

Znaczenie zespołu antyfosfolipidowego i przeciwciał antyfosfolipidowych u chorych na toczeń rumieniowaty układowy w ocenie ryzyka rozwoju subklinicznej miażdżycy

Significance of antiphospholipid syndrome and antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus in estimation of risk of subclinical atherosclerosis development

Katarzyna Fischer¹, Marek Brzosko¹, Anna Walecka², Lidia Ostanek¹, Marcin Sawicki²

¹ Klinika Reumatologii, Pomorska Akademia Medyczna, Szczecin

² Zakład Diagnostyki Obrazowej i Radiologii Interwencyjnej, Pomorska Akademia Medyczna, Szczecin

Streszczenie: Wprowadzenie. Miażdżycą stanowi istotny problem kliniczny u chorych na toczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus* – SLE), bowiem może być przyczyną poważnych powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego i ośrodkowego układu nerwowego. **Cele.** Ocena, czy zespół antyfosfolipidowy (*antiphospholipid syndrome* – APS) i przeciwciała antyfosfolipidowe (*antiphospholipid antibodies* – aPL) stanowią czynnik ryzyka rozwoju subklinicznej miażdżycy u chorych na SLE. **Pacjenci i metody.** Zbadano 103 chorych na SLE i 30 zdrowe osoby stanowiące grupę kontrolną. Współistnienie APS stwierdzono u 35 chorych. Oceny subklinicznych zmian miażdżycowych dokonano na podstawie pomiaru grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (*intima-media thickness* – IMT) w badaniu ultrasonograficznym w prezentacji B. Uwzględniono klasyczne czynniki ryzyka miażdżycy oraz oznaczono profil aPL: przeciwciała antykardiolipinowe (*anticardiolipin antibodies* – aCL), przeciwciała przeciwko β_2 glikoproteinie-I, przeciwko protrombinie (*antiprotrombin antibodies* – aPT), przeciwko utlenionym lipoproteinom o niskiej gęstości i antykoagulant tocznia (*lupus anticoagulant* – LA). Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą testu χ^2 Yatesa, χ^2 Pearsona, korelacji rank Spearmana, a także zastosowano wieloczynnikowy model regresji logistycznej z analizą krokową wsteczną. **Wyniki.** Wykazano istotną różnicę w częstości pogrubienia IMT u chorych na SLE w porównaniu z grupą kontrolną ($p = 0,0002$). Stwierdzono, że współistnienie APS stanowi czynnik ryzyka dla pogrubienia IMT w zakresie wartości średnich (iloraz szans [*odds ratio* – OR]: 3,41; 95% CI: 1,0–11,5). Wykazano, że obecność aPL wiąże się z istotnie wyższym ryzykiem pogrubienia IMT w zakresie 0,66–0,86 mm. Najwyższe ryzyko stwierdzono w przypadku obecności aPT w klasie immunoglobuliny A (IgA) (OR: 5,50; 95% CI: 1,1–30,2), aCL w klasie immunoglobuliny M (IgM) (OR: 4,36; 95% CI: 1,1–20,7), LA (OR: 4,02; 95% CI: 1,1–19,4) oraz aCL w klasie immunoglobuliny G (IgG) (OR: 2,99; 95% CI: 1,1–9,7). Ponadto u chorych z pogrubieniem IMT istotnie częściej stwierdzano chorobę niedokrwienną serca i zawał serca oraz nefropatię. **Wnioski.** U chorych na SLE istotnie częściej, w porównaniu do populacji ogólnej, dochodzi do rozwoju subklinicznych zmian miażdżycowych. Współistnienie APS i obecność aPL stanowią czynniki ryzyka dla rozwoju subklinicznych zmian miażdżycowych u chorych na SLE. Pogrubienie IMT wiąże się u chorych na SLE z istotnie większym ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Słowa kluczowe: grubość kompleksu błony wewnętrznej i środkowej, miażdżycy, przeciwciała antyfosfolipidowe, toczeń rumieniowaty układowy, zespół antyfosfolipidowy

Abstract: Introduction. Atherosclerosis is an important clinical problem in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), because of very severe cardiovascular and central nervous system manifestations. **Objectives.** Estimation if antiphospholipid syndrome (APS) and antiphospholipid antibodies (aPL) are risk factors for subclinical atherosclerosis in patients with SLE. **Patients and methods.** We examined 103 patients with SLE

and 30 healthy volunteers, included as the control group. Coexistence of APS was confirmed in 35 patients. Evaluation of subclinical atherosclerosis was done on the basis of measurement of intima-media thickness (IMT) in B-mode ultrasound examination. We considered classical atherosclerotic risk factors and determined profile of aPL: anti-cardiolipine antibodies (aCL), anti β_2 glycoprotein-I antibodies, antiprothrombin antibodies (aPT), anti-oxidized low-density lipoprotein antibodies and lupus anticoagulant (LA). Statistical analysis was performed with χ^2 Yates, χ^2 Pearson and R rang Spearman tests. Multivariate regression analysis was also done. **Results.** Thickened IMT was significantly more frequent in patients with SLE than in controls ($p = 0.0002$). We found that coexistence of APS is a risk factor for moderate thickening of IMT (OR: 3.41; 95% CI: 1.0–11.5). We also confirmed that the presence of aPL is significantly correlated with IMT ranging from 0.66 to 0.86 mm. The highest risk was found in patients with the presence of aPT IgA (OR: 5.50; 95% CI: 1.1–30.2), aCL IgM (OR: 4.36; 95% CI: 1.1–20.7), LA (OR: 4.02; 95% CI: 1.1–19.4) and aCL IgG (OR: 2.99; 95% CI: 1.1–9.7). Moreover, we found that ischaemic heart disease, nephropathy and myocardial infarction were significantly more frequent in patients with thickened IMT. **Conclusions.** Patients with SLE develop subclinical atherosclerosis significantly more frequent than the general population. Coexistence of APS and presence of aPL are risk factors for subclinical atherosclerosis development in patients with SLE. Thickened intima-media in patients with SLE is significantly associated with an increased risk of cardiovascular manifestations.

Key words: antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome, atherosclerosis, intima-media thickness, systemic lupus erythematosus

WPROWADZENIE

Pierwsze doniesienia na temat rozwoju wczesnych zmian miażdżycowych u chorych na toczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus* – SLE) opisano w badaniach sekcyjnych przeprowadzonych przez Bulkleya i Robertsa [1] w 1975 roku. Rok później obserwacje potwierdzili Urowitz i wsp. [2], którzy opracowali 2-modelowy wzór przyczyn umieralności w tej grupie chorych, wskazując, że późny szczyt umieralności obejmuje pacjentów z nieaktywną postacią SLE, leczonych wieloletnimi glikokortykosteroidami, oraz osoby, u których wystąpił zawał serca na skutek rozwoju zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych. Kolejne badania wykazały, że SLE stanowi niezależny czynnik ryzyka upośledzonej funkcji śródbłonna [3], a aktywacja i dysfunkcja śródbłonna naczyniowego stanowią kluczowe zjawiska inicjujące rozwój zmian miażdżycowych [4]. Ważnym parametrem w ocenie wczesnych, subklinicznych zmian miażdżycowych jest pomiar grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (*intima-media thickness* – IMT) tętnic szyjnych w badaniu ultrasonograficznym w prezentacji B [5]. Wykazano dodatnią korelację pogrubienia IMT z chorobą niedokrwienną serca i udarem niedokrwiennym mózgu [6,7]. Klasyczne czynniki ryzyka miażdżycy nie są wystarczające, by wyjaśnić mechanizm przyspieszonego rozwoju zmian miażdżycowych u chorych na SLE, stąd uwaga badaczy skupia się na czynnikach związanych z samym procesem chorobowym lub zastosowanym leczeniem [3,5,8].

Celem badania była ocena, czy współistnienie zespołu antyfosfolipidowego (*antiphospholipid syndrome* – APS) i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (*antiphospholipid antibodies* – aPL) u chorych na SLE są czynnikami ryzyka rozwoju subklinicznych zmian miażdżycowych.

PACJENCI I METODY

Zbadano 103 chorych na SLE, 90 kobiet i 13 mężczyzn, w wieku 19–76 lat (śr. 44,5). Grupę kontrolną stanowiło 30 osób (24 kobiety i 6 mężczyzn) w wieku 20–74 lat (śr. 42,9), z których żadna nie spełniała kryteriów rozpoznania SLE ani innej układowej choroby tkanki łącznej. Rozpoznanie SLE ustalono na podstawie kryteriów ARA zmodyfikowanych w 1982 roku [9]. Czas trwania choroby wynosił 1–30 lat (śr. 9,1). Współistnienie APS stwierdzono u 35 chorych (30 kobiet i 5 mężczyzn). Rozpoznanie ustalono na podstawie kryteriów opracowanych w Sapporo w 1999 roku [10]. U wszystkich chorych i u wszystkich osób z grupy kontrolnej przeprowadzono badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych w prezentacji B na aparacie HDI 3500 (ATL) z głowicą liniową 5–12 MHz, zgodnie z wcześniej opisanym protokołem [11]. Uwzględniono klasyczne czynniki ryzyka miażdżycy: 1) środowiskowe (palenie tytoniu, stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych); 2) metaboliczne (zaburzenia gospodarki lipidowej, patologiczna tolerancja glukozy i cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, nadwaga i otyłość); 3) rodzinną historię chorób sercowo-naczyniowych. Obecność antykoagulantu tocznia (*lupus anticoagulant* – LA) oznaczono metodą Barry i Tripleta zgodnie z wytycznymi Naukowego Komitetu ds. Standaryzacji Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepów i Hemostazy [12]. Pozostałe aPL oznaczono metodą immunoenzymatyczną ELISA. Przeciwciała

Adres do korespondencji:
mgr Katarzyna Fischer, Klinika Reumatologii, Pomorska Akademia Medyczna,
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin, tel.: 091-425-33-43, fax: 091-425-33-44,
e-mail: labreum@sci.pam.szczecin.pl
Pol Arch Med Wewn. 2007; 117 (Suppl): 13-17
Copyright by Medycyna Praktyczna, Kraków 2007

Tabela 1. Grubość kompleksu IMT u chorych na toczeń rumieniowaty układowy w porównaniu z grupą kontrolną

Grubość kompleksu IMT w mm	Chorzy na toczeń rumieniowaty układowy, n (%)	Grupa kontrolna, n (%)	p
≤0,65	34 (33,0)	22 (73,3)	0,0002
0,66–0,86	52 (50,5)	8 (26,7)	
>0,86	17 (16,5)	0 (0,0)	

IMT – kompleks błony wewnętrznej i środkowej

antykardiolipinowe (*anticardiolipin antibodies* – aCL) w klasie immunoglobuliny G (IgG) i immunoglobuliny M (IgM) oznaczono testami Pharmacia&Upjohn, przeciwciała przeciwko β_2 glikoproteinie-I (anty- β_2 GPI) w teście przesiewowym, w klasach IgG, IgM i immunoglobuliny A (IgA) za pomocą testów Euroimmun, przeciwko protrombinie (*antiprotrombin antibodies* – aPT) w klasach IgG, IgM i IgA za pomocą testów Aesku Diagnostics, przeciwko utlenionym lipoproteinom o małej gęstości (*anti-oxidized low-density lipoprotein antibodies* – anti-oxLDL) w klasach IgG i IgM za pomocą testów Imtec.

Analizę statystyczną przeprowadzono z użyciem testów χ^2 Pearsona, χ^2 z poprawką Yatesa i korelacji rank Spearmana. Dla wybranych zmiennych w analizie jednozmiennowej obliczano ryzyko względne na podstawie tak zwanego ilorazu szans (*odds ratio* – OR; z 95% CI), który skorygowano pod względem wieku i płci. Zastosowano również wieloczynnikowy model regresji logistycznej z analizą krokową wsteczną. Obliczenia wykonano za pomocą programu statystycznego STATA [13].

Zgodę na zrealizowanie projektu wyraziła Komisja Bioetyczna Pomorskiej Akademii Medycznej w uchwale nr BN-001/50/05 z dnia 21 lutego 2005 roku.

WYNIKI

Zakres wartości prawidłowych IMT wyznaczony został na podstawie pomiarów uzyskanych w grupie kontrolnej. Za prawidłową grubość IMT uznano wartości ≤0,65 mm, za średnio zwiększoną 0,66–0,86 mm, a za bardzo zwiększoną >0,86 mm. Średnia grubość IMT w grupie badanej wyniosła 0,74 mm, a w grupie kontrolnej 0,64 mm i była to różnica istotna ($p = 0,0002$). Prawidłowe wartości IMT (≤0,65 mm) wykazano u 34/103 chorych, średnio zwiększone (w zakresie 0,66–0,86 mm) u 52/103 chorych, a bardzo zwiększone (>0,86 mm) u 17/103 chorych (tab. 1).

Spośród analizowanych klasycznych czynników ryzyka miażdżycy jedynie wiek >45. roku życia istotnie wpływały na zwiększenie grubości IMT zarówno w zakresie 0,66–0,86 mm (OR: 1,12; 95% CI: 1,1–1,2), jak i >0,86 mm (OR: 1,25; 95% CI: 1,2–1,4), natomiast nadciśnienie tętnicze zwiększało ryzyko pogrubienia IMT w zakresie wartości średnich (OR: 2,73; 95% CI: 1,1–9,0). Nie wykazano istotnego związku między rozwojem wczesnych zmian miażdżycowych i pozostałymi tradycyjnymi czynnikami ryzyka, to jest paleniem tytoniu, doustną

antykoncepcją, zaburzeniami gospodarki lipidowej, patologiczną tolerancją glukozy i cukrzycą, nadwagą i otyłością oraz rodzinną historią chorób sercowo-naczyniowych.

Stwierdzono, że u chorych na SLE ze współistnieniem APS ryzyko względne pogrubienia IMT w zakresie wartości średnio zwiększonych jest istotnie większe (OR: 3,41; 95% CI: 1,0–11,5).

Wykazano istotny wpływ aPL na pogrubienie IMT w analizowanej grupie chorych. Ryzyko względne wystąpienia wartości IMT podwyższonych w zakresie 0,66–0,86 mm jest największe u chorych z obecnością aPT w klasie IgA, aCL w klasie IgM, aCL w klasie IgG oraz LA (tab. 2).

Kombinacja czynników ryzyka odpowiedzialnych za pogrubienie IMT wykazała, że spośród analizowanych aPL na pogrubienie IMT w zakresie wartości średnich mają wpływ aCL w klasie IgM (OR: 11,33; 95% CI: 1,5–84,6) oraz aPT w klasie IgA (OR: 10,66; 95% CI: 1,2–92,8).

Wykazano, że przy zwiększeniu grubości IMT w zakresie wartości średnich (0,66–0,86 mm) istotnie zwiększa się ryzyko względne występowania choroby niedokrwiennej serca i zawału serca (OR: 13,12; 95% CI: 1,8–235,0). Ponadto u chorych ze średnio zwiększonymi wartościami IMT istotnie częściej obserwuje się nefropatię (OR: 4,60; 95% CI: 1,2–17,6).

U chorych z dużymi wartościami IMT (>0,86 mm) ryzyko względne występowania choroby niedokrwiennej serca i zawału serca jest znacznie większe (OR: 52,88; 95% CI: 7,0–1012,7).

OMÓWIENIE

Powszechnie stosowaną metodą do pomiaru IMT w tętnicach szyjnych, często wykorzystywaną w badaniach epidemiologicznych, jest badanie ultrasonograficzne w prezentacji B. Nie jest to badanie inwazyjne, nie wiąże się z żadnym ryzykiem ani dyskomfortem dla pacjenta, a właściwie przeprowadzone pozwala na rzetelną ocenę wczesnych zmian miażdżycowych [14].

Badania przeprowadzone między innymi na terenie Francji [15], Tajwanu [16], Japonii [17] i Wielkiej Brytanii [18] wskazują na dużą zmienność populacyjną IMT. Dlatego w naszym badaniu zakresy wartości prawidłowych, średnio zwiększonych i bardzo zwiększonych zostały wyznaczone na podstawie pomiarów uzyskanych w grupie kontrolnej.

W naszych obserwacjach wykazaliśmy, że u chorych na SLE w porównaniu z grupą kontrolną istotnie częściej dochodzi

Tabela 2. Częstość pogrubienia kompleksu IMT w stopniu średnim u chorych na toczeń rumieniowaty układowy w zależności od przeciwciał antykardiolipinowych, antykoagulantu tocznia i przeciwciał przeciwko protrombinie

Czynnik ryzyka		Grubość kompleksu IMT 0,66–0,86 mm, n (%)	Prawidłowa grubość kompleksu IMT (≤0,65 mm), n (%)	OR*	95% CI
aCL IgG	(–)	31 (59,6)	22 (64,7)	1,0	1,1–9,7
	(+)	21 (40,4)	12 (35,3)	2,99	
aCL IgM	(–)	39 (75,0)	31 (91,2)	1,0	1,1–20,7
	(+)	13 (25,0)	3 (8,8)	4,36	
LA	(–)	43 (82,7)	30 (88,2)	1,0	1,1–19,4
	(+)	9 (17,3)	4 (11,8)	4,02	
aPT IgA	(–)	43 (84,3)	31 (91,2)	1,0	1,1–30,2
	(+)	8 (15,7)	3 (8,8)	5,50	

*OR skorygowane pod względem wieku i płci. Skróty: aCL IgG – przeciwciała antykardiolipinowe klasy immunoglobuliny G, aCL IgM – przeciwciała antykardiolipinowe klasy immunoglobuliny M, aPT IgA – przeciwciała przeciwko protrombinie klasy immunoglobuliny A, LA – antykoagulant tocznia, OR – iloraz szans, pozostałe – patrz tabela 1

do rozwoju subklinicznej miażdżycy, wyrażonej pogrubieniem IMT. Potwierdzili to Svenungsson i wsp. [19] u chorych na SLE oraz Dropiński i wsp. [20], którzy oceniali ryzyko wczesnej subklinicznej miażdżycy u chorych na SLE i inne układowe choroby tkanki łącznej.

W naszych wcześniejszych obserwacjach wykazaliśmy również przydatność wskaźnika wysokooporowego (*high resistance index* – HRI), uzyskanego z dopplerowskiego spektrum tętnic podkolanowych, w ocenie wczesnych zmian w drobnych naczyniach u chorych na SLE. Wartości HRI były istotnie mniejsze w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną, przy czym najmniejsze zanotowaliśmy u chorych na SLE ze współistnieniem APS [21].

We wcześniej opublikowanych danych potwierdziliśmy także istotny związek współistnienia APS i aPL z chorobą wieńcową, zawałem serca i innymi objawami kardiologicznymi u chorych na SLE [22,23]. W obecnym badaniu udokumentowane zostało znaczenie patogenetyczne aPL w subklinicznych zmianach miażdżycowych, wyrażonych pogrubieniem IMT. Zmiany te istotnie częściej stwierdzaliśmy u chorych na SLE ze współistnieniem APS. Ponadto w naszej wcześniejszej pracy wykazaliśmy, że innym czynnikiem ryzyka pogrubienia IMT u chorych na SLE są przeciwciała przeciwko komórkom endotelialnym [11]. Pozwala to wyodrębnić grupę chorych obciążonych szczególnie wysokim ryzykiem rozwoju miażdżycy i jej powikłań, zwłaszcza ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Nasze obecne obserwacje potwierdzają tezę, że klasyczne czynniki ryzyka miażdżycy nie są wystarczające do wyjaśnienia przyczyn rozwoju wczesnych zmian miażdżycowych u chorych na SLE. Spośród ocenianych parametrów jedynie wiek >45. roku życia i obecność nadciśnienia tętniczego istotnie wpływały na pogrubienie IMT. Znaczenie patogenetyczne tych czynników zostało potwierdzone przez wielu badaczy [5,8,24].

Wpływ współistnienia APS na rozwój wczesnych zmian miażdżycowych w przebiegu SLE jest niezwykle istotnym problemem klinicznym. Najpoważniejsze konsekwencje kli-

niczne przyspieszonej miażdżycy dotyczą bowiem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, które stanowią jedną z wiodących przyczyn umieralności u chorych na SLE [25]. Rola APS i wybranych aPL w patogenezie wczesnej miażdżycy w tej grupie chorych była analizowana przez wielu autorów. Jimenez i wsp. [26] nie wykazali związku między rozwojem zmian miażdżycowych a ocenianymi przeciwciałami (aCL i LA) u chorych na SLE i z pierwotnym APS, ale potwierdzili, że u chorych na SLE (zwłaszcza ze współistnieniem APS) częściej dochodzi do rozwoju zmian miażdżycowych w porównaniu do chorych z pierwotnym APS i do grupy kontrolnej. Również Vlachoyiannopoulos i wsp. [27] potwierdzili, że chorzy na SLE i chorzy na APS istotnie częściej narażeni są na rozwój aterosogenezy w tętnicach szyjnych i udowych, ale nie wykazali istotnego znaczenia aCL ani anty-β₂GPI w rozwoju tych zmian. Natomiast Meissner i wsp. [28] analizowali grupę pacjentów z pierwotnym i wtórnym (w przebiegu SLE) APS, oceniając wpływ aCL w klasie IgG i IgM oraz LA na rozwój miażdżycy tętnic szyjnych u tych chorych. Wykazali oni istotną korelację przede wszystkim między zwiększonym mianem aCL w klasie IgG i rozwojem zmian miażdżycowych. W mniejszym stopniu wpływ na te zmiany miała obecność LA. W naszym badaniu wykazaliśmy istotne znaczenie zarówno LA, jak i aCL w obu klasach IgG i IgM. Podobnie Glueck i wsp. [29] analizowali wpływ aCL w klasie IgG i IgM na rozwój zmian miażdżycowych w grupie 411 chorych leczonych z powodu hiperlipidemii, u których doszło do rozwoju miażdżycy, i wykazali, że oba izotypy uczestniczą w patogenezie tych zmian jako niezależne czynniki ryzyka. Szczególnie aCL IgM pozytywnie korelowały z manifestacjami sercowo-naczyniowymi oraz z wystąpieniem zmian miażdżycowych o dowolnej lokalizacji, w tym również u chorych <55. roku życia.

Związek pogrubienia IMT z chorobą wieńcową i zawałem serca został potwierdzony w innych obserwacjach [6,30], również w naszych.

Ważny problem kliniczny u chorych na SLE stanowi związek nefropatii i rozwoju wczesnych zmian miażdżycowych. Powikłanie to istotnie częściej stwierdzaliśmy u chorych z pogrubieniem IMT w zakresie wartości średnich. Doria i wsp. [5] wskazują na fakt, że chorzy z zajęciem nerek w przebiegu SLE wymagają często bardziej agresywnego leczenia, w tym zastosowania wyższych dawek glikokortykosteroidów. Może to prowadzić do rozwoju nadciśnienia tętniczego lub zaburzeń gospodarki lipidowej, stanowiących klasyczne czynniki ryzyka rozwoju zmian miażdżycowych. Badacze potwierdzili, że uszkodzenie kłębuszków nerkowych może stanowić czynnik predykcyjny dla rozwoju subklinicznej miażdżycy u chorych na SLE. Podobnie Falaschi i wsp. [31] stwierdzili istotny związek nefropatii z pogrubieniem IMT u chorych na SLE poniżej 16. roku życia.

Podsumowując, u chorych na toczeń rumieniowaty układowy istotnie częściej niż w populacji ogólnej dochodzi do rozwoju subklinicznych zmian miażdżycowych; współistnienie zespołu antyfosfolipidowego i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych stanowią czynniki ryzyka dla rozwoju wczesnych zmian miażdżycowych u chorych na toczeń rumieniowaty układowy; pogrubienie kompleksu błony wewnętrznej i środkowej wiąże się z istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia poważnych powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego u chorych na toczeń rumieniowaty układowy.

PIŚMIENNICTWO

- Bulkley BH, Roberts WC. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. A study of 36 necropsy patients. *Am J Med.* 1975; 58: 243-264.
- Urowitz MB, Bookman AAM, Koehler BE, et al. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1976; 60: 221-225.
- El-Magadmi M, Bodill H, Ahmad Y, et al. Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. *Circulation.* 2004; 110: 399-404.
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature.* 1993; 362: 801-809.
- Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62: 1071-1077.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmai RA, et al. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med.* 1999; 340: 14-22.
- Medina G, Casassos D, Jara LJ, et al. Increased carotid artery intima-media thickness may be associated with stroke in primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62: 607-610.
- Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 2331-2337.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982; 25: 1271-1277.
- Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 1309-1311.
- Fischer K, Brzosko M, Walecka A, et al. Przeciwciała przeciwko komórkom endotelialnym – czynnik ryzyka miażdżycy u chorych na toczeń rumieniowaty układowy. *Ann Acad Med Stet.* 2006; 52 (Suppl 2): 95-99.
- Luft S. Metody diagnostyki serologicznej w reumatologii. Wykrywanie antykoagulantu tocznia. Warszawa, Wyd Nauk PWN, 1996: 136-155.
- Stata Statistical Software: Release 5. College Station, TX: Stata Corporation, 1997.
- Manzi S, Kuller LH, Edmundowicz D, Sutton-Tyrrell K. Vascular imaging: changing the face of cardiovascular research. *Lupus.* 2000; 9: 176-182.
- Denarié N, Gariepy J, Chironi G, et al. Distribution of ultrasonographically – assessed dimensions of common carotid arteries in healthy adults of both sexes. *Atherosclerosis.* 2000; 148: 297-302.
- Sun Y, Lin CH, Lu CJ, et al. Carotid atherosclerosis, intima-media thickness and risk factors – an analysis of 1781 asymptomatic subjects in Taiwan. *Atherosclerosis.* 2002; 164: 89-94.
- Homma S, Hirose N, Ishida H, et al. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by B-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke.* 2001; 32: 830-835.
- Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, et al. Carotid plaque, intima-media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. *Stroke.* 1999; 30: 841-850.
- Svenungsson E, Jensen-Ustad K, Heimbürger M, et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation.* 2001; 104: 1887-1893.
- Dropiński J, Szczeklik W, Węgrzyn W. Wzmoczona grubość błony środkowej i wewnętrznej tętnic szyjnych w chorobach układowych tkanki łącznej jako zwiastun miażdżycy. *Kardiologia Pol.* 2003; 59: 479-483.
- Walecka A, Sawicki M, Brzosko M, et al. Value of high resistance index-HRI calculated from Doppler spectrum of popliteal arteries in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Med Sci Monit.* 2004; 10 (Suppl 3): 58-62.
- Ostaneł L, Brzosko M, Fischer K, Płońska E. Zespół antyfosfolipidowy i przeciwciała antyfosfolipidowe jako czynniki ryzyka choroby wieńcowej i zawału serca u chorych na toczeń rumieniowaty układowy. *Pol Arch Med Wewn.* 2006; 115: 407-413.
- Ostaneł L, Płońska E, Peregud-Pogorzelska M, et al. Zmiany w układzie sercowo-naczyniowym u chorych na toczeń rumieniowaty układowy w oparciu o badania echokardiograficzne. *Pol Merk Lek.* 2006; 117: 305-308.
- De Souza AGS, Hattar FS, Miranda F, Sato EI. Atherosclerotic plaque in carotid arteries in systemic lupus erythematosus: frequency and associated risk factors. *Sao Paulo Med J.* 2005; 123: 137-142.
- Borchers AT, Keen CL, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Surviving the butterfly and the wolf: mortality trends in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2004; 3: 423-453.
- Jimenez S, Garcia-Criado MA, Tássies D, et al. Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology.* 2005; 44: 756-761.
- Vlachoyiannopoulos PG, Kanellopoulos PG, Ioannidis JPA, et al. Atherosclerosis in premenopausal women with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: a controlled study. *Rheumatology.* 2003; 42: 645-651.
- Meissner M, Chwalińska-Sadowska H, Butkiewicz L, et al. Zespół antyfosfolipidowy (APS) pierwotny (PAPS) i wtórny (SAPS) jako czynnik ryzyka miażdżycy. *Twój Mag Med.* 2005; 3: 49-53.
- Glueck CJ, Lang JE, Tracy T, et al. Evidence that anticardiolipin antibodies are independent risk factors for atherosclerotic vascular disease. *Am J Cardiol.* 1999; 83: 1490-1494.
- Takashi W, Tsutomu F, Kentaro F. Ultrasonic correlates of common carotid atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Angiology.* 2002; 53: 177-183.
- Falaschi F, Ravelli A, Martignoni A, et al. Nephrotic-range proteinuria, the major risk factor for early atherosclerosis in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 1405-1409.