

## Eventos cardiovasculares en pacientes con lupus eritematoso sistémico y su asociación con factores de riesgo cardiovascular

María Isabel Acosta Colmán<sup>I</sup>, Gabriela Avila Pedretti<sup>I</sup>, Alicia María Aquino Valdovinos<sup>I</sup>, Elias Rojas<sup>I</sup>, Jhonatan Losanto<sup>I</sup>, María Eugenia Acosta<sup>II</sup>, Marcia Melo<sup>I</sup>, Maria Teresa Martínez<sup>III</sup>, Margarita Duarte<sup>I</sup>

I Departamento de Reumatología. Hospital de Clínicas. Universidad Nacional de Asunción. Paraguay

II Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de Asunción. Paraguay

III Laboratorio Curie

### Cómo referenciar este artículo/ How to reference this article:

Acosta MI, Pedretti GA, Aquino AM, Rojas E, Losanto J, Acosta ME *et al.* Eventos cardiovasculares en pacientes con lupus eritematoso sistémico y su asociación con factores de riesgo cardiovascular. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud.* 2017; 15(1):80-87

---

### RESUMEN

Los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) presentan un elevado riesgo cardiovascular, cuya etiología aún no se conoce con exactitud. Se ha postulado que podrían estar implicados tanto los factores de riesgo cardiovascular tradicionales como determinados factores relacionados a la propia enfermedad. En el presente estudio, se ha analizado a un grupo de pacientes con LES y se ha determinado la presencia de eventos cardiovasculares (EC), así como también a los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales y los relacionados a la enfermedad. Además, se ha estudiado la asociación de estos últimos con el desarrollo de un EC (i.e. infarto de miocardio agudo, hipertensión arterial, accidente cerebrovascular). En el total de 83 pacientes analizados, el EC más frecuente fue la hipertensión arterial (HTA) en un 41%. En relación a los FRCV tradicionales, el sedentarismo fue el hallado con más frecuencia, seguido por la obesidad. Al analizar cada EC y su asociación con los FRCV, se observó una asociación significativa entre la HTA y la dislipidemia ( $p = 0,001$ ). En relación a los accidentes cerebrovasculares, se observó una asociación con la edad avanzada ( $p = 0,037$ ) y la presencia de síndrome antifosfolípido ( $p = 0,001$ ). La elevada frecuencia de EC en los pacientes con diagnóstico de LES pone de manifiesto la necesidad de una evaluación inicial detallada para estratificar tanto FRCV tradicionales como los no tradicionales de los pacientes con LES para permitir una mejor supervisión y así mejorar el pronóstico cardiovascular de estos pacientes.

**Palabras clave:** Lupus eritematoso sistémico, factores de riesgo cardiovascular.

## Cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus and their association with cardiovascular risk factors

---

### ABSTRACT

Patients with systemic lupus erythematosus (SLE) have a high cardiovascular risk, whose etiology is not yet known accurately. It has been postulated that both traditional cardiovascular risk factors and certain factors related to the disease itself could be involved. In this study, we analyzed a group of patients with SLE and determined the presence of cardiovascular events (CE), and cardiovascular risk factors (CVRF), both traditional ones and those inherent to the disease. Besides, the association of the risk factors with the development of a CE (i.e. acute myocardial infarction, arterial hypertension (AHT), cerebrovascular accident) was studied. In a

total of 83 patients, the most frequent CE was AHT in 41% of the patients. In relation to traditional CVRF, sedentary lifestyle was the most frequent (72%) followed by obesity. When we analyzed each CE and their association with the CVRF, we found a significant association between AHT and dyslipidemia ( $p = 0.001$ ). In relation to cerebrovascular accidents, we observed an association with advanced age ( $p = 0.037$ ) and presence of antiphospholipid syndrome ( $p = 0.001$ ). The high frequency of CE in patients with diagnosis of SLE showed the need of a detailed initial assessment to stratify both traditional and non-traditional CVRF of a patient with SLE to allow a better monitoring and thus improve cardiovascular prognosis of these patients.

**Keywords:** Systemic lupus erythematosus, Cardiovascular risk factors.

## INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad compleja que resulta de la interacción de factores genéticos, hormonales y ambientales [1-4]. Si bien su pronóstico ha mejorado marcadamente en la década pasada, su morbimortalidad de causa cardiovascular permanece elevada.

Uno de los estudios más relevantes sobre la mortalidad de los pacientes con LES se realizó en Toronto en 1976. En él se determinó que la mortalidad presentaba un patrón bimodal en el tiempo, donde el primer pico se presentaba al inicio de la enfermedad y estaba ocasionado principalmente por la actividad de la misma. El segundo, de presentación más tardía, estaba asociado principalmente a una aterosclerosis acelerada. Desde este hallazgo, se ha observado un interés creciente por el estudio de la epidemiología y fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en los pacientes con diagnóstico de LES [5-8].

La presencia de aterosclerosis en este grupo de pacientes ha sido ampliamente estudiada y actualmente se considera una complicación de la enfermedad. En este sentido, se ha encontrado que el porcentaje de pacientes con aterosclerosis varía de 1,8% al inicio de la enfermedad hasta más del 27% durante la evolución de la misma [8-10]. El mecanismo exacto por el cual se produce el proceso de aterosclerosis acelerada aún no se conoce con exactitud, sin embargo, se considera que esta sería resultado de una interacción compleja de múltiples factores. En este sentido, publicaciones previas han demostrado que la presencia de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales por sí solos no explican la frecuencia de eventos cardiovasculares en este grupo de pacientes. Actualmente, se considera que el elevado riesgo cardiovascular se debe no solo a estos FRCV, sino también a factores asociados con la enfermedad, como el proceso inflamatorio crónico, la presencia del síndrome antifosfolípido (SAF), el compromiso renal y el tratamiento farmacológico concomitante, entre otros [8, 11-14].

Actualmente no existen datos sobre los eventos cardiovasculares y su asociación con los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con LES de origen paraguayo. Basado en esto, el objetivo de este estudio ha sido identificar los factores de riesgos tradicionales así como los factores relacionados con la enfermedad inmunológica de base, y la respectiva asociación con la presencia de un evento cardiovascular.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño y población

Estudio analítico de corte transversal de pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, seguidos en el Departamento de Reumatología del Hospital de Clínicas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción (UNA).

Se incluyó a pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años de edad que cumplieran con los criterios diagnósticos de Lupus Eritematoso Sistémico del Colegio Americano de Reumatología [15,16]. Todos los pacientes incluidos forman parte del registro LUPUS-PARAGUAY. Brevemente, este registro se inició en el 2013 gracias al apoyo del Rectorado de la UNA y actualmente es el registro clínico más grande de pacientes con diagnóstico de LES del Paraguay. Además de ser un registro de datos clínicos y analíticos, está asociado a un BIOBANCO de muestras biológicas (i.e. genoteca y seroteca), lo que permite a su vez un estudio integral de los pacientes incluidos en el registro.

## Mediciones

Las variables analizadas se han obtenido de la base de datos del proyecto LUPUS-PARAGUAY. Para la obtención de los mismos, a todos los participantes se les realizó un cuestionario clínico y epidemiológico.

Con los datos registrados, se analizó la presencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales (i.e. género, edad, peso, índice de masa corporal, hábito de fumar, consumo de bebidas alcohólicas, actividad física, dislipidemia) y los factores de riesgo propios de la enfermedad (i.e. diagnóstico de síndrome antifosfolipídico, compromiso renal y compromiso neuropsiquiátrico), asociados a la aparición de un evento cardiovascular (i.e. HTA, ACV, IAM) en el momento del diagnóstico del LES o posterior a él. El peso y la altura fueron determinadas en una misma balanza que contaba con un tallímetro incluido. En todos los casos se calculó el peso y la altura con el paciente descalzo y con ropa ligera. Con estos datos se realizó el cálculo del índice de masa corporal. El hábito de fumar fue categorizado en tres grupos, no fumador, fumador actual y ex fumador. En relación a la actividad física, esta fue categorizada como actividad regular (más de 40 minutos de actividad física tres días a la semana), actividad ocasional y ninguna actividad física. Se consideró dislipidemia a la presencia de un perfil alterado según parámetros de cada laboratorio registrados en la historia clínica. En relación a los factores de riesgo propios de la enfermedad, se consideró la presencia de un Síndrome Antifosfolipídico en los pacientes que cumplían con los criterios de Síndrome Antifosfolipídico de 1999 y/o de 2016 [17,18]. El compromiso renal fue determinado según los criterios de ACR y el EULAR/ERA-EDTA (European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association) [16].

Se consideró como evento cardiovascular al infarto agudo de miocardio (confirmado por electrocardiograma y elevación enzimática), la hipertensión arterial (confirmada por control de presión arterial en dos oportunidades como mínimo), y el accidente cerebrovascular (confirmado por tomografía o resonancia magnética).

Todos los pacientes incluidos, dieron su consentimiento informado previamente a su inclusión en el estudio.

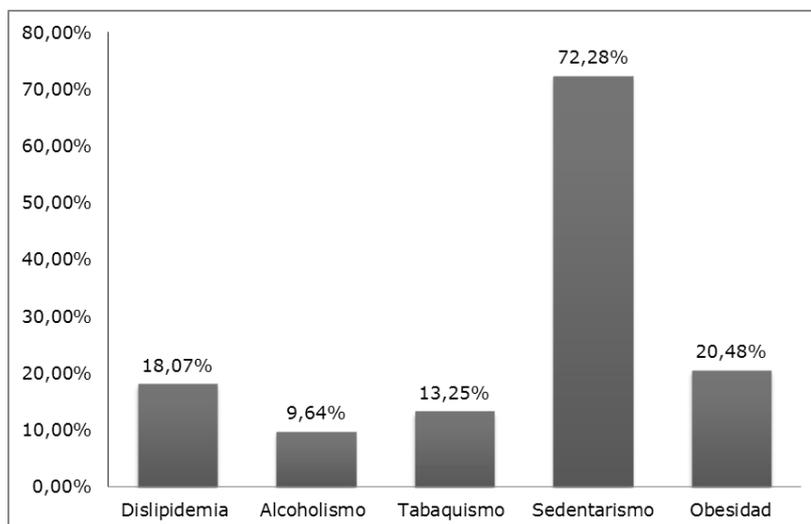
## Análisis estadístico

Para la descripción de las variables cuantitativas se utilizaron las medias con sus correspondientes desviaciones estándar (DE). Para las variables cualitativas se utilizaron las frecuencias y los porcentajes. Para el análisis de asociación entre las variables analizadas y un evento cardiovascular se utilizó el test de  $\chi^2$  y para determinar el riesgo se utilizó el *odds ratio* (OR) con su intervalo de confianza (IC) correspondiente. Para la realización de estos análisis se utilizó el programa estadístico SPSS v 19.1. Se consideró como una asociación estadísticamente significativa un valor de *p* menor a 0,05.

## RESULTADOS

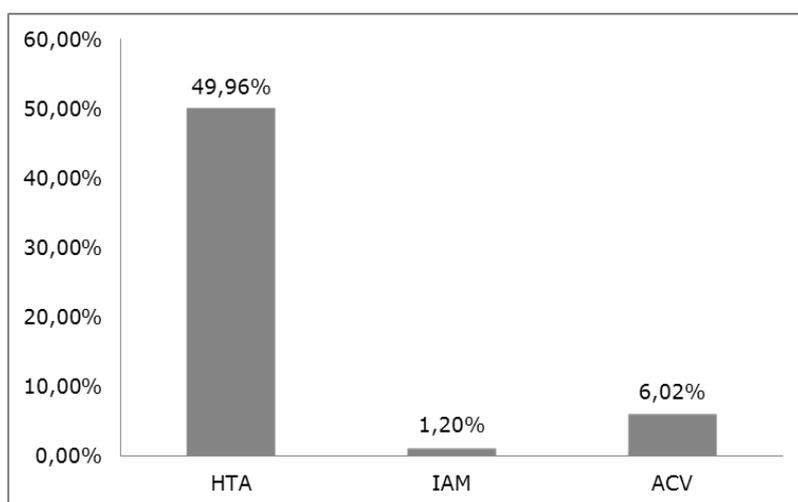
Se incluyó en el estudio a 83 pacientes, la relación mujeres/hombres fue 7:1, con un valor de la media de la edad de  $34,28 \pm 10,77$  años y la edad al diagnóstico de  $28,45 \pm 11,04$  años. En relación al tiempo de evolución de la enfermedad, el valor de la media fue de  $77,20 \pm 73,75$  meses. La manifestación clínica inicial más frecuentemente observada fue la articular, seguida de la cutánea. Al diagnóstico de la enfermedad, solo 43 pacientes requirieron ingreso hospitalario debido a afectación renal (56%), eventos tromboticos ya sea arterial o venoso (32%) y por afectación neuropsiquiátrica (12%).

El factor de riesgo cardiovascular tradicional diferente a la edad y el género más frecuentemente registrado fue el sedentarismo en el 72,28 %, seguido por la obesidad en un 20,48%, tal y como se observa en la Figura 1.



**Figura 1.** Factores de riesgo tradicionales hallados en pacientes con LES. N=83

En relación a los eventos cardiovasculares, el más frecuente fue la hipertensión arterial, seguida por los accidentes cerebrovasculares (ACV) y el infarto agudo del miocardio (IAM) (Figura 2).



**Figura 2.** Eventos cardiovasculares hallados en pacientes con LES. N=83

Al realizar el análisis de asociación entre la presencia de un evento cardiovascular y el género masculino de los pacientes, se observó una asociación estadísticamente significativa  $p=0,023$  (OR: 4,8 [1,1-20,07]) no así con la edad (igual o mayor a 45 años) de los pacientes ( $p=0,158$ ).

El análisis de asociación entre los factores de riesgo tradicionales y la aparición del evento cardiovascular se observa en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Asociación entre factores de riesgo tradicionales y evento cardiovascular

Factor de riesgo	Valor de P
Género	<b>0,023</b>
Edad	0,158
Dislipidemia	0,107
Obesidad	0,353
Sedentarismo	0,835
Tabaquismo	0,053
Alcoholismo	0,068

Prueba chi-cuadrado de Pearson  $p<0,05$

En cuanto a los factores de riesgo relacionados a la enfermedad de base (LES), se observó una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de los eventos cardiovasculares y la edad de inicio  $p=0,009$  (Tabla 2).

**Tabla 2.** Asociación entre factores de riesgo relacionados al LES y evento cardiovascular

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Valor de P</b>
Tiempo de evolución de la enfermedad	0,319
Edad de inicio de la enfermedad	<b>0,009</b>
Nefropatía	<b>0,035</b>
NeuroLES	0,736
SAF	0,432

Prueba chi-cuadrado de Pearson  $p<0,05$

Al analizar cada evento cardiovascular por separado se observó una asociación estadísticamente significativa entre los factores de riesgo tradicionales como la presencia de HTA y dislipidemia ( $p=0,001$ ) pero con un OR no estadísticamente significativa (OR: 2,52 [0,8-7,9]). También se asoció HTA y la presencia de nefropatía observándose una asociación significativa en ambos casos ( $p=0,001$ ) (OR: 5,86 [2,1-16,7]). Otras asociaciones significativas como las manifestaciones neuropsiquiátricas ( $p=0,001$ ) y el síndrome antifosfolípídico (SAF) ( $p=0,001$ ) dieron OR no significativos (OR: 2,23 [0,35-14,1]) y (OR: 1,52 [0,48-4,8]) respectivamente.

No se observó una asociación estadísticamente significativa entre las variables analizadas y la presencia del infarto agudo de miocardio.

Con respecto a la presencia de un ACV, se observó una asociación estadísticamente significativa con los pacientes mayores de 40 años  $p=0,037$  (OR: 0,37 [IC 0,21-0,64]) y la presencia del SAF  $p=0,001$ . El OR de las demás variables no se calculó por el escaso número de individuos en cada subgrupo.

## DISCUSIÓN

El riesgo cardiovascular en los pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico ha sido objeto de múltiples estudios e investigaciones en todo el mundo. A pesar de esto, aún no se conocen con exactitud todos los mecanismos implicados en el desarrollo del mismo, si bien se considera que estarían implicados tanto factores de riesgo cardiovascular tradicionales como los asociados a la enfermedad. En el presente trabajo se han analizado por primera vez en una población paraguaya, los eventos cardiovasculares y su asociación con los factores de riesgo cardiovascular tanto tradicionales como no tradicionales en un grupo de pacientes con LES.

En el presente estudio se observó una elevada frecuencia de eventos cardiovasculares desde el diagnóstico de LES en los pacientes incluidos en el registro LUPUS-PARAGUAY. Estos eventos están asociados a factores de riesgo cardiovascular tanto tradicionales como a los factores de riesgos relacionados con la enfermedad inmunológica de base. Los datos epidemiológicos de estudios previos sugieren fuertemente que los pacientes con LES tienen un elevado riesgo cardiovascular en relación a la población sana. El riesgo para infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y su mortalidad está incrementado entre los pacientes con LES comparado con el riesgo para enfermedad cardiovascular en la población general [19]. Los pacientes jóvenes con LES tienen un riesgo aumentado a tener un evento cardiovascular con respecto a las personas sanas de la misma edad; y este riesgo aumenta entre los pacientes lúpicos a medida que aumenta la edad: En este trabajo, se encontró que el inicio del LES en edades avanzadas es un factor protector para un evento cardiovascular.

La afectación cardiovascular es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en los pacientes con LES. Manzi *et al.* reportaron que los eventos coronarios fueron 50 veces más frecuentes en pacientes con LES en el rango etario de 35-44 años en relación a la población sana de la cohorte de Framingham [20]. Adicionalmente, las anomalías valvulares cardíacas son hallazgos frecuentes en los pacientes con LES y pueden estar asociadas a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

Aunque la mortalidad total de pacientes con LES ha mejorado en las últimas tres décadas con los avances en el tratamiento y una mejor comprensión de los mecanismos patológicos, la mortalidad debido a la enfermedad cardiovascular permanece igual [21,22]. Los mecanismos subyacentes a una acelerada aterosclerosis en el LES son complejos y son áreas de activa investigación. Aunque los riesgos tradicionales como la dislipidemia y el tabaquismo han sido demostrados como factores predictores de riesgo cardiovascular en pacientes con LES, el lupus en sí mismo es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular [7, 14,23]. Varios tipos de enfermedad cardiovascular fueron observados entre los pacientes con LES, incluyendo pericarditis, miocarditis, enfermedad del sistema de conducción, vasculitis, enfermedad valvular, así como también enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardiaca congestiva y enfermedad arterial periférica [11].

Según estudios publicados previamente [24,25], los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, como la dislipidemia, el tabaquismo, la edad avanzada, la hipertensión arterial y el sexo masculino, están asociados a un riesgo incrementado para presentar un evento cardiovascular entre los pacientes con LES. Con respecto al género, el sexo masculino es un factor de riesgo para desarrollar un evento cardiovascular, sin embargo, en nuestro estudio al analizar la OR de esta variable se observó que los pacientes de sexo masculino presentan menor OR a presentar un evento cardiovascular. ¿Alguna posible explicación para esta diferencia?

Petri *et al.* determinaron la prevalencia de los factores de riesgo tradicionales en pacientes con LES en la cohorte del hospital Johns Hopkins [25]. Este grupo de investigadores observó que el 53% de los pacientes tenían más de un factor de riesgo tradicional y que los más frecuentes eran el sedentarismo (70 %), la obesidad (56%), la dislipidemia (56%) y el antecedentes de tabaquismo (56%), coincidiendo con los resultados de nuestro estudio en donde también se observó la presencia de estos factores tradicionales en un porcentaje similar a la cohorte anteriormente citada.

En adición a los factores de riesgo tradicionales, varios factores asociados al LES fueron también predictivos de presentar un evento cardiovascular en estudios anteriores. Entre estos, se encuentran la elevada actividad de la enfermedad, las manifestaciones del LES, particularmente las manifestaciones neuropsiquiátricas, y el uso de azatioprina y glucocorticoides, que están ligados a la actividad de la enfermedad [19]. Con respecto al uso de corticoides no se pudo documentar en este estudio la dosis de estas drogas, ya que se contaba con la dosis de ingreso al registro LUPUS-PARAGUAY, no así con la dosis en el momento de presentar el evento cardiovascular o con la dosis promedio a lo largo de toda la enfermedad.

Con respecto a los factores de riesgo no tradicionales, Falaschi *et al.* observaron una asociación entre el síndrome nefrótico y una prevalencia aumentada de arteriosclerosis no sintomática en pacientes lúpicos diagnosticados antes de los 16 años [26]. Los niveles aumentados de creatinina se asociaron a un mayor riesgo de padecer coronariopatía en la cohorte del John Hopkins [24], encontrándose también en nuestro estudio una asociación entre la presencia de manifestaciones renales y el riesgo para enfermedades cardiovasculares. Otro aspecto a resaltar es la asociación de las manifestaciones neuropsiquiátricas con el riesgo de enfermedad cardiovascular en la literatura [19], sin embargo, nosotros no encontramos dicha asociación en este estudio.

En relación al síndrome antifosfolipídico, este síndrome está caracterizado por un riesgo incrementado para accidentes cerebrovasculares e infartos de miocardio y por lo tanto, varios estudios han intentado determinar si la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos puede ser un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular [11]. En el estudio LUMINA [24] la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos estuvo significativamente asociada a un incremento del riesgo 4 veces mayor de tener un evento cardiovascular en un promedio de tiempo de aproximadamente 6 años. La presencia de anticuerpos antifosfolipídicos también estuvo asociada a un incremento de 4 veces más el riesgo de presentar un infarto de miocardio, accidente cerebrovascular en un estudio de 182 mujeres con diagnóstico de LES seguidas en promedio por 8,3 años [23, 27]. Si bien en nuestro estudio se analizó la presencia del diagnóstico de SAF y se encontró una asociación significativa con los accidentes cerebrovasculares, no se realizó un estudio centrado en la positividad o en

los títulos de los anticuerpos antifosfolipídicos de forma específica, pero la asociación encontrada sugiere esta relación coincidiendo con la literatura.

La limitación de nuestro estudio es que al ser un estudio basado en el análisis del registro LUPUS-PARAGUAY, solo los datos que fueron incluidos en el registro pudieron ser analizados. No obstante, es el primer estudio sobre eventos cardiovasculares realizado en el Paraguay en pacientes con LES por lo que sirve de base para la realización de un registro prospectivo que incluya el seguimiento de pacientes y donde se consideren los factores de riesgo tanto tradicionales como los relacionados al LES que permitan la toma de medidas correctivas en etapa tempranas de la enfermedad.

Además, consideramos que es necesario realizar una evaluación inicial detallada para estratificar los riesgos tanto tradicionales y no tradicionales de un paciente con LES que permita un mejor seguimiento al incluir medidas correctivas que mejoren el pronóstico cardiovascular de los pacientes con LES.

**Apoyo financiero:** El registro LUPUS-PARAGUAY ha sido financiado por el Rectorado de la Universidad Nacional de Asunción

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Drenkard C, Alarcon-Segovia D. The new prognosis of systemic lupus erythematosus: treatment-free remission and decreased mortality and morbidity. *Isr Med Assoc J.* 2000; 2:382-7.
2. Drenkard C, Villa AR, Garcia-Padilla C, Perez-Vazquez ME, Alarcon-Segovia D. Remission of systematic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore).* 1996;75:88-98.
3. Gladman DD. Prognosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 1996; 8:430-7.
4. Alarcon-Segovia D, Alarcon-Riquelme M. Etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus: A tale of three troikas. *Systemic lupus erythematosus.* In: Lahita R, ed. *Systemic Lupus Erythematosus.* New York: Academic Press; 1999:55-65.
5. Bernatsky S, Boivin J F, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman D D, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:2550-7.
6. 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.
7. Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013; 43:77-95.
8. Urowitz MB, Ibanez D, Gladman DD. Atherosclerotic vascular events in a single large lupus cohort: prevalence and risk factors. *J Rheumatol.* 2007; 34:70-5.
9. Symmons DP, Gabriel SE. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2011; 7:399-408.
10. Urowitz MB, Gladman D, Ibañez D, Bae SC, Sanchez-Guerrero J, Gordon C et al. Atherosclerotic vascular events in a multinational inception cohort of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010; 62:881-7.
11. Prasad M, Hermann J, Gabriel S E, Weyand C M, Mulvagh S, Mankad R, et al. Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12:168-76.
12. Pons-Estel GJ, Gonzalez LA, Zhang J, Burgos PI, Reveille JD, Vila LM et al. Predictors of cardiovascular damage in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA (LXVIII), a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48:817-22.
13. Navarro M, Martínez G, Silva S, Pérez-Ybarra L, Ruíz M, López M. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Risk cardiovascular factors in patients with systemic lupus erythematosus.* ODOUS Científica 2011; 12.
14. Krisztina Gaál, Tünde Tarr, Hajnalka Lórinicz, Viktor Borbás, Ildikó Seres, Mariann Harangi, et al. High-density lipoprotein antioxidant capacity, subpopulation distribution and paraoxonase-1 activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Lipids Health Dis.* 2016; 15:60.

15. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997; 40:1725.
16. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012; 64:2677-86.
17. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4:295-306.
18. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 1999; 42:1309-11.
19. Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Turriel M, Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2005; 14:683-6.
20. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1997; 145:408-15.
21. Mosca M, Bombardieri S. Assessing remission in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2006; 24: S-99-104.
22. Kim CH, Al-Kindi S G, Jandali B, Askari A D, Zacharias M, Oliveira G H . Incidence and risk of heart failure in systemic lupus erythematosus. *Heart* 2016; 9:2016-309561.
23. Gustafsson J, Gunnarsson I, Börjesson O, Pettersson S, Möller S, Fei GZ, et al. Predictors of the first cardiovascular event in patients with systemic lupus erythematosus - a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2009; 11:R186.
24. Toloza SM, Uribe AG, McGwin G Jr, Alarcón GS, Fessler BJ, Bastian HM, et al . Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum.* 2004; 50:3947-57.
25. Petri M, Spence D, Bone LR, Hochberg MC. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine (Baltimore).* 1992; 71:291-302.
26. Falaschi F, Ravelli A, Martignoni A, Migliavacca 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;43:1405-9
27. Gustafsson JT, Simard JF, Gunnarsson I, Elvin K, Lundberg IE, Hansson LO, et al. Risk factors for cardiovascular mortality in patients with systemic lupus erythematosus, a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14:R46.