



Título: Asociación de síndrome metabólico en pacientes con lupus eritematoso sistémico de la Consulta Externa del Hospital Luis Vernaza desde agosto 2011 a marzo 2012

Association between Metabolic Syndrome in patients with Systemic Lupus Erythematosus

Autores: Belén Vizúete*, Amalia Salcedo*, Dr. Mario Moreno***, Dra. Claudia Vera **

*Médica graduado de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil

**Catedrático de Universidad Espíritu Santo y Universidad Católica de Santiago de Guayaquil

***Jefe del Servicio de Reumatología del Hospital Luis Vernaza, Guayaquil

Departamento de Reumatología de la Consulta Externa del Hospital Luis Vernaza, Departamento de Medicina Interna de la Consulta Externa del Hospital Luis Vernaza

Nosotras, Belén Vizúete Erazo y Amalia Salcedo Maldonado, certificamos que el presente trabajo de grado, titulado ASOCIACION DE SINDROME METABOLICO EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO DE LA CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL LUIS VERNAZA DESDE AGOSTO 2011 A MARZO 2012, es un trabajo original, sin previas publicaciones, que ha sido dirigido y asesorado por Dr. Mario Moreno y Dra. Claudia Vera, pero realizado completamente por nosotras.

Resumen

Objetivos: Determinar la prevalencia del síndrome metabólico (SM) en pacientes con Lupus eritematoso sistémico (LES) y sus factores asociados. Diseño: estudio transversal incluyó 138 pacientes, 69 con lupus y 69 controles. El SM fue definido según el tercer Panel de Tratamiento para el Adulto (ATPIII). Se analizó características demográficas, clínicas, factores de riesgo, terapéutica y características propias de la enfermedad entre los pacientes lúpicos. Resultados: la prevalencia de SM en pacientes lúpicos fue 44% y 38% en el grupo control. Los pacientes con LES tuvieron mayor dislipidemia y sedentarismo comparado con el grupo control. Comparando pacientes lúpicos con y sin síndrome metabólico, el índice de actividad de LES y la dislipidemia se vieron relacionados con el SM. Conclusiones: la presencia de SM en pacientes con LES es elevada y está relacionada con factores de riesgo tradicionales como dislipidemia, y características clínicas de la enfermedad como el índice de actividad elevado.

Abstract: Background: To determine the prevalence of metabolic syndrome (MS) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and associated factors. Design: cross-sectional study included 138 patients, 69 with lupus and 69 controls. MS was defined according to the third panel of Treatment for Adults (ATPIII). We analyzed demographic, clinical, risk factors, treatment and characteristics of the disease among lupus patients. Results: The prevalence of MS in lupus patients was 44% and 38% in the control group. Patients with SLE had a more sedentary lifestyle and dyslipidemia compared with the control group. Comparing lupus patients with and without metabolic syndrome, SLE activity index and dyslipidemia were associated with MS. Conclusions: The presence of MS in patients with SLE of our population is high and is related to traditional risk factors such as dyslipidemia, and clinical features of disease activity index as high.

Palabras clave: lupus eritematosos sistémico, síndrome metabólico, factores de riesgo cardiovascular.

Introducción

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de factores de riesgo que predispone a enfermedades cardiovasculares y diabetes ⁽¹⁾. El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) está asociado con severas manifestaciones cardiovasculares, entre las cuales una acelerada aterosclerosis y enfermedad coronaria son una causa significativa de morbilidad y muerte precoz ⁽²⁾. El incremento del riesgo cardiovascular en pacientes con LES se debe a que, a la edad de 40 años, el 40% de estos posee placas ateroscleróticas a nivel de carótida ⁽³⁾ y tienen 50 veces más riesgo de padecer infarto agudo de miocardio comparado con la población general ⁽⁴⁾ y la edad media de sufrir el primer evento cardiovascular alrededor de los 49 años ⁽⁵⁾.

Estudios epidemiológicos han demostrado que la prevalencia del SM en pacientes lúpicos varía entre la población de países de América, 32,1% ⁽⁶⁾, 38,6% ⁽⁷⁾ y países de Europa 20% ⁽⁸⁾, 30% ⁽⁹⁾ respectivamente. Dichos resultados dependen de ciertos elementos como la edad, género, estilo de vida, terapéutica utilizada, entre otros ⁽⁷⁾. Sin embargo existen datos contradictorios al evaluar las características de los pacientes lúpicos que predisponen al SM y al desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV) ^(7-8,10).

Motivo por el cual se realiza un estudio en nuestra población para determinar la prevalencia del SM en pacientes lúpicos y los factores asociados al SM que contribuyan en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Metodología

Estudio transversal que se realizó en consulta externa del Hospital Luis Vernaza (HLV) desde agosto 2011 hasta marzo 2012.

Este estudio se realizó bajo supervisión del jefe del servicio de Reumatología de consulta externa del HLV, quien nos dio la autorización para proceder a escoger a los pacientes que acudían a las citas programadas que se daban cada martes, el cual es el día asignado a los pacientes con lupus del servicio. Utilizando como criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, de todas las razas, con LES diagnosticados en el servicio, según los criterios del Colegio Americano de Reumatología. Se excluyó a pacientes embarazadas, en lactancia, asociación con otras enfermedades crónicas inflamatorias y pacientes con menos de un año de seguimiento.

Se realizó un cuestionario, el cual fue revisado y aprobado por los tutores; el mismo que en cada visita se aplicó a cada paciente. En este se registraron datos como: nombre, edad, teléfono, ciudad, sexo, raza, peso (kg), talla (cm), IMC (normal 18.5 – 24.99 kg/m², preobeso 25 - 29.99 kg/m² y obeso >30 kg/m²), presencia o ausencia de menopausia, hábitos como fumador actual (haber fumado >1 cigarrillo al día durante el último mes) o consumo de alcohol (ingesta de más de 10 gr de alcohol etanol al día), historia familiar de enfermedad cardiovascular (familiar de primer grado que haya sufrido infarto agudo del miocardio o accidente cerebrovascular isquémico a la edad de 55 en hombres y 65 en mujeres), sedentarismo (ejercicio semanal menor a 3 veces o menor de 30 minutos por sesión durante los últimos 12 meses), dislipidemia (colesterol total >190mg/dl, colesterol LDL >115mg/dl, colesterol HDL <40mg/dl, triglicéridos >150mg/dl), presión arterial, la cual fue tomada previo a la consulta con el paciente sentado, después de al menos 5 minutos de haber descansado; perímetro abdominal que se midió en centímetros con el paciente de pie, colocando la cinta métrica justo por encima de la línea imaginaria trazada entre ambas crestas iliacas.

A la muestra del grupo control, se le realizó también un cuestionario con los datos ya mencionados. La muestra la conformaron pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, todas las razas, excluyendo a aquellos con enfermedades inflamatorias reumáticas y pacientes embarazadas o en periodo de lactancia. Los datos fueron recolectados en la consulta externa de medicina interna del HLV, con autorización del médico encargado del servicio.

Para los pacientes con LES había una extensión del cuestionario con características propias de la enfermedad: SLEDAI (Índice de Actividad del LES), SLICC/ACR (Clínicas de Colaboración Internacional contra el LES), duración de la enfermedad, tipo de tratamiento previo y actual.

En cada visita se recolectaba exámenes para determinar parámetros bioquímicos, perfil lipídico e inmunológicos a los dos grupos de pacientes, cuyos resultados tenían vigencia de 1 mes, caso contrario se enviaban nuevas órdenes de exámenes.

Los datos faltantes, para completar el cuestionario, fueron recolectados de la base de datos de las historias clínicas del sistema del hospital.

Los pacientes con SM fueron definidos según los criterios del ATP III, debiendo poseer al menos 3 de las siguientes características: obesidad (circunferencia abdominal >88cm en mujeres, >102cm en hombres); hipertrigliceridemia (triglicéridos >120mg/dl) o con tratamiento; hipocolesterolemia HDL (<50mg/dl en mujeres, <40mg/dl en hombres) o con tratamiento; hipertensión (>130/85mmHg) o con tratamiento; glicemia en ayunas (>100mg/dl) o con tratamiento para diabetes.

Una vez recolectados todos los datos de los pacientes, se procedió a ingresarlos al programa EpiInfo 6 con la ayuda del especialista, desde donde se obtuvo los resultados que fueron expresados en media, porcentajes o números enteros, según como se considero apropiado. Para los datos de las tablas comparativas se utilizo el chi cuadrado y el test exacto de Fisher. Para determinar factores significativos consideramos una $p < 0.05$.

Resultados

Se utilizó un total de 138 pacientes, los dos grupos equiparables en cantidad ($n = 69$; $n = 69$). El 79.7% de pacientes era de sexo femenino y 20.3% masculino. El 90.7% de raza mestiza, 5.7% caucásica y 3.6% negra. El 80% de los pacientes viven en zona urbana.

La prevalencia del SM en pacientes LES fue mayor comparado con el grupo control (44% vs 38%). En la tabla 1 se observa la comparación y la frecuencia de cada característica entre estos dos grupos, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a IMC, valores de presión sistólica y diastólica, valores de triglicéridos y colesterol.

En los pacientes con LES se observó más factores de riesgo cardiovascular que en los del grupo control, como dislipidemia (71% vs 53%, $p = 0.05$) y sedentarismo (81% vs 54%, $p = 0.001$). No hubo una diferencia significativa en cuanto a antecedentes patológicos personales y familiares de los dos grupos. Al comparar las características del SM entre el grupo de pacientes LES y el grupo control, solo la variable hipertensión o en tratamiento se vio relacionada con los pacientes LES con SM (90% vs 44% $p = 0.04$).

Se dividió a los pacientes LES en dos grupos, uno con SM ($n=30$; 44%) y otro sin SM ($n=39$; 56%). En estos dos grupos se analizó la asociación entre las variables de SM y otros factores de riesgo cardiovasculares, lo cual se ilustra en la tabla 2. Hubo en mayor frecuencia cuatro de las cinco variables de SM, hipertrigliceridemia o en tratamiento (93% vs 36%, $p: 0.000005$), hipertensión o con tratamiento (90% vs 31%, $p: 0.000004$), perímetro abdominal (83% vs 44%, $p: 0.001$), hipocolesterolemia HDL o en tratamiento (53% vs 15%, $p: 0.001$). Al valorar los otros factores de riesgo cardiovascular tradicionales, la dislipidemia (93% vs 54%, $p: 0.0003$) fue la única variable que tuvo relación con la aparición de SM. El resto de variables como hiperglucemia, sedentarismo y antecedentes patológicos familiares, no tuvieron significancia. Para este análisis también se tomaron en cuenta variables como diabetes, pacientes

fumadores e ingesta de alcohol, pero debido a que no se observó la presencia de ninguno de estos, fueron retirados de la tabla.

Se analizaron las características de clínicas y datos de laboratorio entre los pacientes LES con y sin SM, lo que se observa en la tabla 3. No hubo diferencia en cuanto a la edad media, años de evolución de la enfermedad e IMC. Si bien no se encontró relación del SM con la presencia de ninguna de las manifestaciones clínicas de LES, cabe recalcar que el 100% de los pacientes con compromiso renal presentaron proteinuria > 500 mg, así como también en las manifestaciones hematológicas, el 100% de los pacientes con LES con SM presentaron linfopenia. En esta parte del estudio se analizó también compromiso ocular, cardiovascular y tromboembolismo pulmonar, pero debido a que ninguno de estos fue observado en nuestros pacientes, se decidió retirarlos de la tabla. Si hubo diferencia entre los pacientes de estos grupos que presentaban diagnostico de hipertensión arterial (43% vs 10%, $p = 0.003$). Al analizar el SLEDAI se observo que si hubo relación con la aparición del SM (LES + SM 5 (0-18%) vs LES – SM 2 (0-12%) $p = 0.02$). No se encontró significancia en cuanto a los datos de laboratorio.

En la tabla 4 se analiza del uso de los medicamentos posiblemente relacionados con la aparición de SM. El uso de antihipertensivos como uso previo (67% vs 41%, $p = 0.03$) o actual (73% vs 26%, $p = 0.0002$), fue el único que tuvo significancia entre los dos grupos Se decidió retirar los pulsos de metilprednisolona de la tabla de

Discusión

El SM es una condición que predispone a la aterosclerosis, que es la mayor comorbilidad de los pacientes con LES ⁽¹¹⁾. En el estudio de Román y colaboradores, se demostró la presencia de placa aterosclerótica, en un 37% de los pacientes con lupus, comparado con el 15% del grupo control ⁽¹²⁾.

En este estudio se obtuvo la prevalencia de SM en pacientes con lupus, comparado con un grupo control. Utilizándose los criterios del ATPIII al igual que en otros estudios (7-10, 13). A pesar de que no se encontró una diferencia significativa, la prevalencia fue mayor comparado con otros estudios, como el realizado en Puerto Rico, por AM Negrón y colaboradores (7), en el cual se ha registrado la prevalencia más alta de SM (38%). Estas diferencias podrían atribuirse al tamaño de la muestra, ya que es muy reducida comparada con otros estudios.

La aterosclerosis es un proceso inflamatorio con activación de las células inmunes (2). La reacción inflamatoria contribuye en la lesión aterosclerótica y en la ruptura prematura de la placa (11). Por ello varios estudios han demostrado que el grado de inflamación sistémica y mayor tiempo de evolución de la enfermedad, se correlacionan con rápido desarrollo de aterosclerosis subclínica demostrado por medio de ultrasonografía carotídea (14). En nuestro estudio encontramos la relación del SM con el SLEDAI elevado, como se ve también en estudios de otros países (5, 6). Sin embargo no se encontró relación con el SLICC.

Los glucocorticoides están asociados con un riesgo aumentado de los factores de riesgo tradicionales para enfermedad cardiovascular en pacientes lúpicos. El uso de 10mg al día de prednisona aumenta los niveles de colesterol, la presión arterial y produce aumento de peso (2). Por esto, se ha relacionado el uso de más de 10 mg al día de corticoides con la aparición de síndrome metabólico (5), sin embargo en nuestro estudio no se encontró la relación con el uso de corticoides. Así mismo, se ha relacionado el uso hidroxicloroquina como un factor protector en la aparición de síndrome metabólico (8), pero en nuestro estudio no se encontró esta relación.

La enfermedad renal es otro factor de riesgo implicado en el desarrollo de aterosclerosis, lo cual se atribuye a la proteinuria; por predisponer a un mayor riesgo de trombosis, hipertensión y dislipidemia (11). A

pesar de que no se encontró una relación entre las manifestaciones clínicas de LES con el SM, se encontró que el 100% de los pacientes con compromiso renal presentó proteinuria. Motivo por el cual se debe de prestar mayor atención a los pacientes con nefritis lúpica severa, sin embargo para una adecuada protección renal influye el factor económico que aunque no se valoró en este estudio, está relacionado de manera indirecta con la aparición del SM, pues al ser pacientes sin seguro médico, no pueden acceder a la medicina necesaria.

En cuanto a las limitantes que se encontraron en este estudio están: el tamaño de la muestra, que no permitió analizar más a fondo la relación de lupus y SM. Por el factor económico no se pudo analizar muchos marcadores inflamatorios que se han visto implicados en la patogénesis de aterosclerosis como lo son el factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 1, interleucina 12, entre otros ⁽¹⁸⁾.

Es el primer estudio que se realiza en nuestra ciudad para valorar la prevalencia y los factores asociados del SM en pacientes lúpicos. Como conclusión, la presencia de SM en nuestra población de pacientes con LES es elevada y está relacionada con factores de riesgo tradicionales como dislipidemia, y características clínicas de la enfermedad como el SLEDAI elevado.

Tabla 1. Características entre grupo lupus y grupo control

	LES	Control	<i>P</i> ^a
	n=69	n=69	
Edad*	34 (18-76)	45 (21-75)	NS
Sexo			
Femenino (%)	96	65	
Masculino (%)	4	35	
Menopausia	33	32	NS
Hipotiroidismo	6	6	NS
IMC			
Normal (%)	35	30	NS
Sobrepeso(%)	42	37	NS
Obeso(%)	25	33	NS
Perímetro Abdominal Aumentado*	89(57-120)		NS
Presión Sistólica (mmHg)*	120(90-180)	110(90-140)	NS
Presión Diastólica (mmHg)*	70 (60-110)	70(60-80)	NS
Triglicéridos (mg/dl)*	153 (76-198)	110(40-416)	NS
Colesterol Total (mg/dl)*	206 (160 -287)	194(97-289)	NS
HDL Colesterol (mg/dl)*	52 (40-80)	49(25-111)	NS
LDL Colesterol (mg/dl)*	104 (77-214)	105(105-198)	NS
Síndrome Metabólico (%)	44	38	NS
Hipertensión arterial o con tratamiento (%)	90	44	0.04

Hiperglicemia o con tratamiento (%)	17	48	0.08
Perímetro abdominal (cm) (%)	83	92	NS
Bajo HDL Colesterol o con tratamiento (%)	53	88	NS
Hipertrigliceridemia o con tratamiento (%)	93	85	NS
Factores de Riesgo Tradicionales			
Dislipidemia (%)	71	53	0.05
Diabetes Mellitus (%)	6	18	0.04
Fumador (%)	0	7	0.07
Sedentarismo (%)	81	54	0.001
Alcoholismo (%)	0	14	0.003
APF de Enfermedad Cardiovascular	29	38	NS
APP de Enfermedad Cardiovascular (%)	10	6	NS
Infarto Agudo Miocardio (%)	0	66	NS
Enfermedad Cerebro Vascular (%)	86	0	0,03
Angina (%)	0	33	NS
Insuficiencia Cardiaca (%)	14	0	NS
AINES (%)	33	1	0.0002
Hipoglicemiantes (%)	1	24	0.004
Antihipertensivos (%)	48	22	0.003
Estatinas (%)	6	17	NS

*datos expresados como medianas (rango intercuartil). ^q Calculado con chi cuadrado, chi cuadrado corregido o prueba exacta de Fisher. Perímetro abdominal: >88cm en mujeres y >102cm en hombres.

Tabla 2. Asociación entre variables de SM y otros factores de riesgo cardiovascular en pacientes lúpicos

	LES con SM	LES sin SM	<i>P</i> ^a
	n=30	n=39	
Dislipidemia	28 (93%)	21 (54%)	0,0003
Sedentarismo	25 (83%)	31 (79%)	NS
Tipos de criterios de SM			
Hipertrigliceridemia o con tratamiento	28 (93%)	14 (36%)	0,000005
Hipertensión o con tratamiento	27(90%)	12 (31%)	0,000004
Perímetro abdominal aumentado	25(83%)	17(44%)	0,001
Bajo HDL Colesterol o con tratamiento	16 (53%)	6 (15%)	0,001
Hiperglicemia o con tratamiento	5 (17%)	2 (5%)	NS

Valores expresados en enteros y porcentajes. ^a Calculado con chi cuadrado, chi cuadrado corregido o test exacto de Fisher

Abreviaturas: SM: síndrome metabólico. LES: lupus eritematoso sistémico.

Tabla3. Comparación de las características entre pacientes lúpicos con y sin síndrome metabólico

Manifestaciones clínicas	Con SM	Sin SM	P^a
	n=30	n=39	
Edad	34 (21-59)	33 (20-57)	NS
Sexo			
Femenino	28 (93%)	38 (97%)	NS
Masculino	2 (7%)	1 (3%)	NS
Años de evolución	4 (1-19)	5 (1-14)	NS
IMC			
Normal	10 (33%)	13 (33%)	NS
Sobrepeso	12 (40%)	17 (44%)	NS
Obeso	8 (27%)	9 (23%)	NS
Hipertensión Arterial	13 (43%)	4 (10%)	p = 0.003
APP	5 (17%)	2 (5%)	NS
Compromiso articular	6 (20%)	4 (10%)	NS
Artritis	3 (50%)	3 (75%)	NS
Poliartralgias	3 (50%)	1 (25%)	NS
Compromiso cutáneo	10 (33%)	12 (31%)	NS
Rash malar	8 (80%)	7 (58%)	NS
Alopecia	2 (20%)	5 (42%)	NS
Compromiso hematológico	8 (27%)	11 (28%)	NS
Linfopenia	8 (100%)	10 (91%)	NS

Trombocitopenia	1 (13%)	1 (9%)	NS
Anemia hemolítica	2 (25%)	0	NS
Compromiso renal	12 (40%)	9 (23%)	NS
Proteinuria > 500 mg	12 (100%)	7 (78%)	NS
Hematuria	5 (42%)	4 (44%)	NS
Piuria	3 (25%)	2 (22%)	NS
Grado de nefropatía (biopsia)	4 (2-6)	3 (2-4)	NS
Compromiso pulmonar	2 (7%)	1 (3%)	NS
Derrame pleural/pleuritis	2 (100%)	1 (100%)	NS
Síndrome antifosfolípido	7 (23%)	4 (10%)	NS
Trombosis arterial	1 (3%)	0	NS
Compromiso neurológico	0	1 (3%)	NS
SLEDAI*	5(0-18)	2(0-12)	0.02
SLICC/ACR Damage index*	0(0-3)	0(0-2)	NS
Laboratorio			
ANA por IFI	16 (53%)	24 (62%)	NS
DNA por IFI	13 (43%)	14 (36%)	NS
Hipocomplementemia c3	14 (47%)	18 (46%)	NS
Hipocomplementemia c4	6 (20%)	8 (21%)	NS
Anti Ro	5 (17%)	3 (8%)	NS
Anti La	2 (7%)	1 (3%)	NS
Anti SM	2 (7%)	3 (8%)	NS
Anti RNP	3 (10%)	3 (8%)	NS

IgM	7 (23%)	13 (33%)	NS
IgG	6 (20%)	4 (10%)	NS
LAC	2 (7%)	4 (10%)	NS
Colesterol total valor*	204 (162-287)	190 (160-259)	NS
Triglicéridos valor*	155 (150-198)	89 (76-159)	NS
HDL colesterol valor*	55 (40-80)	52 (45-52)	NS
LDL colesterol valor*	104 (87-214)	107 (77-120)	NS
Urea valor*	23 (23-25)	29 (16-74)	NS
PCR*	4 (1.5-42.2)	1 (0.7-11.5)	NS
VSG*	40 (26-47)	27 (5-38)	NS

*datos expresados como medianas (rango intercuartil). ^a Calculado con chi cuadrado, chi cuadrado

corregido o prueba exacta de Fisher Abreviaturas: SLEDAI: Índice de Actividad de Lupus Eritematoso

Sistémico, SLICC: Clínicas de Colaboración Internacional contra el Lupus Sistémico

Tabla 4. Tratamiento en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico con y sin Síndrome Metabólico

	LES + SM	LES - SM	P
	n=30	n=39	
Tratamientos previo			
Corticoides	29 (97%)	36 (92%)	NS
Cloroquina o hidroxiclороquina	25 (83%)	35 (90%)	NS
Micofenolato de mofetilo	11 (37%)	10 (26)	NS
Azatioprina	3 (10%)	7 (18%)	NS
Ciclofosfamida	6 (20)	6 (15)	NS
Pulsos de metilprednisolona	3 (10%)	6 (15%)	NS
Metotrexate	5 (17)	5 (13)	NS
Antihipertensivos	20 (67%)	16 (41%)	0.03
Aines	11 (37)	18 (46)	NS
Estatinas	2 (7)	7 (18%)	NS
Hipoglicemiantes	3 (10)	1 (3)	NS
Tratamientos actual			
Corticoides >10mg/d	9 (30%)	14 (36%)	NS
Corticoides <10mg/d	18 (60%)	21 (54%)	NS
Cloroquina o hidroxiclороquina	21 (70%)	28 (72%)	NS
Micofenolato de mofetilo	10 (33%)	6 (15%)	NS
Azatioprina	1 (3)	4 (10)	NS
Ciclofosfamida	1 (3)	0	NS

Metotrexate	5 (17)	2 (5)	NS
Antihipertensivos	22 (73%)	10 (26%)	0.0002
Hipoglicemiantes	3 (10)	1 (3)	NS
Estatinas	1 (3%)	3 (8%)	NS
Aines	10 (33%)	13 (33)	NS

Referencias bibliográficas

1. Chung CP, Avalos I, Oeser A, Gebretsadik E, Shintan A, Raggi P, et al .High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease characteristics and cardiovascular risk factors *Ann Rheum Dis* 2007;66:208-214.
2. Costenbader KH, MD, MPH, Schur PH, MD. Coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. Jun 15, 2010.
3. Salmon, Jane E.; Roman, Mary J. Accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: implications for patient management. *Curr Opin Rheum.* 2001; 13(5):341-344.
4. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparision with the Framingham study. *Am J epidemiol* 1997;145:408-15
5. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D, Steiner G: Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum* 2003, 48:3159-3167.
6. Telles RW, Lanna CCD, Ferreira GA, Ribeiro AL. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with traditional risk factors for coronary heart disease and lupus characteristics, *Lupus* 2010; 19:803-809
7. Negrón AM, Molina MJ, Mayor AM, Rodriguez VE, Vila LM. Factors associated with metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Puerto Rico, *Lupus.* 2008; 17: 348–354.
8. Sabio JM, Zamora-Pasadas M, Jiménez-Jáimez J, et al. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Southern Spain. *Lupus* 2008; 17: 849-859

9. Parker B, Ahmad Y, Shelmerdine J, Edlin H, et al. An analysis of the metabolic syndrome phenotype in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2011; 20:1459-1465.
10. Bellomio V, Spindler A, Lucero E, et al. Metabolic syndrome in Argentinean patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009;18:1019-25
11. McMahon M, Hahn BH, Skaggs BJ. Systemic Lupus Erythematosus and Cardiovascular Disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011, 7:227-241.
12. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, Crow MK, Schwartz JE, Paget SA, Devereux RB, Salmon JE. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003; 349: 2399–2406
13. Mok CC, Poon WL, Lai JP, et al. Metabolic Syndrome, Endothelial Injury, and Subclinical Atherosclerosis in patients with Systemic Lupus Erythematosus *Scand J Rheumatol* 2010; 39: 42-49
14. Roman MJ, Crow MK, Lockshin MD, et al. Rate and determinants of progression of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 56:3412
15. Santos MJ, Fonseca JE. Metabolic Syndrome. Inflammation and Atherosclerosis – The role of Adipokines in health and in Systemic Inflammatory Rheumatic disease *Acta Reum Port* 2009; 34: 590-598
16. Meigs JB, MD, MPH. The metabolic syndrome (insulin resistance syndrome or syndrome X). Oct 6, 2011
Roman MJ, Crow MK, Lockshin MD, et al. Rate and determinants of progression of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 56:3412.
17. Schur PH, MD, Hahn BH, MD. Epidemiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Mar 29, 2011

18. Santos MJ, Vinagre F, Canas da Silva C, Gil V, Fonseca JE. Cardiovascular Risk profile in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis: a comparative study of female patients. *Acta Reumatol Port* 2010; 35: 325–332
19. Asanuma Y, M.D., Ph.D., Oeser A, B.S., Shintani AK, Ph.D., M.P.H., Turner E, M.D, Olsen N, M.D, et al. Premature Coronary-Artery Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349:2407-2415
20. Bultink IE, Turkstra F, Diamant M, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Prevalence of and risk factors for the metabolic syndrome in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26:32-8