

# Prevalencia de enfermedad vascular aterosclerótica en pacientes cubanos con lupus eritematoso sistémico

Miguel Estévez del Toro<sup>a</sup>, Araceli Chico Capote<sup>a</sup>, Roque Alejandro Barahona Jorge<sup>a</sup>, Rosa Jiménez Paneque<sup>b</sup> y Jorge Hernández Castro<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana. Cuba.

<sup>b</sup>Servicio de Bioestadística. Hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana. Cuba.

<sup>c</sup>Servicio de Radiología. Hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana. Cuba.

La morbimortalidad asociada a enfermedad vascular aterosclerótica ha aumentado en los enfermos con lupus eritematoso sistémico (LES).

**Objetivos:** Determinar la frecuencia con que se encuentra la enfermedad vascular aterosclerótica en nuestros pacientes, e identificar la asociación de algunos factores de riesgo con su presencia.

**Método:** El estudio incluyó a 51 pacientes y 51 controles identificados por edad, sexo y color de piel, a quienes se realizó ultrasonido de carótida para medir el grosor del complejo íntima-media y determinar la presencia de placa. Se identificaron, en pacientes y controles, los factores de riesgos clásicos, como edad, hábito tabáquico, hipertensión arterial, diabetes mellitus e hiperlipemia. En los pacientes con LES se analizaron además las características clínicas de la enfermedad y los tratamientos recibidos. Finalmente, se estudió la influencia de todas estas variables en la enfermedad vascular aterosclerótica de los pacientes con LES.

**Resultados:** Los factores de riesgo fueron similares entre pacientes y controles con la excepción de la hipertrigliceridemia más frecuente en los pacientes. La presencia de placa fue más prevalente en los pacientes que en los controles (el 56,9% frente al 23,5%,  $p = 0,001$ ). En el análisis multivariable, la edad (*odds ratio* [OR] = 1,31; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,038-1,253;  $p = 0,005$ ), el diagnóstico de LES (OR = 3,872; IC del 95%, 1,4-10,2;  $p = 0,005$ ) y el daño sistémico valorado por el índice de SLICC/ACR (OR = 3,884; IC del 95%, 1,1-12,9;  $p = 0,006$ ) fueron las variables que de forma independiente se asociaron a la presencia de aterosclerosis en los pacientes con LES.

**Conclusiones:** La frecuencia de aterosclerosis se encuentra aumentada en los pacientes con LES, y parece que podría estar asociada a otros factores de riesgo independientes a los clásicamente implicados en la aterosclerosis.

**Palabras clave:** Prevalencia. Aterosclerosis vascular. Lupus eritematoso sistémico.

## Prevalence of Atherosclerotic Vascular Disease in Cuban Patients With Systemic Lupus Erythematosus

Atherosclerotic vascular disease-associated mortality and morbidity has increased in sick patients with with systemic erythematosus lupus (SLE).

**Objectives:** To determine frequency of atherosclerotic vascular disease (AVD) in our patients, and to identify associations of some risk factors associated to its presence.

**Method:** Study included 51 patients and 51 controls paired by age, sex, and skin colour, who underwent carotid ultrasound (US) to measure thickness of intima- medial complex, and to determine presence of plaques. In patients and controls we analyzed the presence of classic risk factors, eg age, smoking, high blood pressure, diabetes mellitus, and hyperlipidemia. In addition in SLE we also analyzed the influence on AVD of the clinical features of disease, as well as treatments applied.

**Results:** Risk factors were similar between patients and controls, except for hypertriglyceridemia, which was more frequent in patients. Presence of plaque was more prevalent in patients than in controls (59.9 vs 23.5%,  $P=0.001$ ). In multivariate analysis age (OR, 1.31; 95% CI, 1.038-1.253;  $P=0.005$ ), diagnosis of SLE (OR, = 3.872; CI 95%, 1.4-10.2;  $p = 0.005$ ), and presence of damage by SLICC/ACR (OR, 3.884; 95% CI, 1.1-12.9;  $P=0.006$ ) were the only variables independently associated to the presence of atherosclerosis in our patients.

**Conclusions:** Frequency of atherosclerosis is increased in patients presenting with SLE, risk factors independent of those classics, seem to be associated with this presence.

**Key words:** Prevalence. Atherosclerotic vascular disease. Systemic lupus erythematosus.

Correspondencia: Dr. M. Estévez del Toro.

Hospital Hermanos Ameijeiras.

San Lázaro 701, Márquez González y Lucena. CP 10300. La Habana. Cuba.

Correo electrónico: mestevez@infomed.sld.cu

Manuscrito recibido el 8-3-2007 y aceptado el 29-10-2007.

## Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica, autoinmunitaria, causada por el depósito de autoanticuerpos e inmunocomplejos en los tejidos, que lleva al desarrollo de un proceso inflamatorio con lesión de los órganos afectados. Es una enfermedad caracterizada por complejas alteraciones y desequilibrios en el sistema inmunitario<sup>1,2</sup>.

Hasta los años cincuenta, la enfermedad era de curso fatal, pero en las últimas décadas su pronóstico ha mejorado de forma significativa, con tasas de supervivencia superiores del 90, el 85 y el 70% a los 5, 10 y 20 años, respectivamente<sup>3-5</sup>, sin embargo, esto ha comportado la aparición de nuevas complicaciones que inciden en la morbimortalidad de los pacientes con LES, entre ellas se encuentra la enfermedad vascular aterosclerótica<sup>6,7</sup>. Urowitz et al<sup>8</sup>, en 1976, describieron infartos cardíacos prematuros en este tipo de pacientes. Un hallazgo que se confirmó en estudios subsecuentes<sup>9,10</sup>.

Los eventos clínicos vinculados a la enfermedad aterosclerótica son sólo una parte del problema y se considera que el fenómeno latente subclínico es mucho más prevalente. La utilización de estudios no invasivos, como el ultrasonido de carótida, ha permitido demostrar la presencia de aterosclerosis, evidenciando un incremento del grosor del complejo íntima-media, y placas en pacientes con LES en un porcentaje mayor que en personas sanas, que oscila entre el 17 y el 65% de los pacientes estudiados<sup>11-15</sup>.

La hipótesis de que la aterosclerosis es más frecuente en pacientes con LES se puede entender fácilmente si tenemos en cuenta que factores de riesgo convencionales, como la hipertensión arterial, la dislipemia y la diabetes, pueden estar exacerbados o causados por el tratamiento con corticosteroides que reciben habitualmente estos pacientes<sup>16-18</sup>, sin embargo, los factores de riesgo tradicionales no son suficientes para explicar la elevada prevalencia de infarto agudo de miocardio y evento vasculocerebral en estos pacientes<sup>7-11,19</sup>. Lo que indica que el LES per se puede ser un factor de riesgo para aterosclerosis.

Recientemente, la identificación de factores inflamatorios/inmunológicos en pacientes con aterosclerosis acelerada sugiere un mecanismo patogénico común en LES y aterosclerosis<sup>20-22</sup>.

El objetivo de este trabajo fue conocer la prevalencia de aterosclerosis en nuestros pacientes con LES y analizar la influencia en ésta de diversos factores, tanto los clásicos como algunos dependientes de la enfermedad.

## Pacientes y método

De un total de 206 pacientes con LES atendidos entre enero y junio de 2006 en área de consulta externa del Servicio de Reumatología del Hospital Hermanos

Ameijeiras en Ciudad de La Habana, Cuba, se incluyó de forma consecutiva a 51 de estos enfermos en el estudio. Todos los pacientes cumplían con al menos 4 de los criterios de clasificación para LES del American College of Rheumatology<sup>23</sup>. Se excluyó a los pacientes menores de 18 años, a las embarazadas y a los pacientes con deterioro importante de la función renal (valor de creatinina superior a 300 mmol/l o un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min). Se excluyeron los pacientes con deterioro renal porque se consideró que estos pacientes presentaban trastornos metabólicos asociados al deterioro de la función renal que podían influir significativamente en la génesis de aterosclerosis con independencia de la presencia o no de LES. De los pacientes incluidos, 7 habían tenido algún episodio clínico asociado a su aterosclerosis vascular; uno, un accidente vascular encefálico trombótico; 2, infarto del miocardio, y 4, angina de pecho.

Los pacientes incluidos fueron apareados cada uno con un control sano de iguales color de piel, sexo y edad (con un intervalo máximo de 5 años). Ninguno de los controles incluidos padecía ninguna enfermedad reumática inflamatoria u otra enfermedad que requiriera el uso permanente o transitorio de glucocorticoides.

Los pacientes y controles que participaron en el estudio completaron el mismo protocolo de investigación, que incluía la recogida de las siguientes variables: edad, color de piel, sexo, índice de masa corporal (se consideró sobrepeso valores superiores de 25), hipertensión arterial (diagnosticada por historia clínica y/o detección de cifras de presión arterial superiores a 140/90, diabetes mellitus (diagnosticada por historia clínica y/o cifras superiores a 6,3 mmol en ayunas), hábito tabáquico (se consideró no fumador a la persona que nunca lo había hecho y a los que fumaron menos de un año y llevaban más de 6 meses sin fumar), antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura (infarto del miocardio antes de los 65 años en el padre o de los 55 años en la madre), presencia de hipercolesterolemia (datos en historia clínica y/o concentraciones en sangre (> 6,7 mmol/l) e hipertrigliceridemia (datos en historia clínica y/o niveles en sangre > 1,88 mmol en varones y 1,60 mmol/l en mujeres).

En los pacientes con LES se consideraron además variables dependientes de la enfermedad como: tiempo de evolución, patrón clínico de la enfermedad, considerando enfermedad con afectación de órganos o sistemas vitales a los que hubiesen tenido afección renal (nefritis lúpica proliferativa), cardiopulmonar (derrames pleurales o pericárdicos severos, neumonitis o miocarditis), hematológica (anemia hemolítica y trombopenia severa < 50.000/ml) o neurológica (psicosis, convulsiones, mielitis transversa), el resto se consideró afección no vital. Asimismo, se determinó el índice de lesión sistémica del LES mediante el SLICC/ACR, considerando presencia de lesión la detección de al menos un punto

en este índice. Finalmente se recogieron las dosis acumuladas y el tiempo de uso de glucocorticoides, ciclofosfamida, azatioprina y antimaláricos.

El protocolo de esta investigación fue aprobado por la Comisión Científica del Hospital Hermanos Ameijeiras, centro del Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba, y los participantes dieron por escrito su conformidad.

### Estudio ultrasonográfico

El estudio ultrasonográfico se llevó a cabo en el servicio de radiología de la institución. Para ello se utilizó un ultrasonido Doppler carotídeo en modo B, con un transductor de 7,5 MHz. Todas las mediciones fueron realizadas por el mismo investigador, quien desconocía el diagnóstico de los pacientes. Las mediciones se realizaron en posición supina con la evaluación de las carótidas comunes en tres sitios diferentes: primero en el bulbo; segundo, 1 cm en sentido descendente, y tercero, entre estas dos mediciones anteriores. Se consideró como variable final el valor mayor de las 3 mediciones.

De acuerdo con datos previamente publicados, el complejo íntima-media se consideró patológico cuando era mayor de 1 mm, y se determinó la presencia de placa cuando la medición del complejo era  $> 1,3 \text{ mm}^{11-14}$ .

### Análisis estadístico

Estadística descriptiva con determinación de la *t* de Student para variables cuantitativas, y para las variables dicotómicas la prueba exacta de Fisher, y la de la  $\chi^2$  para variables con más de dos categorías. La influencia de las distintas variables en la presencia de aterosclerosis se analizó por medio de una regresión logística. La significación estadística se fijó en  $p < 0,05$ . Los datos se procesaron con el paquete estadístico SPSS 11.0.

## Resultados

### Comparación de pacientes y controles

Como se muestra en la tabla 1, pacientes y controles fueron similares respecto a las variables sociodemográficas (edad, sexo y raza). En cuanto a los factores clásicos de riesgo cardiovascular, los pacientes mostraron mayor porcentaje de sobrepeso (78,4 frente a 64,7;  $p = 0,0094$ ), y concentraciones séricas elevadas de triglicéridos (60,8 frente a 25,5%;  $p = 0,0001$ ). La frecuencia de hipertensión arterial fue también más elevada en pacientes que en controles, aunque sin alcanzar significación estadística (39% frente a 23,5%;  $p = 0,067$ ). Para el resto de factores evaluados (diabetes mellitus, antecedente familiar

**TABLA 1. Características de los pacientes con lupus eritematoso sistémico y los controles**

Características	Pacientes (n = 51)	Controles (n = 51)	p
Edad (años)	37,88 ± 11,04	37,76 ± 11,91	ns
Mujeres (%)	46 (90,2)	46 (90,2)	ns
Raza (%)			
Blanca	41 (80,4)	41 (80,4)	ns
Negra	3 (5,9)	3 (5,9)	ns
Mestiza	7 (13,17)	7 (13,17)	ns
Sobrepeso (%)*	40 (78,4)	33 (64,7)	0,0094
Hipertensión arterial (%)	20 (39,2)	12 (23,5)	0,067
Fumador (%)	24 (47,1)	21 (41,2)	ns
Antecedente familiar de infarto de miocardio (%)	8 (15,7)	10 (19,6)	ns
Diabetes (%)	4 (7,8)	6 (11,8)	ns
Colesterol elevado (%)	7 (13,7)	2 (3,9)	ns
Triglicéridos elevados (%)	31 (60,8)	13 (25,5)	0,000
Placa (mm)	29 (56,9)	12 (23,5)	0,001
Grosor íntima-media (mm)	1,56 ± 0,69	1,21 ± 0,39	0,002

Los datos se presentan como media ± desviación estándar o n (%).

\*Pacientes con índice de masa corporal  $> 25$ .

de infarto de miocardio, tabaquismo, hipercolesterolemia) no se observaron diferencias significativas entre pacientes y controles.

El grosor del complejo íntima-media a nivel carotídeo fue significativamente mayor en el grupo de los pacientes que en los controles (1,56 frente a 1,21 mm;  $p = 0,002$ ). Además, la prevalencia de ateromatosis (placa en carótida) fue también significativamente mayor en pacientes que en controles (29/56,9% frente a 12/23,5%;  $p = 0,001$ ).

Diferencias que se mantuvieron en todos los grupos de edad y de forma especial alrededor de la quinta década de la vida.

### Comparación de pacientes con y sin placa aterosclerótica

En el análisis univariable (tabla 2) los pacientes con LES y placa aterosclerótica tenían una media de edad significativamente mayor (41,9 frente a 32,3 años;  $p = 0,001$ ). La presencia de daño sistémico medida por el índice de SLICC/ACR fue también significativamente más frecuente en los pacientes con placa (13/44,8%) que en los que no la tenían (3/13,6%) ( $p = 0,017$ ).

Con respecto al tiempo de evolución de la enfermedad, si bien éste era ligeramente superior en los pacientes con LES y aterosclerosis, las diferencias no alcanzaron significación estadística.

**TABLA 2. Características de los pacientes con lupus eritematoso sistémico según presentaran o no placa aterosclerótica**

Característica	Sin placa (n = 22)	Con placa (n = 29)	p
Edad (años)	32,3 ± 8,5	41,9 ± 11,1	0,001
Mujeres (%)	21 (95,6)	25 (86,2)	ns
Raza (%)			ns
Blanca	20 (90,9)	21 (72,4)	
Negra	1 (4,5)	2 (6,9)	
Mestiza	1 (4,5)	6 (20,7)	
Índice de masa corporal	26,8 ± 1,5	26,7 ± 1,7	ns
Tabaquismo	10 (45,5)	14 (48,3)	ns
Hipertensión arterial (%)	7 (31,8)	13 (44,8)	ns
Diabetes (%)	1 (4,5)	3 (10,3)	ns
Enfermedad vascular arteriosclerótica (%)	1 (4,5)	6 (20,7)	ns
Historia familiar de infarto de miocardio (%)	3 (13,6)	5 (17,2)	ns
Órgano vital afectado (%)	14 (63,6)	11 (37,9)	ns
Colesterol elevado (%)	1 (4,5)	6 (20,7)	ns
Triglicéridos elevados (%)	13 (59,1)	18 (62,1)	ns
SLICC/ACR (%)	3 (13,6)	13 (44,8)	0,017
Tiempo diagnóstico (años)	9,1 ± 4,8	10,8 ± 6,9	ns

Los datos se presentan como media ± desviación estándar o n (%).

De los 51 pacientes, sólo 7 (14%) habían tenido algún evento clínico vascular (6, cardiovascular y 1, cerebrovascular); en 6/7 (85%) de éstos se identificó por ultrasonografía la presencia de placa aterosclerótica en el estudio. Finalmente, no se observaron diferencias con respecto a los factores de riesgo tradicionales entre los pacientes con y sin placa aterosclerótica (tabla 2), ni tampoco con respecto a las dosis acumuladas de cada uno de los medicamentos utilizados (tabla 3). En el análisis multivariable (tabla 4) de los posibles factores asociados a la presencia de placa aterosclerótica en los pacientes con LES, sólo la edad (OR = 1,31; IC del 95%, 1,038-1,233; p = 0,005), la presencia de daño sistémico valorada por el índice SLICC/ACR (OR = 3,82; IC del 95%, 1,16-12,95; p = 0,005) y el diagnóstico de LES (OR = 3,82; IC del 95%, 1,46-10,21; p = 0,006) se asociaron de forma independiente a la presencia de aterosclerosis.

## Discusión

El principal resultado del trabajo radica en la demostración de que la aterosclerosis es claramente más frecuente en los pacientes con LES que en personas sin la en-

**TABLA 3. Pacientes con lupus eritematoso sistémico, con placa o sin placa, con respecto a la dosis acumulada de medicamentos**

Dosis acumulada	Sin placa (n = 22, n (%))	Con placa (n = 29, n (%))	p
Prednisona			ns
20 g	9 (40,9)	11 (37,9)	
20-40 g	7 (31,8)	8 (27,6)	
40-60 g	6 (27,3)	10 (34,5)	
Ciclofosfamida			ns
0 g	11 (50)	18 (62,1)	
< 6 g	0 (0)	3 (10,3)	
6-12 g	5 (22,7)	4 (13,8)	
> 12 g	6 (27,3)	14 (48,3)	
Antimaláricos			ns
0 g	14 (63,6)	15 (51,7)	
< 90 g	5 (22,7)	4 (13,8)	
90-270 g	3 (13,6)	3 (10,3)	
> 270 g	0 (0)	7 (24,1)	
Azatioprina			ns
0 g	11 (50)	12 (41,4)	
< 36 g	5 (22,7)	7 (24,1)	
36-72 g	2 (9,1)	3 (10,3)	
> 72 g	4 (18,2)	7 (24,1)	

**TABLA 4. Análisis de regresión logística de predictores independientes de aterosclerosis en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES)**

	OR ajustada	IC del 95%	p
Edad	1,131	1,038-1,233	0,005
Grupo (LES/control)	3,872	1,468-10,211	0,006
SLICC/ACR (índice de daño)	3,884	1,165-12,951	0,027

fermedad de igual edad y sexo (57 frente a 24%; p = 0,001). Además, la presencia de aterosclerosis en estos pacientes con LES no parece asociarse a los factores clásicos de riesgo cardiovascular. En este sentido, el comportamiento de nuestros pacientes es similar al de los de otras áreas del mundo, aunque diferente en el valor de la prevalencia<sup>11-13</sup>.

La presencia de aterosclerosis en pacientes con LES valorada por ultrasonografía varía en los diferentes estudios entre un 17 y un 65% dependiendo especialmente de la presencia de eventos cardiovasculares clínicos previos, la edad, y la técnica ecográfica utilizada<sup>11-14</sup>. Así, en nuestro estudio hemos utilizado para definir aterosclerosis los criterios clásicos previamente publicados<sup>11-14</sup>. La prevalencia de aterosclerosis (54%) que hemos encontrado se halla entre las más altas reportadas, sin embargo en un estudio realizado en Brasil<sup>24</sup> con una población sensiblemente más joven a la nuestra (media de edad: 34 años), pero con similares factores genéticos y de exposición a tóxicos, la prevalencia reportada del 50% resultó similar a la nuestra.

En nuestro estudio la hipertrigliceridemia fue el único factor de riesgo clásico que evidenció diferencias significativas al comparar a pacientes con controles, dato ya previamente reportado por otros autores<sup>11,25,26</sup>.

Este resultado, junto a la observación de que el diagnóstico de LES en sí mismo se asocia de forma independiente a la presencia de aterosclerosis, refuerza la hipótesis de que en los pacientes con LES posiblemente factores de riesgo diferentes de los clásicos influyen en la aparición de aterosclerosis.

En este sentido, la reciente identificación de mecanismos que son comunes a las enfermedades inflamatorias y cardiovasculares constituyen áreas de gran interés en la investigación por las posibles implicaciones terapéuticas que pudieran tener los avances en el conocimiento de estos aspectos<sup>27,28</sup>. En nuestro estudio los factores que se asociaron de forma independiente con la presencia de aterosclerosis en los pacientes con LES fueron: la edad y el daño sistémico valorado por el índice de SLICC/ACR.

La edad es un factor de riesgo clásico de enfermedad vascular aterosclerótica que se ha encontrado asociado a ella en varios estudios de pacientes con LES<sup>12,24,27,29,30</sup>.

Por otra parte, la presencia de daño sistémico, que se considera un indicador de enfermedad severa, y de proceso irreversible; también ha sido reportado previamente por otros grupos de trabajo<sup>12,27,31,32</sup>.

En cambio, ni la afección de órganos vitales ni las dosis acumuladas de glucocorticoides se mostraron como variables independientes asociadas a la presencia de aterosclerosis en nuestros pacientes con LES. La menor prevalencia de aterosclerosis en pacientes con órganos vitales afectados coincide con un estudio previo que sugiere que pudieran existir dos patrones de enfermos con LES, uno crónico, con enfermedad menos agresiva que potencia la aterosclerosis por un continuo bajo grado de inflamación persistente, y otro patrón de enfermedad autoinmunitaria más agresiva en la que la aterosclerosis es menos evidente debido al tratamiento agresivo con esteroides e inmunosupresores<sup>27</sup>. Por otra parte, la influencia aterogénica del tratamiento con esteroides se ha vinculado, sobre todo, a las alteraciones que causan en los perfiles lipídicos, en el incremento de la presión arterial y en su asociación con hiperglucemia. Sin embargo, los recientes hallazgos de ausencia de asociación entre el uso de esteroides y la presencia de aterosclerosis en pacientes con LES sugiere que mecanismos inflamatorios asociados a lesión endotelial pudieran estar involucrados en la génesis de la aterosclerosis. En este sentido se ha llegado a sugerir que el tratamiento con esteroides podría prevenir su desarrollo en estos pacientes con procesos inflamatorios crónicos como son los enfermos con LES. Dos estudios publicados recientemente con altas tasas de aterosclerosis en pacientes con LES que no se asocian a las dosis acumuladas de corticosteroides<sup>27,28</sup>, incluso uno de ellos

mostrando tasas más bajas de aterosclerosis en los pacientes con dosis medias más altas de esteroides e inmunosupresores, apoyarían estas hipótesis inflamatorias en la génesis de la aterosclerosis<sup>27</sup>.

Dentro de las limitaciones de nuestro trabajo, cabe destacar la no evaluación por problemas técnicos de la influencia de la actividad inflamatoria por ella misma (mediadores de inflamación y/o índice global de actividad del LES) con la presencia de aterosclerosis.

En conclusión, la prevalencia de enfermedad vascular aterosclerótica es elevada en nuestros enfermos con LES y parece asociarse más a factores relacionados con el propio LES que a los factores clásicamente implicados en la aterosclerosis. En este sentido es necesario diseñar estudios en pacientes con LES que evalúen la influencia de la actividad inflamatoria y las repercusiones que sobre ella puedan tener los tratamientos antiinflamatorios para disminuir la aterosclerosis.

## Bibliografía

1. Kalunian KC. Definition, classification, activity in damage indice. En: Wallace DJ, Hahn BH, Quismorio FP, Klinenberg JR, editores. *Dubois, Lupus Erythematosus*. 5.ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1997. p. 19.
2. Urdí S, Harris ED, Sledge CB, Budd TC, Sargent JS. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 6.ª ed. Marbán Libros; 2003. p. 1089-90.
3. Manger K, Manger B, Repp R, Greisselbrecht M, Greiger A, Pfahlberg A. Definition of risk for death, in stage renal disease, and thromboembolic events in a monocentric cohort of 338 patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2002;6:1065-70.
4. Borchers AT, Keen CL, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Surviving the butterfly and the wolf: mortality trends in systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Rev*. 2004;3:423-33.
5. Alamanos Y, Voulgari PV, Papassava M, Tsamandouraki K, Drosos AA. Survival and mortality rates of systemic lupus erythematosus in northwest Greece. Study of 21 year incidence cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2003; 42:582-4.
6. Manger K, Kusus M, Forster C, Ropers D, Daniel WG, Kalden JR, et al. Factor associated with coronary artery calcification in young female patients with SLE. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:846-50.
7. Fienhn C, Hajjar Y, Mueller K, Waldhern R, Ho AD, Andrassy K. Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: Importance of early diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62: 435-9.
8. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1976;60:221-5.
9. Johnson H, Nived O, Sturfelt G. Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from a defined population. *Medicine (Baltimore)*. 1989;68:141-50.
10. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA, Jansky-McWilliams JR, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with Framingham study. *Am J Epidemiol*. 1997;145:408-15.
11. Svenungsson E, Jensen-Ursatd K, Heimburger M, Silveira A, Hamsten A, De Faure V, et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation*. 2001;104:1887-93.
12. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Raisie JF, Tracy RP, et al. Prevalence and risk carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999;42:51-60.
13. Roman MJ, Salmon JE, Sobel R, Lockalin MD, Sammaritano L, Schartz JE, et al. Prevalence and relation to risk factors of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Cardiol*. 2001;87: 663-6, A11.
14. Doria A, Shoenfeld Y, Gambari PF. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1071-7.
15. Jimenez S, Garcia Criado MA, Tassies D, Reverter JC, Cervera R, Gilarbert MR, et al. Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus

- and primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 41:756-61.
16. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1992;93:513-51.
  17. Petri M, Sepnce D, Bone LR, Hochberg MC. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71: 291-302.
  18. Petri M, Roubenoff R, Dallal G, Nadeau MR, Selhub J, Rosenberg IH. Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1996;348:1120-4.
  19. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2331-7.
  20. Svenungsson E, Gunnarsson I, Fei GZ, Lundberg IE, Klareskog L, Frostegard J. Elevated triglycerides and low levels of high-density lipoprotein as markers of disease activity in association with up-regulation of the tumor necrosis factor alpha/tumor necrosis factor receptor system in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2533-40.
  21. Jara LJ, Medina G, Veral-Lastra O, Amigo MC. Accelerated atherosclerosis, immune response and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2006;5:195-201.
  22. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Cerinic MM, Ronda N, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation*. 2005;112:3337-47.
  23. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mcsleve DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25:1271-7.
  24. Souza AW, Hatta FS, Fa Miranda F Jr, Sato IE. [Atherosclerosis plaque in carotid arteries in systemic lupus erythematosus: frequency and associated risk factors.] *Sao Paulo Med J*. 2005;123:45-8.
  25. Bruce NI. Not only... but also: factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2005;44:1492-502.
  26. Laaksonen DE, Lakka HM, NiskanenLK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*. 2002;156:1070-7.
  27. Roman MJ, Shanker BA, Davis A. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003; 349:2399-406.
  28. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fozio S, et al. Premature coronary atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349:2407-15.
  29. Wolak T, Todosoui E, Szendro G, Bolotin A, Jonathan BS, Flusser D, et al. Duplex study of the carotid and femoral arteries of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2004;31:909-14.
  30. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Pratt JE, Tracy RP, Kuller LH, et al. Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2004;50:151-9.
  31. Bhatt SP, Handa R, Gulati GS, Shamun S, Paudey RM, Aggorwald P, et al. Atherosclerosis in Asian Indians with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 2006;35:128-32.
  32. Falaschi F, Ravelli A, Martignoni A, Miglivacca D, Sartori M, Pistorio A, et al. Nephrotic - range proteinuria, the major risk factor for early atherosclerosis in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1405.