

# Artrite reumatoide e síndrome metabólica

Viviane Roseli da Cunha<sup>1</sup>, Claiton Viegas Brenol<sup>2</sup>,  
João Carlos Tavares Brenol<sup>3</sup>, Ricardo Machado Xavier<sup>4</sup>

## RESUMO

Nos últimos 20 anos, tem sido demonstrado que a artrite reumatoide (AR) pode reduzir a expectativa de vida de 3 a 10 anos em comparação com a população em geral. Atualmente, a doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte nos pacientes com AR, e a ocorrência de infarto agudo do miocárdio pode ser até quatro vezes maior nesses pacientes. A resposta inflamatória sistêmica de etiologia autoimune, somada à presença de síndrome metabólica (SM), torna duas vezes maior o risco de DCV fatal ou não fatal e da aterosclerose coronariana, independentemente da idade e sexo. A artrite reumatoide tem sido associada a aumento da prevalência de SM, mas o papel das diferentes características da doença, tais como a duração da doença, atividade e tratamento com glucocorticoides não estão bem definidos. O objetivo deste trabalho é revisar a prevalência de SM e os fatores implicados no desenvolvimento de aterosclerose nos pacientes com AR, avaliando os aspectos clínicos da AR e sua associação com o desenvolvimento de SM.

**Palavras-chave:** síndrome X metabólica, artrite reumatoide, doenças cardiovasculares.

[Rev Bras Reumatol 2011;51(3):260-8] ©Elsevier Editora Ltda

## INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica, caracterizada por sinovite crônica, simétrica e erosiva preferencialmente de articulações periféricas.<sup>1</sup> Os pacientes com AR apresentam redução da expectativa de vida,<sup>2</sup> a qual está relacionada com um risco aumentado para eventos cardiovasculares.<sup>3,4</sup> A frequência de Infarto Agudo do Miocárdio está aumentada em até quatro vezes.<sup>5</sup> A aterosclerose acelerada<sup>3</sup> coronária e extracoronária<sup>2</sup> é uma característica da AR e sua patogênese não está claramente definida.<sup>6</sup> A alta prevalência de fatores de risco cardiovasculares tradicionais e o processo inflamatório sistêmico desempenham uma tarefa nessa patogênese. As evidências sustentando uma base inflamatória para a aterosclerose têm levado muitos pesquisadores a estudar a relação entre condições inflamatórias sistêmicas tal como AR e o risco de doença cardíaca coronariana.<sup>7-9</sup> A Síndrome Metabólica (SM), que designa um conjunto de fatores de risco cardiovasculares (como obesidade central, dislipidemia, hipertensão e hiperglicemia), tem sido avaliada com o objetivo de predizer risco para doença cardiovascular (DCV).<sup>3</sup> Há

evidências mostrando uma associação entre a AR, sua atividade inflamatória e a SM,<sup>2,3</sup> mas os resultados sobre a prevalência desta síndrome na AR são conflitantes.<sup>2,3,6,10,11</sup>

O objetivo deste trabalho é revisar a prevalência de SM e os fatores implicados no desenvolvimento de aterosclerose nos pacientes com AR, avaliando os aspectos clínicos da AR e sua associação com o desenvolvimento de SM.

## CRITÉRIOS DE DEFINIÇÃO DA SÍNDROME METABÓLICA

A SM pode aumentar em até duas vezes o risco de incidência de DCV.<sup>12</sup> A hipótese mais aceita para o desenvolvimento da SM aponta a resistência à insulina (RI) como principal mediadora fisiopatológica.<sup>13</sup>

Há várias tentativas de definir SM na literatura (Tabela 1). A Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu em 1999 seus critérios para a definição de SM (modificados em 2004).<sup>14</sup> Definições alternativas foram subsequentemente propostas pelo *European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)*<sup>15</sup> em 1999 e pelo *Adult Treatment Panel III of the National*

Recebido em 4/2/2011. Aprovado, após revisão, em 15/2/2011. Suporte Financeiro: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (Capes), Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos – Fipe. Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse. Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS.

1. Mestre em Ciências Médicas pela UFRGS; Médica-reumatologista do Hospital Universitário de Santa Maria

2. Doutor em Ciências Médicas pela UFRGS; Coordenador do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

3. Professor e Chefe do Departamento de Medicina Interna da UFRGS; Doutor em Medicina pela UFRGS

4. Professor do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFRGS; Doutor em Imunologia pela Universidade de Shimane, Japão; Chefe do Serviço de Reumatologia do HCPA

Correspondência para: Claiton Viegas Brenol. Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2.350, sala 645. Porto Alegre, RS. CEP: 90035-003. E-mail: claiton.brenol@gmail.com

*Cholesterol Education Program* (NCEP ATP III) - *American Heart Association* (AHA) em 2001. A última atualização do NCEP III data de 2005.<sup>16</sup> A *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE),<sup>17</sup> em 2003, e a *International Diabetes Federation* (IDF),<sup>18</sup> em 2004, também propuseram seus critérios para a definição de SM.

Todas as definições incluem a mensuração da pressão arterial sistêmica, triglicerídeos, *high-density lipoprotein cholesterol* (HDL-C) e glicemia de jejum. Elas diferem com relação aos pontos de corte dos componentes e com relação aos critérios de obesidade. As definições da OMS e do EGIR exigem a presença de RI na primeira e RI ou hiperinsulinemia na segunda. A definição do NCEP-ATP III é baseada somente no número de anormalidades,<sup>3</sup> enquanto a definição da IDF é baseada na obesidade central, na qual é necessária a presença de circunferência da cintura aumentada. Alto risco RI ou índice de massa corporal (IMC)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> ou cintura  $\geq 102$  cm

(homens)/  $\geq 88$  cm (mulheres) são necessários para a definição da AACE de SM.

## PREVALÊNCIA DA SÍNDROME METABÓLICA NO BRASIL

Um estudo de 2007, realizado em São José do Rio Preto (SP) por Nakazone *et al.*,<sup>19</sup> analisou 340 indivíduos (200 pacientes e 140 controles), pareados por sexo e idade. Os pacientes estavam em acompanhamento regular com médico-cardiologista, considerando presença de fatores de risco para DCV, com intuito de prevenção primária ou secundária. Foram incluídos, no grupo-controle, indivíduos sem acompanhamento cardiológico de rotina. Os critérios do NCEP-ATPIII (2001) caracterizaram SM em 35,5% dos pacientes e em 8,6% dos controles ( $P < 0,0001$ ). Os critérios da IDF evidenciaram SM em 46% dos pacientes e em 17,9% dos controles ( $P < 0,0001$ ).

**Tabela 1**

Definições atuais da síndrome metabólica

Parâmetros	NCEP ATP III 2005	IDF 2005	EGIR 1999	WHO 1999 modificada	AACE 2003
Exigido		Cintura $\geq 94$ cm (homens) ou $\geq 80$ cm (mulheres)*	Resistência à insulina ou hiperinsulinemia de jejum no topo do percentil 25	Resistência à insulina: HOMA no topo do percentil 25, glicemia de jejum $\geq 110$ ou DM	Alto risco de resistência à insulina $\Delta$ ou IMC $\geq 25$ ou cintura $\geq 102$ (homens) ou $\geq 88$ (mulheres)
Nº anormalidades	$\geq 3$ de:	$\geq 2$ de:	$\geq 2$ de:	$\geq 2$ de:	$\geq 2$ de:
Glicose	$\geq 100$ mg/dL ou tratamento com droga para glicose elevada	$\geq 100$ mg/dL ou diagnóstico de DM	110-125 mg/dL		$\geq 110$ ; $\geq 140$ mg/dL após 2h glicose
Colesterol HDL	$< 40$ (homens); $< 50$ (mulheres) ou tratamento com droga para C- HDL baixo $\diamond$	$< 40$ (homens); $< 50$ (mulheres) ou tratamento com droga para C- HDL baixo	$< 40$ mg/dL	$< 35$ (homens); $< 40$ (mulheres)	$< 40$ (homens); $< 50$ (mulheres)
Triglicerídeos	$\geq 150$ mg/dL ou tratamento com droga para triglicerídeos elevados $\diamond$	$\geq 150$ mg/dL ou tratamento com droga para triglicerídeos elevados	Ou $\geq 180$ mg/dL ou tratamento com droga para dislipidemia	Ou $\geq 150$ mg/dL	$\geq 150$ mg/dL
Obesidade	Cintura $\geq 102$ cm (homens) ou $\geq 88$ cm (mulheres) $\S$		Cintura $\geq 94$ cm (homens) ou $\geq 80$ cm (mulheres)	Cintura $\geq 94$ cm (homens) ou $\geq 88$ cm (mulheres)	
Hipertensão	$\geq 130/85$ mmHg ou tratamento com droga para HAS	$\geq 130/85$ mmHg ou tratamento com droga para	$\geq 140/90$ mmHg ou tratamento com droga para HAS	$\geq 140/90$ mmHg ou tratamento com droga para HAS	$\geq 130/85$ mmHg

NCEP: National Cholesterol Education Program; IDF: International Diabetes Federation; EGIR: Group for the Study of Insulin Resistance; WHO: World Health Organization; AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; HDL: high density lipoprotein; HOMA: homeostasis model assessment IMC: índice de massa corporal; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: *diabetes mellitus*.

\* Para pacientes sul-asiáticos e chineses, cintura  $\geq 90$  cm (homens) ou  $\geq 80$  cm (mulheres); para pacientes japoneses, cintura  $\geq 90$  cm (homens) ou  $\geq 80$  cm (mulheres).

$\Delta$  Alto risco de ser resistente à insulina é indicado pela presença de no mínimo um dos seguintes: diagnóstico de DCV, hipertensão, síndrome dos ovários policísticos, doença hepática gordurosa não alcoólica ou acantose *nigricans*; histórico familiar de diabetes tipo 2, hipertensão ou DCV; histórico de diabetes gestacional ou intolerância à glicose; etnia não branca; estilo de vida sedentário; IMC =  $25$  kg/m<sup>2</sup> ou circunferência da cintura –  $94$  cm para homens e –  $80$  cm para mulheres; e idade de 40 anos.

$\diamond$  Tratamento com um ou mais dos fibratos ou niacina.

$\S$  Nos pacientes asiáticos, cintura  $\geq 90$  cm (homens) ou  $\geq 80$  cm (mulheres).

Adaptado de Meigs.<sup>25</sup>

Outro estudo brasileiro, ao investigar a existência de associação entre as presenças de doença periodontal e de SM, em 1.315 nipo-brasileiros com idade entre 30 e 92 anos, independente das condições de saúde bucal, observou uma prevalência da SM pela definição do NCEP 2001 de 54 %.<sup>20</sup>

Velásquez-Meléndez *et al.*,<sup>21</sup> em 2004, realizaram um estudo transversal de base populacional, conduzido em Virgem das Graças, comunidade rural localizada no Vale do Jequitinhonha, Minas Gerais. Participaram 251 pessoas (117 homens e 134 mulheres) com idades entre 20 e 88 anos. A prevalência da SM pelo NCEP 2001 foi de 21,6% (7,7% para os homens e 33,6% para as mulheres). A prevalência global ajustada por idade foi de 19,0%.

Um estudo de 2006, conduzido no distrito rural de Cavunge, semiárido baiano, avaliou a prevalência da SM pelo NCEP/ATPIII 2001 em uma amostra aleatória de base populacional constituída por 240 indivíduos (102 homens e 138 mulheres), cujas idades variavam de 25 a 87 anos. A prevalência bruta foi de 30,0% e, após ajustamento por idade, 24,8%.<sup>22</sup>

Salaroli *et al.*<sup>23</sup> determinaram a prevalência da SM em 1.663 indivíduos de amostra randômica da população (25-64 anos) da cidade de Vitória, ES, utilizando os critérios do NCEP/ATPIII 2001. A prevalência foi de 29,8% (sem diferença entre sexos).

## UM OLHAR CRÍTICO SOBRE A SÍNDROME METABÓLICA

Acredita-se que este agrupamento de fatores de risco tenha implicações relevantes no que diz respeito a um risco maior para DCV, além da soma dos componentes individuais<sup>2</sup> e que haja uma base fisiopatológica única, a RI,<sup>3</sup> para explicar essa síndrome, entretanto, isso tem sido questionado.

A Associação Americana de Diabetes e a Associação Europeia para o Estudo do Diabetes publicaram uma declaração conjunta, questionando a classificação dos componentes da SM como uma verdadeira “síndrome”. Os argumentos são: falta de clareza da definição, com critérios diferindo entre as definições existentes; múltiplos fenótipos diferentes incluídos dentro da SM com consequentes estratégias de tratamento diferentes; falta de uma base de evidências consistente para a entrada de vários componentes nas definições; inclusão de pacientes com DCV clínica ou diabetes como parte da síndrome, a qual pretende definir risco para essas doenças; patogênese não clara unindo os componentes da síndrome, a RI pode não fundamentar todos os fatores, e não é um achado consistente em algumas definições; outros fatores de risco para DCV, os quais não são componentes da SM, tais como marcadores inflamatórios, podem carregar igual ou maior risco e, por fim, o risco para

DCV associado com a SM, que não tem se mostrado maior do que a soma dos seus componentes individuais.<sup>24</sup>

Apesar dos questionamentos sobre a existência ou não dessa síndrome, não há dúvida de que é fundamental identificarmos a presença dos seus componentes e estabelecermos as estratégias de manejo adequadas para que possamos diminuir morbidade e mortalidade associadas com o diabetes e DCV.<sup>25</sup>

A etiologia da SM é desconhecida, mas provavelmente ocorre a partir de uma interação complexa entre fatores genéticos, ambientais e metabólicos. Resultados de diversos estudos sugerem que o estado pró-inflamatório pode contribuir para o desenvolvimento dessa síndrome.<sup>20</sup>

## SÍNDROME METABÓLICA NA ARTRITE REUMATOIDE

O interesse pela identificação de SM em pacientes portadores de AR surgiu recentemente, tendo como justificativa o melhor entendimento dos fatores determinantes da DCV nesses pacientes (Tabela 2).

Em 2002, o primeiro estudo que avaliou a hipótese do aumento da prevalência de fatores de risco cardiovascular (RCV) inter-relacionados determinando a presença de SM em AR teve como grupo-controle pacientes com osteoartrite (OA). Os autores observaram que mais pacientes com AR apresentaram RI e baixos níveis de HDL em comparação com os casos de OA, e ambos estiveram associados diretamente aos níveis de proteína C reativa. Além deste achado, a presença de RI, baixo HDL, hipertrigliceridemia e hipertensão estiveram associados entre si no grupo reumatoide, o que não foi verificado em pacientes com OA.<sup>26</sup>

Para avaliar os efeitos dos glicocorticoides na DCV em pacientes com AR, Dessein *et al.*<sup>5</sup> testaram o papel dos glicocorticoides nos fatores de RCV tradicionais. O uso de prednisona e frequentes doses intramusculares, intra-articulares e endovenosas estiveram associados à presença de RI ( $P < 0,05$ ). O uso de glicocorticoides não esteve associado a obesidade, dislipidemia ou hipertensão. Em 2006, o mesmo grupo científico avaliou a associação de fatores de RCV relacionados à SM e a presença de aterosclerose subclínica por meio da determinação ultrassonográfica da espessura das camadas íntima e média da carótida comum e de placas. Hipertensão, RI e hipertrigliceridemia foram fatores de risco independentes para aterosclerose subclínica ( $P = 0,02$ ;  $0,04$  e  $0,05$ ; respectivamente). Nesse estudo, fatores de risco individuais estiveram mais fortemente associados à aterosclerose subclínica do que às definições de SM.<sup>10</sup>

**Tabela 2**

Prevalência da síndrome metabólica na artrite reumatoide

Autor, ano (referência)	Estudo	Amostra	Crítérios de Definição SM	Prevalência de SM
Chung <i>et al.</i> , 2008 <sup>2</sup>	Caso-controle	154 pacientes 85 controles	NCEP 2001 e OMS modificada	AR longa duração 42%, AR inicial 30% e controles 22% - NCEP 2001; AR longa duração 42%, AR inicial 31% e controles 11% - OMS
Karvounaris <i>et al.</i> , 2007 <sup>3</sup>	Caso-controle	200 pacientes 400 controles	NCEP 2001	AR 44% Controles 41%
Dessein <i>et al.</i> , 2006 <sup>10</sup>	Transversal	74 pacientes	NCEP 2005 e OMS modificada	AR 19% NCEP 2005; AR 14% OMS
Elkan <i>et al.</i> , 2009 <sup>11</sup>	Transversal	80 pacientes	IDF	Mulheres com AR 20% Homens com AR 63%
La Montagna <i>et al.</i> , 2007 <sup>6</sup>	Caso-controle	45 pacientes 48 controles	NCEP 2005	AR 55,5% Controles 45,8%
Toms <i>et al.</i> , 2009 <sup>29</sup>	Transversal	400 pacientes	IDF, NCEP 2004, NCEP 2001, OMS, EGIR	45,3% IDF 40,1% NCEP 2004 38,3 % NCEP 2001 19,4% OMS 12,1% EGIR
Giles <i>et al.</i> , 2010 <sup>28</sup>	Caso-controle	131 pacientes 121 controles	NCEP 2005	AR 36% Controles 27%

NCEP: National Cholesterol Education Program; OMS: Organização Mundial de Saúde; IDF: International Diabetes Federation; EGIR: Group for the Study of Insulin Resistance.

Em 2008, trabalho publicado por Chung *et al.*<sup>2</sup> demonstrou pela primeira vez um aumento de prevalência da SM em pacientes com AR em comparação com controles pareados por idade, raça e sexo. Utilizando a definição da OMS, a frequência de SM foi maior em pacientes com longa duração de doença (42%) em relação aos pacientes com artrite precoce (30%) e os controles (11%) ( $P < 0,001$ ). Os autores também avaliaram a presença de aterosclerose, através da detecção de calcificações coronarianas por tomografia computadorizada com emissão de elétrons. No grupo da AR, pacientes com SM definida pela OMS tiveram um risco aumentado de demonstrar maiores escores de calcificações arteriais, independentemente de idade ou sexo (RC = 2,02, IC 95%: 1,03-3,97,  $P = 0,04$ ).

Alguns autores encontraram resultados contraditórios com relação aos estudos supracitados. No estudo de Karvounaris *et al.*<sup>3</sup> não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre casos e controles com relação à presença de SM. Os autores estudaram 200 pacientes com AR e 400 controles marcados por idade e sexo. A prevalência total da SM, definida pelo NCEP 2001, foi de 44% nos pacientes com AR e 41% nos controles ( $P = 0,5$ ). Em outro estudo, La Montagna *et al.*<sup>6</sup> analisaram 45 pacientes com AR e 48 controles sem doença reumatológica sistêmica. A prevalência da SM, determinada pela definição atualizada do NCEP, foi de 55,5% nos pacientes com AR e de 45,8% nos pacientes sem AR. Nesse estudo, também não houve diferença significativa entre casos e controles.

Em 2010, pesquisadores americanos avaliaram a presença de fatores de RCV e critérios para SM do NCEP III em estudo de caso-controle com 131 pacientes com AR e 121 controles.<sup>27</sup> A diferença de prevalência de SM não foi estatisticamente significativa entre pacientes e controles (36 *versus* 27%;  $P = 0,12$ ; respectivamente). Os autores quantificaram a gordura visceral e subcutânea por meio de tomografia computadorizada. A distribuição da gordura abdominal diferiu significativamente conforme a atividade da AR e esteve associada de maneira mais importante com fatores de RCV nos pacientes do que nos controles.

Estudos não controlados também avaliaram a prevalência de SM na AR. Elkan *et al.*,<sup>11</sup> diferentemente dos estudos anteriores, utilizaram os critérios da IDF para determinar a prevalência da SM em 80 pacientes (61 mulheres e 19 homens) com AR. Os resultados obtidos foram de 20% nas mulheres e 63% nos homens. Em 2009, Toms *et al.*,<sup>28</sup> recentemente, avaliaram a prevalência da SM em 400 pacientes com AR usando cinco definições (NCEP 2004 e 2001, IDF, WHO e EGIR). A maior prevalência foi de 45,3% pela IDF e a menor de 12,1% pelo EGIR.

## CONCLUSÕES

Com base no conhecimento atual, é possível afirmar que pacientes portadores de AR estão expostos a maior risco para o desenvolvimento de DCV do que a população em geral. Os estudos sobre a prevalência de SM nesta população de pacientes ainda não apontam conclusões definitivas, muito

embora sua presença esteja diretamente associada com piores parâmetros prognósticos e de atividade de doença. Por si só, este último aspecto sugere que um melhor controle do processo inflamatório da doença de base pode melhorar o prognóstico tanto articular, quanto CV desses doentes. O monitoramento e a identificação precoce de fatores de RCV devem ser uma preocupação necessária e constante do reumatologista no cuidado dos pacientes portadores de AR.

## REFERENCES

### REFERÊNCIAS

- Kelley WN, Ruddy S, Sledge C.B. eds. Textbook of rheumatology. 5 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997.
- Chung CP, Oeser A, Solus JF, Avalos I, Gebretsadik T, Shintani A *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008; 196(2):756-63.
- Karvounaris SA, Sidiropoulos PI, Papadakis JA, Spanakis EK, Bertsias GK, Kritikos HD *et al.* Metabolic syndrome is common among middle-to-older aged Mediterranean patients with rheumatoid arthritis and correlates with disease activity: a retrospective, cross-sectional, controlled, study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(1):28-33.
- del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001; 44(12):2737-45.
- Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE, Christian BF, Veller M. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31(5):867-74.
- La Montagna G, Cacciapuoti F, Buono R, Manzella D, Mennillo GA, Arciello A *et al.* Insulin resistance is an independent risk factor for atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4(2):130-5.
- Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ *et al.* Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005; 52(2):402-11.
- Brenol CV, Monticelo OA, Xavier RM, Brenol JC. Rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rev Assoc Med Bras* 2007; 53(5):465-70.
- Torigoe DY, Laurindo IdMMe. Artrite reumatóide e doenças cardiovasculares. *Rev Bras Reumatol* 2006; 46:60-6.
- Dessein PH, Tobias M, Veller MG. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33(12):2425-32.
- Elkan AC, Hakansson N, Frostegard J, Cederholm T, Hafstrom I. Rheumatoid cachexia is associated with dyslipidemia and low levels of atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine but not with dietary fat in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(2):R37.
- Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM *et al.* Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005; 112(5):666-73.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365(9468):1415-28.
- Reilly MP, Wolfe ML, Rhodes T, Girman C, Mehta N, Rader DJ. Measures of insulin resistance add incremental value to the clinical diagnosis of metabolic syndrome in association with coronary atherosclerosis. *Circulation* 2004; 110(7):803-9.
- Beck-Nielsen H. General characteristics of the insulin resistance syndrome: prevalence and heritability. European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR). *Drugs* 1999; 58 Suppl 1:7-10, discussion 75-82.
16. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112(17):2735-52.
- Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y *et al.* American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003; 9(3):237-52.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome: a new worldwide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23(5):469-80.
- Nakazone MA, Pinheiro A, Braile MC, Pinhel MA, de Sousa GF, Pinheiro S, Jr. *et al.* Prevalence of metabolic syndrome using NCEP-ATPIII and IDF definitions in Brazilian individuals. *Rev Assoc Med Bras* 2007; 53(5):407-13.
- Borges PK, Gimeno SG, Tomita NE, Ferreira SR. Prevalence and characteristics associated with metabolic syndrome in Japanese-Brazilians with and without periodontal disease. *Cad Saude Publica* 2007; 23(3):657-68.
- Velasquez-Melendez G, Gazzinelli A, Correa-Oliveira R, Pimenta AM, Kac G. Prevalence of metabolic syndrome in a rural area of Brazil. *São Paulo Med J* 2007; 125(3):155-62.
- de Oliveira EP, de Souza ML, de Lima MD. Prevalence of metabolic syndrome in a semi-arid rural area in Bahia. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006; 50(3):456-65.
- Salaroli LB, Barbosa GC, Mill JG, Molina MC. Prevalence of metabolic syndrome in population-based study, Vitoria, ES-Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51(7):1143-52.
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(9):2289-304.
- Meigs JB. Metabolic syndrome: in search of a clinical role. *Diabetes Care* 2004; 27(11):2761-3.
- Dessein PH, Stanwix AE, Joffe BI. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: acute phase response related decreased insulin sensitivity and high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002; 4(5):R5.
- Giles JT, Allison M, Blumenthal RS, Post W, Gelber AC, Petri M *et al.* Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis: association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics. *Arthritis Rheum* 2010; 62(11):3173-82.
- Toms TE, Panoulas VF, John H, Douglas KM, Kitas GD. Methotrexate therapy associates with reduced prevalence of the metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients over the age of 60- more than just an anti-inflammatory effect? A cross sectional study. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(4):R110.