±32.1	107.03±27.0	0.540
HDL-cholesterol level (mg/dL)	48 (42-63)	55 (52-65)	0.017
≤ 50 (mg/dL)	18 (51.4)	7 (14.6)	0.001
Triglyceride level (mg/dL)	83 (61-180)	82 (64-109)	0.017
≥ 150 (mg/dL)	13 (37.1)	4 (8.3)	0.002
Insulin (U/L)	13.0 (9.3-19.5)	7.5 (5.4-12.1)	<0.001
Adiponectin (ng/mL)	87.3 (56.1-115.8)	58.8 (39.5-75.8)	0.010
Leptin (ng/mL)	7.9 (0.7-13.6)	14.8 (7.9-22.1)	0.004
Resistin (pg/mL)	100 (80-167)	89 (70-112)	0.049

Results expressed as percentage (%) or median [25th - 75th interquartile range]. CVD: cardiovascular disease; DM: dermatomyositis; HDL: high-density cholesterol; LDL: low-density cholesterol.

Table 3. Comparison of DM patients with or without metabolic syndrome.

Parameters	MetS (+) (n=12)	MetS (-) (n=23)	P
Age (years)	36.7±5.6	31.5±8.0	0.035
White ethnicity	7 (58.3)	19 (82.6)	0.220
Socioeconomic status	12 (100.0)	19 (82.6)	0.536
Age at disease onset (years)	31.0±10.0	27.1±8.3	0.260
Duration: diagnosis - symptoms (months)	4 (1-14)	5 (3-18)	0.381
Disease duration (years)	0 (0-9)	2 (0-6)	0.362
Body mass index (kg/m ²)	2.50±2.6	24.2±3.5	0.511
Weight (kg)	63.6±9.7	63.4±9.2	0.938
Cutaneous manifestations			
Heliotrope	10 (83.3)	20 (87.0)	1.000
Gotttron's signal	12 (100.0)	21 (91.3)	0.536
"V" sign	6 (50.0)	3 (13.0)	0.038
"Shawl" sign	5 (41.7)	1 (4.3)	0.012
MMT-8 score (0-80)	66 (60-76)	80 (74-80)	0.002
HAQ score (0.00-3.00)	1.15 (0.00-2.68)	0.57 (0.00-1.71)	0.172
Patient VAS (0-10)	6 (4-7)	2 (0-5)	0.011
Physician VAS (0-10)	6 (4-7)	2 (0-5)	0.011
MYOACT	0 (0-4)	0 (0-0)	0.344
Creatine phosphokinase (U/L)	122 (71-1447)	130 (84-232)	0.817
Aldolase (U/L)	6.9 (5.3-31.4)	5.7 (3.8-10.3)	0.292
Lactic dehydrogenase (U/L)	659 (425-1170)	372 (282-476)	0.010
Alanine aminotransferase (U/L)	57 (65-143)	20 (16-32)	0.028
Aspartate aminotransferase (U/L)	56 (22-96)	19 (19-30)	0.031
Prednisolone			
Current use	9 (75.0)	14 (60.9)	0.476
Cumulative dose* (g)	7.1 (1.6-23.0)	15.6 (11.0-30.4)	0.156
Antimalarials	2 (16.7)	6 (26.1)	0.685
IS/IM**			
None	9 (75.0)	9 (39.1)	0.075
One	2 (16.7)	10 (43.5)	0.149
Two	1 (8.3)	4 (17.4)	0.640
Systemic arterial hypertension	3 (25.0)	0	-
Abdominal circumference (cm)	92.3±9.7	86.5±9.9	0.112
≥ 80 cm	10 (83.3)	16 (69.6)	0.450
Diabetes mellitus	1 (8.3)	0	-
Ischemic stroke	0	0	-
Myocardial infarction	0	0	-
Hypothyroidism	2 (16.7)	1 (4.3)	0.266

Sedentary lifestyle	1 (8.3)	2 (8.7)	1.000
Food habit alterations	1 (8.3)	1 (4.3)	1.000
Alcohol consumption	0	0	-
Tobacco	0	0	-
Family history of CVD	1 (8.3)	0	-
Fasting blood glucose (mg/dL)	82 (65-144)	80 (74-85)	0.526
≥ 100 mg/dL	4 (33.3)	1 (4.3)	0.038
Total cholesterol level (mg/dL)	179 (145-212)	165 (144-191)	0.668
LDL-cholesterol level (mg/dL)	106.8±33.8	101.3±31.8	0.652
HDL-cholesterol level (mg/dL)	39.2±11.0	59.3±18.2	<0.001
≤ 50 (mg/dL)	11 (91.7)	7 (30.4)	0.001
Triglycerides level (mg/dL)	160 (99-241)	80 (60-136)	0.016
≥ 150 (mg/dL)	9 (75.0)	4 (17.4)	0.002
Insulin (U/L)	16.5 (9.4-30.0)	12.3 (6.8-18.2)	0.321
Adiponectin (ng/mL)	74.8 (39.3-125.0)	95.1 (54.0-116.3)	0.349
Leptin (ng/mL)	4.3 (39.3-125.1)	8.9 (0.7-14.7)	0.709
Resistin (pg/mL)	204 (86-292)	92 (76-123)	0.077

Results expressed as percentage (%), mean ± standard deviation, median (25th - 75th interquartile range).

CVD: cardiovascular disease; DM: dermatomyositis; HDL: high-density cholesterol; IS: immunosuppressive drugs; IM: immunomodulatory drugs; LDL: low-density cholesterol; MYOACT: myositis disease activity assessment visual analogue scales.

* Since disease symptoms; * Azathioprine (2-3 mg/kg/day), methotrexate (15-25 mg/week), cyclosporine (1.5-2.5 mg/kg/day), mycophenolate mofetil (2-3 g/day), rituximab [1 g, intravenous, at baseline and after one month (first cycle) and repeat this schema after six months],, cyclophosphamide (0.8 g/m² body surface), leflunomide (20 mg/day) and/or intravenous human immunoglobulin (2 g/kg, 1x/day, two consecutive days).