

Factores de riesgo para aterosclerosis en enfermedades autoinmunitarias sistémicas

Dres. Ricardo Silvariño*, Emilia Inoue Sato†

Resumen

Los pacientes con enfermedades autoinmunitarias sistémicas (EAIS) presentan un riesgo incrementado de desarrollar aterosclerosis (AE). Esto responde a la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales –dislipemia, hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo, obesidad, sedentarismo– y no tradicionales –actividad de la enfermedad, hiperhomocisteinemia, corticoterapia– que por diferentes caminos están incrementados. Los scores de riesgo cardiovascular absoluto no se mostraron útiles para predecir enfermedad cardiovascular en esta población, ya que al considerar solo los FRCV tradicionales subestiman el riesgo de futuros eventos. Las manifestaciones clínicas tienen características diferenciales que deben ser consideradas para no desestimarlas en la práctica clínica. El screening sistemático de los FRCV y la búsqueda de aterosclerosis subclínica deben estar dentro de la rutina de seguimiento de esta población. En ausencia de guías específicas y bajo el postulado que las EAIS imprimen un riesgo cardiovascular (CV) similar a la diabetes mellitus, los objetivos terapéuticos se asimilan a los propuestos para esta enfermedad. El control agresivo de los FRCV con medidas farmacológicas y no farmacológicas es el único camino capaz de reducir una de las principales causas de muerte en portadores de EAIS.

Palabras clave: ENFERMEDADES AUTOINMUNES - complicaciones.
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO - complicaciones.
ARTRITIS REUMATOIDE - complicaciones.
ATEROSCLEROSIS.
FACTORES DE RIESGO.

Key words: AUTOIMMUNE DISEASES - complications.
LUPUS ERYTHEMATOSUS, SYSTEMIC - complications.
ARTHRITIS, RHEUMATOID - complications.
ATHEROSCLEROSIS.
RISK FACTORS.

* Asistente de Clínica Médica "C" Prof. Dra. Adriana Belloso. Departamento Clínico de Medicina, Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

† Profesora Titular de Reumatología, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo. Brasil.

Correspondencia: Dr. Ricardo Silvariño
Av. Italia s/n y Las Heras, Hospital de Clínicas, piso 8, Clínica Médica "C". Montevideo, Uruguay.
Correo electrónico: anima@adinet.com.uy
Recibido: 25/2/08.
Aceptado: 30/6/08.

Introducción

Las enfermedades autoinmunitarias sistémicas (EAIS) presentan un riesgo incrementado de aterosclerosis (AE), tanto clínica (tabla 1) como subclínica (tabla 2). La mayor parte de la evidencia es referida al lupus eritematoso sistémico (LES) y a la artritis reumatoide (AR). En el LES, la AE se presenta a edades más tempranas y con lesiones más severas y en la AR es más prevalente que la esperada para cada edad y sexo. Sin embargo, otras enfermedades con similar patogenia inflamatoria –espondilitis anquilosante⁽¹⁾, enfermedad de Behcet⁽²⁾, arteritis de Takayasu⁽³⁾, síndrome de Sjögren⁽⁴⁾, artritis psoriásica⁽⁵⁾–, también presentan desarrollo precoz de lesiones AE y manifestaciones clínicas que determinan un aumento de la morbimortalidad cardiovascular.

Los pacientes con LES y AR presentan mayor prevalencia y severidad de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales (dislipemia, hipertensión arterial, in-

tolerancia a hidratos de carbono, obesidad, sedentarismo)⁽⁵³⁾ si se los compara con controles. Se presume que tienen un rol activo en la progresión de las lesiones ateroscleróticas⁽¹⁶⁾, pero no explican por sí solos el desarrollo precoz de AE. Esta observación puede hacerse extensiva a otras EAIS.

Revisamos los hechos distintivos que presentan los FRCV tradicionales y no tradicionales en esta población así como las intervenciones terapéuticas que han mostrado beneficio.

Factores de riesgo cardiovascular tradicionales y no tradicionales

Dislipemia

Presenta una prevalencia aumentada tanto en pacientes con LES (60% en algunos estudios)⁽⁶⁾, como en AR⁽⁵⁴⁾. Se manifiesta con un marcado perfil aterogénico con eleva-

Tabla 1. Estudios publicados: prevalencia de aterosclerosis clínica

Parámetro evaluado	EAIS	Autor	N	Conclusiones	Año
Prevalencia de infarto de miocardio (IM) y angina	LES	Petri M ⁶	665	18,6% de mortalidad en el seguimiento, causa de muerte en 25%: eventos vasculares agudos, ICC, MS	1992
	LES	Manzi S ⁷	3.522	Entre 35 y 44 años, riesgo 50 veces mayor de desarrollar IM. Incidencia anual de IM en LES 0,5%-1,5%	1997
	LES	Esdaile JM ⁸	263	34/263 presentaron IM, 17 no fatales y 12 mortales	2001
	LES	Korkmaz C ⁹	50	Revisión en literatura: IM en LES menores de 35 a. En 22/35 se vincula a AE coronaria	2007
Incidencia de nuevos eventos coronarios	LES	Bruce IN ¹⁰	134	Enfermedad arterial coronaria 37,2%, hipercolesterolemia y edad se vincularon al desarrollo de enfermedad	1999
	LES	Esdaile JM ⁸	263	Riesgo relativo X 10 de IM no fatal y X 17 muerte por enfermedad coronaria	2001
Riesgo relativo ajustado de presentar IM en comparación con población de igual edad y sexo	LES/AR	Fischer LM ¹¹	208	Riesgo relativo de IM 1,22 en hombres y 1,72 en mujeres comparado con controles	2004
Prevalencia de eventos cardiovasculares secundarios a ateromatosis (IM, angina, stroke)	LES	Freire BF ¹²	71	14,08% de eventos cardiovasculares secundarios a AE. Los FRCV tradicionales no mostraron asociación con desarrollo de enfermedad cardiovascular	2006

EAIS: enfermedades autoinmunitarias sistémicas; LES: lupus eritematoso sistémico; AR: artritis reumatoide; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; MS: muerte súbita; AE: aterosclerosis; FRCV: factores de riesgo cardiovascular

Tabla 2. Estudios publicados a partir de 2000 sobre la prevalencia de aterosclerosis subclínica

Parámetro evaluado	EAIS	Autor	N	Conclusiones	Año
Búsqueda de placa carotídea (PC) y aumento de espesor mediointimal (EMI) por ultrasonido	AR	Kumeda Y ¹³	138	Incremento en EMI comparado con controles	2002
	AR	Park YB ¹⁴	53	Incremento en EMI comparado con controles. En AR precoz el incremento de EMI fue menos marcado	2002
	LES	Roman MJ ¹⁵	197	PC en 37%	2003
	LES	Doria A ¹⁶	78	PC en 17%, aumento EMI 28%	2003
	AR	González-Juanatey C ¹⁷	47	PC en 34% versus 15% controles. Incremento EMI. Relación entre PC y mayor evolución de AR y manifestaciones extraarticulares	2003
	LES	Ahmad Y ¹⁸	200	PC en 29%	2004
	LES	Selzer F ¹⁹	214	PC en 32%	2004
	AR	Cuomo G ²⁰	48	Incremento en EMI comparado con controles	2004
	LES	Il'ina AE ²¹	37	Aumento de EMI en 21/37. Relación entre AE y elevación de niveles de proteína C reactiva	2005
	LES	Souza AW ²²	82	PC en 50% LES vs 29% controles. LES con placas fueron más jóvenes que controles con placas	2005
	LES	Jiménez S ²³	70	Prevalencia aumentada de PC, mayor en quienes asociaron SAF. PC se asociaron a mayor índice de daño	2005
	LES/AR	Roman MJ ²⁴	101 LES 80 AR	PC más frecuente en LES (46%) y AR (38%) que en controles sanos (23%)	2005
	AR	del Rincón I ²⁵	631	Prevalencia de PC y EMI incrementada. Vínculo entre AR-PC en población joven, y AR-FRCV en población de mayor edad	2005
	LES	Maksimowicz-McKinnon K ²⁶	605	PC asociada fuertemente a FRCV tradicionales. Duración y actividad del LES no se asociaron a PC	2006
	AR	Roman MJ ²⁷	98	PC 44% vs 15% controles	2006
	LES	Bhatt SP ²⁸	50	EMI significativamente aumentado (LES con edad media 30,5 a) comparado con controles sanos (14% versus 0%)	2006
	AR	Grover S ²⁹	57	Aumento en EMI en 33,3% vs 4,44% en controles	2006
	LES	Ahmad Y ³⁰	200	PC en 21% menores de 55 años versus 3% controles. Más pacientes con LES tienen PC en carótida interna (11% versus 4%)	2007
	AR	Popkova TV ³¹	103	Mayor frecuencia de PC que controles. No relación entre actividad, duración y manifestaciones extraarticulares de AR y lesiones carotídeas	2007
	AR	Carotti M ³²	40	Mayor prevalencia de PC comparado con controles (25% versus 12,5%). EMI aumentado comparado con controles	2007
AR	Dessein PH ³³	91	PC en 34%	2007	
LES	Bruce IN ³⁴	129	Defectos de perfusión en 38%	2000	
LES	Sella EM ³⁵	82	Defectos de perfusión en 28%. Diabetes y niveles bajos de HDL se asociaron a defectos	2003	
Defectos de la perfusión miocárdica por centellograma de perfusión miocárdica o ecocardiograma estrés					

Calcificaciones coronarias (CC) medidas por tomografía computada (TC) multi-s	LES/AR	Espínola Zavaleta N ³⁶	37	Alteraciones en la perfusión en 27% de LES y AR valorados en conjunto	2005
	LES	Manger K ³⁷	75	CC en 28%	2003
	LES	Asanuma Y ³⁸	65	CC en 31%	2003
	AR	Chung CP ³⁹	141	CC son más frecuentes en AR establecida (60,6%) que en AR precoz (42,9%) que en controles (38,4%)	2005
Alteraciones del Ankle Brachial Pressure index	LES	Chung CP ⁴⁰	93	CC en LES incrementada. Asociación de AE con scores de RCV más altos que en controles aunque catalogados de bajo riesgo individual (menos de 1% de eventos a diez años). Poca utilidad de scores de RCV en LES	2006
	LES	Theodoridou A ⁴¹	91	Alterado en 37%	2003
	AR	Alkaabi JK ⁴²	40	Alterado en 25% versus 2,5% en controles	2003
	LES	Tso TK ⁴³	83	Alterado en LES. Relación entre alteraciones de ABI y factores de riesgo CV tradicionales	2005
	LES	El Magadmi M ⁴⁴	62	Disfunción endotelial en 31%. HTA y LES se asociaron de forma independiente a la presencia de DE	2004
	AR	Vaudo G ⁴⁵	32	Presencia de DE en ausencia de FRCV o enfermedad CV	2004
	LES	Tani C ⁴⁶	23	Reducción significativa de vasodilatación dependiente e independiente del endotelio comparado con controles sanos	2006
	LES	Wright SA ⁴⁷	32	Vasodilatación mediada por flujo y <i>diastolic shear</i> estrés significativamente disminuidos comparado con controles sanos	2006
	LES	Kiss E ⁴⁸	61	Menor dilatación arterial dependiente del endotelio que los controles sanos. Mayor desarrollo de enfermedad CV en quienes tienen mayor DE	2006
	LES	Piper MK ⁴⁹	36	Menor dilatación arterial dependiente del endotelio que los controles sanos. En seguimiento a cinco años no hubo vínculo entre DE y desarrollo de enfermedad CV	2007
Alteración vasomotora de la circulación coronaria: ecocardiografía doppler	LES	Hirata K ⁵⁰	18	Reserva de flujo coronario significativamente menor comparado con controles sanos	2007
EMI en aorta abdominal, carótida primitiva y poplíteas por ultrasonido	LES	Brodzski J ⁵¹	39	Incremento de espesor mediointimal en carótida común y poplítea comparado con 55 controles sanos	2004
Duplex de carótida y arteria femoral	AR	Abu-Shakra M ⁵²	57	Incremento en frecuencia de placas con disrupciones severas, estenosis o sintomáticas	2005

AR: artritis reumatoide; AE: aterosclerosis; LES: lupus eritematoso sistémico; SAF: síndrome antifosfolipídico; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; CC: calcificaciones coronarias; RCV: riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; ABI: Ankle Brachial Pressure Index; CV: cardiovascular

ción de LDL, lipoproteína (a) y triglicéridos y descenso de HDL^(55,56). De los FRCV tradicionales se estima que es el que presenta mayor impacto sobre el desarrollo de enfermedad cardiovascular⁽¹⁰⁾, además de vincularse en LES a menor sobrevida renal y mayor mortalidad⁽⁵⁷⁾. Los cambios del metabolismo lipídico se asocian con disfunción endotelial e incremento de lípidos hidroperoxidados, con disminución de la capacidad antioxidante del plasma tanto en LES⁽⁵⁵⁾ como en AR⁽⁵⁸⁾. Además de un nivel elevado de LDL oxidada (LDLox) que contribuye a AE acelerada, recientemente se han hallado niveles elevados de HDL oxidada (HDLox) lo que no solamente elimina el rol protector de las mismas, sino que las asocia a una acción pro inflamatoria y aterogénica en pacientes con LES y AR⁽⁵⁹⁾. La presencia de inmunoglobulinas IgG dirigidas a las LDLox se vincula también al desarrollo precoz de AE en el LES⁽⁶⁰⁾ y AR^(61,62). Adicionalmente se han encontrado anticuerpos antiproteinlipasa, tanto en LES como en AR, responsabilizándolos de la hipertrigliceridemia que acompaña a estas enfermedades^(63,64).

Es por todos conocido la influencia negativa que tienen los corticoides sobre el perfil lipídico, esto es particularmente cierto en el LES⁽⁶⁵⁾. La utilización de leflunomida en el tratamiento de la AR se vincula a alteraciones desfavorables del perfil lipídico⁽⁶⁶⁾. El uso de inmunosupresores y aspirina se correlaciona positivamente con la capacidad antioxidante mencionada, lo que sugiere un papel antiinflamatorio y antioxidante de estas terapias⁽⁶⁷⁾. Se ha documentado disminución de niveles de LDL-ox en pacientes bajo tratamiento inmunosupresor⁽⁶⁸⁾.

Hipertensión arterial

Presente en 30%-48% de pacientes con LES^(24,69) dependiendo de las series consultadas, con una prevalencia aumentada en comparación con la población general. El uso extendido de corticoides y la enfermedad renal son factores que pueden explicar esta frecuente comorbilidad⁽⁷⁰⁾. Se observó además un incremento de la masa ventricular izquierda en los pacientes con LES comparado con controles, este incremento es independiente de las cifras de (hipertensión arterial) HTA y se constituye en un FRCV aislado⁽⁷¹⁾. Algunos factores como ascendencia afro-americana o hispana, obesidad y compromiso renal, predisponen al desarrollo de HTA en LES⁽⁷²⁾.

En la AR, la HTA es hallada en 28% a 56% de los pacientes por algunos autores^(73,74). Dado que la HT es prevalente en la población general, es riesgoso establecer un vínculo entre ésta y la AR. El uso prolongado de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) ha sido vinculado a incremento de las cifras tensionales⁽⁷⁵⁾, siendo estos fármacos extensamente utilizados entre los portadores de AR.

Intolerancia a los hidratos de carbono/diabetes

Se encuentra diabetes hasta en 5% de los pacientes con LES⁽⁷⁰⁾. Se ha demostrado mayor incidencia de hiperinsulinemia e insulinoresistencia en este grupo, con sumatoria de criterios para síndrome metabólico hasta en 18% de los pacientes^(76,77). El vínculo entre la insulinoresistencia y el LES parece explicarse por el estado inflamatorio crónico⁽⁷⁸⁾. Se ha descrito la presencia de anticuerpos anti-receptor de insulina en pacientes con LES, pero su prevalencia es baja⁽⁷⁹⁾. En la AR no se ha encontrado una prevalencia aumentada de diabetes respecto a la población general⁽⁸⁰⁾, sin embargo, la insulinoresistencia se ha reportado como un factor de riesgo independiente de AE en este grupo^(81,82). La obesidad centroabdominal y la actividad inflamatoria se mostraron como factores predictores de insulinoresistencia⁽⁸³⁾, al igual que la utilización de glucocorticoides⁽⁸⁴⁾.

La resistencia a la insulina es un hecho demostrado en las EAIS, y permite estimar el vínculo entre inflamación y síndrome metabólico⁽⁸⁵⁾.

Obesidad

Hallada en 20% a 56% de los pacientes con LES^(6,26), vinculada a sedentarismo, corticoterapia e insulinoresistencia. Para algunos autores es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de lesiones ateroscleróticas en el LES⁽²²⁾, hallándose que contribuye de forma independiente al aumento de marcadores inflamatorios en esta población⁽⁸⁶⁾.

Similar es la situación en la AR donde se encuentra mayor prevalencia de lesiones ateroscleróticas en pacientes con sobrepeso⁽⁸⁷⁾. Para algunos autores, la AR determina un aumento en el índice de masa corporal (IMC) a través de desbalance de mediadores inflamatorios producidos por el tejido adiposo⁽⁸⁸⁾.

Sedentarismo

Es frecuente; hallado hasta en 70% de LES^(6,69). Se vincula a una disminución de la capacidad aeróbica⁽⁸⁹⁾, disminución de la capacidad de ejercicio y fatiga persistente⁽⁹⁰⁾ en estos pacientes.

Tabaquismo

Se describe como un factor predictor de eventos cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricos futuros en pacientes con LES⁽⁹¹⁾. Se muestra además como factor de riesgo independiente para eventos trombóticos arteriales y venosos⁽⁹²⁾. Se encuentra un incremento en la actividad del LES en pacientes fumadores⁽⁹³⁾, lo que incre-

menta el riesgo AE como luego se detallará. En la AR fue un factor de riesgo independiente que se asoció de forma significativa al desarrollo de lesiones ateroscleróticas^(32,42,94).

Se encontró asociación entre tabaquismo, elevación de marcadores inflamatorios como TNF-alfa⁽⁹⁵⁾, y mayores índices de actividad⁽⁹⁶⁾, lo que eleva el riesgo AE en pacientes con AR. A las ya conocidas complicaciones del tabaquismo, se agrega una disminución de las propiedades antioxidantes del plasma, con mayores niveles de LDLox plasmáticos⁽⁹⁷⁾.

Enfermedad renal

Hasta 9% de LES presentan insuficiencia renal en algunas series⁽⁶⁹⁾, lo que constituye un FRCV independiente. La presencia de proteinuria, que acompaña frecuentemente a la nefropatía lúpica, también aumenta el riesgo de enfermedad AE clínica y subclínica. El síndrome nefrótico se acompaña de hipercolesterolemia y ambiente pro trombótico, lo que contribuye al desarrollo de enfermedad cardiovascular⁽⁶¹⁾. La presencia de enfermedad renal se ha establecido como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de AE en el LES⁽¹⁹⁾.

Menopausia precoz

Descrita hasta en 40% de LES^(69,77), constatándose que la misma se adelanta en 3-4 años promedio si se compara con la población general, lo que elimina el rol protector de los estrógenos frente al desarrollo de AE⁽⁵³⁾. El uso de ciclofosfamida es el principal factor determinante de este fenómeno⁽⁷⁰⁾.

Hiperhomocisteinemia

Presente hasta en 11% de LES⁽⁶⁹⁾, se nomina como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de AE en esta población⁽⁹⁸⁾. En pacientes con AR también se ha encontrado una elevada prevalencia de hiperhomocisteinemia⁽⁹⁹⁾.

Actividad de la EAIS

El rol de la inflamación en el desarrollo y progresión de la lesión AE ha sido demostrado por muchos autores. Múltiples células del sistema inmunitario están presentes tempranamente en las lesiones AE, sus moléculas efectoras aceleran la progresión de las lesiones, y la activación de mecanismos inflamatorios se vincula fuertemente al desarrollo de eventos cardiovasculares^(100,101). El hallazgo de niveles elevados de proteína C reactiva y su correlación con la presencia de AE precoz, tanto en el LES como en la AR^(24,102,103), permite vislumbrar el vínculo existente entre

actividad inflamatoria y AE. En pacientes con LES, la persistencia de actividad basal⁽¹⁶⁾, el padecimiento de larga data y la presencia de un score de daño establecido elevado (traducción de secuelas no reversibles vinculadas a períodos previos de actividad o tratamiento, o ambos, de los mismos) se asociaron a AE precoz. Del mismo modo, el uso de menores dosis de prednisona y la no utilización de azatioprina y ciclofosfamida se vincularon a AE temprana⁽¹⁶⁾. El tratamiento antiinflamatorio e inmunosupresor se correlaciona con una prevalencia disminuida de AE subclínica⁽¹⁰⁴⁾, vinculándose a mejoría significativa de la disfunción endotelial corroborada mediante dilatación mediada por flujo⁽¹⁰⁵⁾. En la AR, la asociación entre duración y actividad de la enfermedad con AE no es tan clara. Mientras algunos autores no encuentran un claro vínculo⁽¹⁰⁶⁾, otros hallan que la duración de la enfermedad, erosiones articulares precoces, presencia de nódulos reumatoideos⁽³⁸⁾ y manifestaciones extrarticulares severas⁽¹⁰⁷⁾, se correlacionan con el desarrollo de AE. Al igual que en el LES, el adecuado tratamiento inmunosupresor de la AR disminuye el desarrollo de lesiones ateromatosas y enfermedad cardiovascular⁽¹⁰⁸⁾.

Corticoterapia

Son conocidos los efectos adversos del tratamiento corticoideo en lo que se refiere a las alteraciones del perfil lipídico, intolerancia a hidratos de carbono, HTA y distribución de la grasa corporal. Múltiples autores han encontrado vinculación entre exposición a los corticoides y desarrollo de enfermedad aterosclerótica clínica y subclínica en LES^(6,7,19). No está claro si es la dosis acumulativa, el tiempo de exposición o altas dosis, lo que genera mayor afección vascular⁽⁵³⁾. Se describe que una dosis mayor o igual a 10 mg/día de prednisona se asocia a cambios desfavorables del perfil lipídico, mientras que dosis menores no generan cambios significativos^(6,109). En sentido contrario, el inadecuado control del estado inflamatorio se constituye en un factor de riesgo⁽¹⁵⁾, con mayor incidencia de lesiones en aquellos pacientes que presentan actividad basal persistente⁽¹⁶⁾, y para ello la corticoterapia se torna frecuentemente necesaria. En la AR el rol de la corticoterapia en el desarrollo de lesiones ateroscleróticas es controvertido. Algunos estudios⁽¹¹⁰⁾ demuestran que es factor de riesgo independiente para ateromatosis carotídea temprana y mayor rigidez arterial, mientras que otros no hallan vínculo entre dosis acumulativas y desarrollo de lesiones vasculares^(17,111).

Anticuerpos antifosfolípido

Es controversial el rol de los mismos en el desarrollo de lesiones ateroscleróticas clínicas o subclínicas. Algunos

investigadores^(23,112,113) encuentran relación entre los mismos y el desarrollo de lesiones AE en el LES, mientras que otros^(18,22) no hallan un vínculo claro entre ambos fenómenos. En la AR algunos estudios encuentran mayor incidencia de AE en los pacientes con altos títulos de anticuerpos anticardiolipina⁽¹¹⁴⁾. En una revisión reciente, Bruce⁽⁵³⁾ concluye al respecto que son necesarios estudios randomizados a largo plazo para determinar la verdadera influencia de los anticuerpos antifosfolípido (APA) en la aterogénesis.

Otros factores de riesgo cardiovascular

La presencia de anticuerpos anticélula endotelial se vincula a AE subclínica en el LES⁽¹¹⁵⁾. Otros hallazgos vinculados al desarrollo de lesiones ateroscleróticas son altos niveles de interleuquina 6 (IL6), elevación de *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1)⁽¹¹⁶⁾ y bajo índice de activación de *transforming growth factor-beta1* (TGF)-beta1⁽¹¹⁷⁾.

Valoración del riesgo cardiovascular, consideraciones clínicas y objetivos terapéuticos

Los scores de riesgo cardiovascular como el de Framingham y el desarrollado en el contexto del estudio PDAY (Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth) para valorar el riesgo en pacientes jóvenes, no se mostraron útiles para predecir riesgo AE en pacientes con LES⁽⁴⁰⁾ y AR⁽¹¹⁸⁾. Desde el punto de vista práctico, debe estimarse un riesgo relativo de eventos cardiovasculares mayor al estimado por estos scores pues no consideran los factores asociados a EAIS. Las manifestaciones clínicas de AE no difieren de las halladas en la población general, excepto por la edad de presentación. Este hecho es importante ya que puede subestimarse la relevancia de algunas manifestaciones, como el angor en la población joven. En pacientes con LES los factores de riesgo más frecuentemente asociados a angor fueron HTA y obesidad⁽¹¹⁹⁾.

En los pacientes con AR se ha encontrado mayor prevalencia de isquemia silente que en la población general⁽¹²⁰⁾, así como mayor frecuencia de muerte súbita⁽¹²¹⁾. Es frecuente que los FRCV no sean adecuadamente reconocidos tanto por el paciente como por el médico y, por tanto, inadecuadamente tratados⁽¹²²⁾. Se recomienda el screening regular de los FRCV en los pacientes con EAIS. Debe incluir interrogatorio en referencia a tabaquismo, medida de presión arterial y peso corporal, perfil lipídico, antecedente familiar de enfermedad cardiovascular temprana y glicemia de ayuno. La dosificación de homocisteína no está indicada de rutina⁽¹²³⁾. La búsqueda de disfunción endotelial por métodos no invasivos es recomenda-

da por muchos expertos, dado que algunos fármacos pueden revertir estas alteraciones⁽¹²⁴⁾. Se recomienda la realización de radiografía de tórax, electrocardiograma (ECG) y ergometría como parte de la valoración cardiovascular; aunque discutida su realización sistemática, algunos expertos preconizan la realización de eco doppler de vasos de cuello para la búsqueda de ateromatosis subclínica⁽¹²⁵⁾. El ecocardiograma no debe ser solicitado de rutina sino ante la sospecha de pericarditis, endocarditis, hallazgos anormales en ECG, HTA pulmonar⁽¹²⁶⁾ o HTA sistémica. Basado en el concepto de que el LES imprime una condición similar a la diabetes en lo que refiere al riesgo cardiovascular y ante la ausencia de guías específicas, muchos expertos^(61,127) sugieren valores objetivo propuestos por la American Diabetes Association⁽¹²⁸⁾ (tabla 3). Los mismos se podrían hacer extensivos a portadores de AR u otras EAIS.

Intervenciones terapéuticas

El control agresivo de los FRCV tradicionales y no tradicionales debe ser uno de los objetivos terapéuticos en los portadores de EAIS. Presentamos a continuación evidencia acerca de las principales medidas no farmacológicas⁽¹²⁸⁾ a considerar (tabla 4), así como los beneficios de los diferentes grupos de fármacos usualmente utilizados.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Bloqueadores de los receptores de AT II

Han demostrado efectividad en revertir alteraciones vinculadas a disfunción endotelial^(129,130). Además de ser reconocidos nefroprotectores y antiproteínúricos en pacientes con enfermedad renal establecida⁽¹³¹⁾, presentan el beneficio adicional de mejorar el perfil lipídico⁽¹³²⁾.

Tabla 3. Valores objetivo

Presión arterial	< 130/80 < 125/75 si hay enfermedad renal
Glicemia de ayuno	< 110 mg/dl
Colesterol LDL	< 100 mg/dl
Triglicéridos	< 150 mg/dl
Colesterol HDL	> 40 mg/dl
Tabaco	Cese del hábito
Peso corporal	< 25 kg/m ²
Ejercicio físico aeróbico	150 minutos/semana (moderado) 90 minutos/semana (vigoroso)

Tabla 4. Medidas no farmacológicas para el control de FRCV

Consejo nutricional	Carbohidratos 40% a 60% del total de calorías Proteínas 20% del total de calorías Si hay enfermedad renal, 0,8 gr/k/día de proteínas Grasas 25% a 35% del total de calorías Grasas saturadas < 7% del total de calorías Minimizar al máximo ingesta de grasas trans Limitar el consumo de alcohol Incentivar ingesta de fibras
Ejercicio físico	30 a 45 minutos de actividad aeróbica moderada, 3-5 veces/semana
Tabaquismo	Abandono Tratamiento farmacológico, para algunos autores sistemático ¹³⁴ , para otros según situación

FRCV: factores de riesgo cardiovascular

Estatinas

Además de su conocido efecto hipolipemiante, se han mostrado eficaces en revertir la disfunción endotelial vía síntesis de óxido nítrico⁽¹³³⁾ y mejorar la vasodilatación dependiente del endotelio; este efecto beneficioso fue independiente de la presencia de otros FRCV⁽¹³⁴⁾. Poseen propiedades inmunomoduladoras y reguladoras de la respuesta inflamatoria⁽¹³⁵⁾, hecho que se traduce en una disminución en los niveles de proteína C reactiva⁽¹³⁶⁾, IL6 y FNT⁽¹³⁷⁾ en quienes la consumen. Los efectos relacionados son consecuencia de la disminución en la producción de citoquinas pro inflamatorias, moléculas de adhesión vascular, reducción en la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad en las células presentadoras de antígeno y reducción de especies reactivas de oxígeno⁽¹³⁸⁾. En referencia al LES, estudios en animales muestran retraso en el establecimiento y progresión de la enfermedad en aquellos tratados con estatinas⁽¹³⁹⁾. También en modelos experimentales se demuestra disminución en los títulos de anti DNA, reducción de hipertrofia glomerular y depósito de inmunocomplejos glomerulares, disminución de proteinuria y valores de urea⁽¹⁴⁰⁾. En estudio con uso de atorvastatina en pacientes con LES también fue observada disminución de actividad de la enfermedad. En pacientes con AR se mostraron beneficiosos en el control de la enfermedad, con reducción de la actividad, disminución de marcadores inflamatorios y mejoría de la disfunción endotelial⁽¹⁴¹⁾. Se ha documentado una disminución del espesor mediointimal arterial en pacientes con AR tratados con estatinas⁽¹⁴²⁾.

La evidencia acerca de los efectos beneficiosos de las estatinas ha llevado a recomendar, por parte de algunos

autores, su uso sistemático en los pacientes con enfermedades autoinmunitarias⁽¹⁴³⁾.

Aspirina

Su uso en LES está recomendado cuando existe enfermedad vascular conocida (infarto agudo de miocardio, angina, stroke), asociación con otro FRCV (HTA, diabetes, dislipemia, tabaquismo) y en los casos en que coexista la presencia de anticuerpos antifosfolípido⁽¹³⁵⁾. Los mismos autores concluyen que su uso debe ser considerado en la mayoría de los pacientes. En aquellos que están tratados con warfarina, la adición de aspirina no genera beneficio adicional⁽¹⁴⁴⁾.

En pacientes con AR tratados con aspirina se observó una disminución significativa de manifestaciones clínicas por AE⁽¹⁴⁵⁾.

Tratamiento inmunosupresor/inmunomodulador

Dado que la actividad de la enfermedad es pro aterosclerótica, es razonable asumir que el adecuado tratamiento inmunosupresor constituye un factor protector. Múltiples estudios avalan esta afirmación^(16,17,37,108,110,111).

Antimaláricos

Disminuyen los niveles de colesterol total, LDL y triglicéridos, elevando los niveles de HDL, tanto en pacientes con LES^(146,147), como AR⁽¹⁴⁸⁾. Muestran capacidad para disminuir la síntesis hepática de colesterol y los niveles de VLDL, con un incremento significativo de la síntesis de HDL⁽¹²⁵⁾. Disminuye la LDL a expensas de un incremento

en la remoción plasmática de la misma⁽¹⁴⁹⁾. La hidroxiclo-roquina presenta propiedades antitrombóticas⁽¹⁵⁰⁾ y antiagregante plaquetaria⁽¹⁵¹⁾, lo que puede generar un beneficio adicional en esta población.

Se ha comunicado la presencia de niveles más bajos de glicemia de ayuno en los pacientes tratados con antimaláricos vinculado a un alargamiento de la vida media del complejo insulina-receptor⁽⁵³⁾. En pacientes con AR el uso de antimaláricos se asoció a menor riesgo de desarrollar diabetes mellitus⁽¹⁵²⁾. La no utilización de antimaláricos se asoció a incremento de enfermedad vascular subclínica demostrada⁽¹⁵³⁾, y se constituyó en un factor predictor de enfermedad coronaria y mortalidad cardiovascular en pacientes con LES⁽¹⁰⁾.

Metotrexate y otras drogas modificadoras de la artritis reumatoide

El tratamiento de la AR con metotrexate (MTX) se vinculó a descenso del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular⁽¹⁵⁴⁾, disminución del espesor mediointimal carotídeo⁽¹⁵⁵⁾ y descenso de la mortalidad por causa cardiovascular⁽¹⁵⁶⁾. La ausencia de tratamiento con drogas modificadoras de la AR (DMAR) o corticoides se asoció a alteraciones desfavorables del perfil lipídico⁽¹⁵⁷⁾ y aumento de resistencia a la insulina⁽¹⁵⁸⁾ en esta población. En dosis más altas el MTX puede causar hiperhomocistei-

nemia, prevenible mediante el uso de ácido fólico.

Otros inmunosupresores

Los fármacos anti TNF utilizados en la AR han mostrado disminuir la disfunción endotelial⁽¹⁵⁹⁾ y la progresión de AE subclínica⁽¹⁶⁰⁾ en esta población. De forma adicional determinan elevación en los niveles de HDL⁽¹⁶¹⁾ y disminuyen la resistencia a la insulina⁽¹⁶²⁾.

En la tabla 5 se resumen las principales estrategias dirigidas al control de los FRCV para pacientes con EAIS de acuerdo con evidencia encontrada en la literatura médica.


Summary


Patients with systemic autoimmune diseases have an increased risk to develop atherosclerosis. This is due to the presence of traditional cardiovascular risk factors – dyslipidemia, high blood pressure, diabetes, smoking, obesity, sedentary lifestyle– and non-traditional ones –the disease itself, hyperhomocysteinemia, corticotherapy–, which rise in a number of ways. Absolute cardiovascular risk scores were not useful to predict cardiovascular disease in this population since by considering just the traditional cardiovascular risk factors futures events are being underestimated. Systematic screening of cardiovascular risk

Tabla 5. Estrategias dirigidas al control de los factores de riesgo cardiovasculares

	Consejo nutricional	Ejercicio físico	Tratamiento farmacológico	Estatinas	IECA/AT II	AAS	Antimaláricos	Fármacos inmunosupresores
Sobrepeso/obesidad			*					
Dislipemia							**	
Hipertensión arterial								
Diabetes/intolerancia a hidratos de carbono			*	*	*			
Sedentarismo								
Tabaquismo			*					
Enfermedad renal								
Hiperhomocisteinemia								
Actividad de la EAIS							**	
APA							**	

AAS: ácido acetilsalicílico; EAIS: enfermedades autoinmunitarias sistémicas; APA: anticuerpos antifosfolípido; IECA: inhibidor de la enzima convertora de angiotensina; AT II: bloqueador de receptor de angiotensina. * casos seleccionados ** LES

Nivel de evidencia elevado 

Nivel de evidencia moderado/bajo 

factors and looking for subclinical atherosclerosis must be a part of the follow-up routine for this population. Upon absence of specific guidelines and understanding systematic autoimmune diseases is a cardiovascular risk factor similar to diabetes mellitus, therapeutic objectives adopted are similar to those used for the latter. Aggressive pharmacological and non-pharmacological control of cardiovascular risk factors is the only way to reduce and is one of the leading causes of death in carriers of systemic autoimmune diseases.

Résumé

Les patients ayant des maladies auto-immunes systémiques (MAIS) risquent de subir athérosclérose (AS). Cela est dû aux facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV) traditionnels –dyslipémie, hypertension artérielle, diabète, tabagisme, obésité, sédentarisme– et pas traditionnels –activité de la maladie, hyperhomocystéinémie, corticothérapie– qui y sont exacerbés pour de différentes voies. Les scores de risque cardiovasculaire absolu se sont avérés inutiles pour prédire des troubles cardiovasculaires chez ces patients, puisque ne tenant compte que des FRCV traditionnels, le risque de futurs événements est sous-estimé. Les données cliniques ont des caractéristiques différentielles qui doivent être considérées dans la pratique clinique. Le screening systématique des FRCV ainsi que la recherche d'athérosclérose subclinique doivent faire partie du suivi de routine de cette population. N'ayant pas de guides spécifiques et sachant que les MAIS comportent un risque cardiovasculaire (CV) comparable à celui du diabète mellitus, les objectifs thérapeutiques se rapprochent de ceux proposés pour cette maladie-là. Le contrôle agressif des FRCV avec des mesures pharmacologiques et pas pharmacologiques devient la seule voie pouvant réduire une des principales causes de mort chez les porteurs de MAIS.

Resumo

Os pacientes com enfermidades auto-ímmunes sistémicas (EAIS) têm um risco maior de apresentar aterosclerose (AE). Isto se deve a presença de fatores de risco cardiovascular (FRCV) tradicionais –dislipemia, hipertensão arterial, diabete, tabagismo, obesidade, sedentarismo– e não tradicionais –atividade da doença, hiperhomocisteinemia, corticoterapia– que por diferentes causas estão aumentados. Os indicadores de risco cardiovascular absoluto não foram úteis para fazer a predição de doença cardiovascular nesta população, pois considerando somente os FRCV tradicionais subestimam o risco de futuros eventos. As manifestações clínicas têm características diferenciadas que devem ser consideradas para não serem subestima-

das na prática clínica. A triagem sistemática dos FRCV e a busca de aterosclerose sub-clínica devem ser parte da rotina de seguimento desta população. Considerando a falta de pautas específicas e considerando que as EAIS apresentam um risco cardiovascular (CV) similar à diabetes mellitus, os objetivos terapêuticos são semelhantes aos propostos para esta patologia. O controle agressivo dos FRCV com medidas farmacológicas y não farmacológicas é o único caminho capaz de reduzir uma das principais causas de morte em portadores de EAIS.

Bibliografía

1. Sari I, Okan T, Akar S, Cece H, Altay C, Secil M, et al. Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(3): 283-6.
2. Keser G, Aksu K, Tamsel S, Ozmen M, Kitapcioglu G, Kabaroglu C, et al. Increased thickness of the carotid artery intima-media assessed by ultrasonography in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(4 Suppl 38): S71-6.
3. Seyahi E, Ugurlu S, Cumali R, Balci H, Seyahi N, Yurdakul S, et al. Atherosclerosis in Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(9): 1202-7.
4. Vaudo G, Bocci EB, Shoenfeld Y, Schillaci G, Wu R, Del Papa N, et al. Precocious intima-media thickening in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2005; 52(12): 3890-7.
5. Kimhi O, Caspi D, Bornstein NM, Maharshak N, Gur A, Arbel Y, et al. Prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36(4):203-9.
6. 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(5): 291-302.
7. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Janse-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(5): 408-15.
8. 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(10): 2331-7.
9. Korkmaz C, Cansu DU, Kasifoglu T. Myocardial infarction in young patients (< or =35 years of age) with systemic lupus erythematosus: a case report and clinical analysis of the literature. *Lupus* 2007; 16(4): 289-97.
10. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Hallett DC. Natural history of hypercholesterolemia in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999; 26(10): 2137-43.
11. Fischer LM, Schlienger RG, Matter C, Jick H, Meier CR. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 93(2): 198-200.
12. Freire BF, da Silva RC, Fabro AT, dos Santos DC. Is systemic lupus erythematosus a new risk factor for atherosclerosis? *Arq Bras Cardiol* 2006; 87(3): 300-6.
13. Kumeda Y, Inaba M, Goto H, Nagata M, Henmi Y, Furumitsu Y, et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46(6): 1489-97.
14. Park YB, Ahn CW, Choi HK, Lee SH, In BH, Lee HC, et

- al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis Rheum* 2002; 46(7): 1714-9.
15. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349(25): 2399-406.
 16. Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, Gambari PF, Puato M, Ghirardello A, et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(11): 1071-7.
 17. González-Juanatey C, Llorca J, Testa A, Revuelta J, García-Porrúa C, González-Gay MA. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82(6): 407-13.
 18. Ahmad Y, Bodill H, Shelmerdine J. Antiphospholipid antibodies (APLA) contribute to atherogenesis in SLE. *Arthritis Rheum* 2004; 50(Suppl 1): S191.
 19. 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(1): 151-9.
 20. Cuomo G, Di Micco P, Niglio A, La Montagna G, Valentini G. Atherosclerosis and rheumatoid arthritis: relationships between intima-media thickness of the common carotid arteries and disease activity and disability. *Reumatismo* 2004; 56(4): 242-6.
 21. Il'ina AE, Kliukvina NG, Aleksandrova EN, Popkova TV, Novikov AA, Mach ES, et al. Atherosclerotic lesion of the vessels in systemic lupus erythematosus in males: relations with concentration of C-reactive protein. *Ter Arkh* 2005; 77(6): 61-5.
 22. Souza AW, Hatta 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(3): 137-42.
 23. Jiménez S, García-Criado MA, Tássies D, Reverter JC, Cervera R, Gilabert MR, et al. Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(6): 756-61.
 24. Roman MJ, Devereux RB, Schwartz JE, Lockshin MD, Paget SA, Davis A, et al. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases. *Hypertension* 2005; 46(1): 194-9.
 25. del Rincón I, Freeman GL, Haas RW, O'Leary DH, Escalante A. Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis. *Arthritis Rheum* 2005; 52(11): 3413-23.
 26. Maksimowicz-McKinnon K, Magder LS, Petri M. Predictors of carotid atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006; 33(12): 2458-63.
 27. Roman MJ, Moeller E, Davis A, Paget SA, Crow MK, Lockshin MD, et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2006; 144(4): 249-56.
 28. Bhatt SP, Handa R, Gulati GS, Sharma S, Pandey RM, Aggarwal P, et al. Atherosclerosis in Asian Indians with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2006; 35(2): 128-32.
 29. Grover S, Sinha RP, Singh U, Tewari S, Aggarwal A, Misra R. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis in India. *J Rheumatol* 2006; 33(2): 244-7.
 30. Ahmad Y, Shelmerdine J, Bodill H, Lunt M, Patrick MG, Teh LS, et al. Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus (SLE): the relative contribution of classic risk factors and the lupus phenotype. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(6): 983-8.
 31. Popkova TV, Khelkovskaia AN, Mach ES, Aleksandrova EN, Novikov AA, Novikova DS, et al. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis. *Ter Arkh* 2007; 79(5): 9-14.
 32. Carotti M, Salaffi F, Mangiacotti M, Cerioni A, Giuseppetti GM, Grassi W. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: the role of high-resolution B mode ultrasound in the measurement of the arterial intima-media thickness. *Reumatismo* 2007; 59(1): 38-49.
 33. Dessein PH, Norton GR, Woodiwiss AJ, Joffe BI, Wolfe F. Influence of nonclassical cardiovascular risk factors on the accuracy of predicting subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34(5): 943-51.
 34. Bruce IN, Burns RJ, Gladman DD, Urowitz MB. Single photon emission computed tomography dual isotope myocardial perfusion imaging in women with systemic lupus erythematosus. I. Prevalence and distribution of abnormalities. *J Rheumatol* 2000; 27(10): 2372-7.
 35. Sella EM, Sato EI, Leite WA, Oliveira Filho JA, Barbieri A. Myocardial perfusion scintigraphy and coronary disease risk factors in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(11): 1066-70.
 36. Espinola Zavaleta N, Alexánder E, Soto ME, Flores M, Amigo MC. Analysis of the usefulness of contrast echocardiography and nuclear medicine in cardiovascular affection due to autoimmune diseases. *Arch Cardiol Mex* 2005; 75(1): 42-8.
 37. Manger K, Kusus M, Forster C, Ropers D, Daniel WG, Kalden JR, et al. Factors associated with coronary artery calcification in young female patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(9): 846-50.
 38. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S, et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349(25): 2407-15.
 39. Chung CP, Oeser A, Raggi P, Gebretsadik T, Shintani AK, Sokka T, et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum* 2005; 52(10): 3045-53.
 40. Chung CP, Oeser A, Avalos I, Raggi P, Stein CM. Cardiovascular risk scores and the presence of subclinical coronary artery atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; 15(9): 562-9.
 41. Theodoridou A, Bento L, D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Prevalence and associations of an abnormal ankle-brachial index in systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(12): 1199-203.
 42. Alkaabi JK, Ho M, Levison R, Pullar T, Belch JJ. Rheumatoid arthritis and macrovascular disease. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42(2): 292-7.
 43. Tso TK, Huang WN, Huang HY, Chang CK. Association of brachial-ankle pulse wave velocity with cardiovascular risk factors in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005; 14(11): 878-83.
 44. El-Magadmi M, Bodill H, Ahmad Y, Durrington PN, Mackness M, Walker M, et al. Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. *Circulation* 2004; 110(4): 399-404.
 45. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, Allegrucci R, Giordano A, Siepi D, et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(1): 31-5.
 46. Tani C, Mosca M, d'Ascanio A, Versari D, Virdis A,

- Ghiadoni L, et al.** Chronic inflammation and endothelial dysfunction: analysis of a cohort of patients with SLE and UCTD. *Reumatismo* 2006; 58(3): 212-8.
47. **Wright SA, O'Prey FM, Rea DJ, Plumb RD, Gamble AJ, Leahey WJ, et al.** Microcirculatory hemodynamics and endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(10): 2281-7.
 48. **Kiss E, Soltesz P, Der H, Kocsis Z, Tarr T, Bhattoa H, et al.** Reduced flow-mediated vasodilation as a marker for cardiovascular complications in lupus patients. *J Autoimmun* 2006; 27(4): 211-7.
 49. **Piper MK, Raza K, Nuttall SL, Stevens R, Toescu V, Heaton S, et al.** Impaired endothelial function in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16(2): 84-8.
 50. **Hirata K, Kadirvelu A, Kinjo M, Sciacca R, Sugioka K, Otsuka R, et al.** Altered coronary vasomotor function in young patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 56(6): 1904-9.
 51. **Brodzski J, Bengtsson C, Länne T, Nived O, Sturfelt G, Marsál K.** Abnormal mechanical properties of larger arteries in postmenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13(12): 917-23.
 52. **Abu-Shakra M, Polychuck I, Szendro G, Bolotin A, Jonathan BS, Flusser D, et al.** Duplex study of the carotid and femoral arteries of patients with rheumatoid arthritis: a controlled study. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35(1): 18-23.
 53. **Bruce I.** 'Not only... but also': factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(12): 1492-1502.
 54. **van Halm VP, Nielen MM, Nurmohamed MT, van Schaardenburg D, Reesink HW, Voskuyl AE, et al.** Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(2): 184-8.
 55. **Borba EF, Bonfá E.** Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies. *Lupus* 1997; 6(6): 533-9.
 56. **Borba EF, Santos RD, Bonfá E, Vinagre CG, Pileggi FJ, Cossermelli W, et al.** Lipoprotein(a) levels in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994; 21(2): 220-3.
 57. **Tisseverasinghe A, Lim S, Greenwood C, Urowitz M, Gladman D, Fortin PR.** Association between serum total cholesterol level and renal outcome in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54(7): 2211-9.
 58. **Isik A, Koca SS, Ustundag B, Celik H, Yildirim A.** Paraoxonase and arylesterase levels in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26(3): 342-8.
 59. **McMahon M, Grossman J, FitzGerald J, Dahlin-Lee E, Wallace DJ, Thong BY, et al.** Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54(8): 2541-9.
 60. **López LR, Salazar-Paramo M, Palafox-Sánchez C, Hurley BL, Matsuura E, García-De La Torre.** Oxidized low-density lipoprotein and beta2-glycoprotein I in patients with systemic lupus erythematosus and increased carotid intima-media thickness: implications in autoimmune-mediated atherosclerosis. *Lupus* 2006; 15(2): 80-6.
 61. **Lourida ES, Georgiadis AN, Papavasiliou EC, Papathanasiou AI, Drosos AA, Tselepis AD.** Patients with early rheumatoid arthritis exhibit elevated autoantibody titers against mildly oxidized low-density lipoprotein and exhibit decreased activity of the lipoprotein-associated phospholipase A2. *Arthritis Res Ther* 2007; 9(1): R19.
 62. **Wada Y, Kuroda T, Murasawa A, Tanabe N, Nakano M, Gejyo F.** Autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein (LDL) and carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(4): 482-6.
 63. **Reichlin M, Fesmire J, Quintero-Del-Rio AI, Wolfson-Reichlin M.** Autoantibodies to lipoprotein lipase and dyslipidemia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002; 46(11): 2957-63.
 64. **de Carvalho JF, Borba EF, Viana VS, Bueno C, Leon EP, Bonfá E.** Anti-lipoprotein lipase antibodies: a new player in the complex atherosclerotic process in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum* 2004; 50(11): 3610-5.
 65. **Leong KH, Koh ET, Feng PH, Boey ML.** Lipid profiles in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994; 21(7): 1264-7.
 66. **Prokopowitsch AS, Diógenes AHM, Borges CT, Torigoe DY, Kochen J, Laurindo IMM.** Leflunomide induces progressive increase in rheumatoid arthritis lipid profile. *Arthritis Rheum* 2002; 46: S164.
 67. **Nuttall SL, Heaton S, Piper MK, Martin U, Gordon C.** Cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus—evidence of increased oxidative stress and dyslipidaemia. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42(6): 758-62.
 68. **Schoenfeld Y, Krause I, Krause I, Khamashta M, Hughes G.** The Sixth International Lupus Conference, Barcelona 24-28 March 2001. *Lupus* 2001; 10(8): 580-7.
 69. **Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibañez D, Steiner G.** Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum* 2003; 48(11): 3159-67.
 70. **Telles R Weiss, Lanna C Costa Duarte, Ferreira GA, de Carvalho MA Parreiras, Ribeiro AL.** Frequência de doença cardiovascular aterosclerótica e de seus fatores de risco em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol* 2007; 47(3): 165-73.
 71. **Pieretti J, Roman MJ, Devereux RB, Lockshin MD, Crow MK, Paget SA, et al.** Systemic lupus erythematosus predicts increased left ventricular mass. *Circulation* 2007; 116(4): 419-26.
 72. **Chaiamnuay S, Bertoli AM, Roseman JM, McGwin G, Apte M, Durán S, et al.** African-American and Hispanic ethnicities, renal involvement and obesity predispose to hypertension in systemic lupus erythematosus: results from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINAXLV). *Ann Rheum Dis* 2007; 66(5): 618-22.
 73. **Wolfe F, Michaud K, Gefeller O, Choi HK.** Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48(6): 1530-42.
 74. **Cisternas M, Gutiérrez MA, Klaassen J, Acosta AM, Jacobelli S.** Cardiovascular risk factors in Chilean patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29(8): 1619-22.
 75. **Pope JE, Anderson JJ, Felson DT.** A meta-analysis of the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153(4): 477-84.
 76. **El-Magadmi M, Ahmad Y, Turkie W, Yates AP, Sheikh N, Berstein RM, et al.** Hyperinsulinemia, insulin resistance, and circulating oxidized low density lipoprotein in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006; 33(1): 50-6.
 77. **Chung CP, Avalos I, Oeser A, Gebretsadik T, Shintani 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(2): 208-14.
 78. **Escárcega RO, García-Carrasco M, Fuentes-Alexandro S, Jara LJ, Rojas-Rodríguez J, Escobar-Linares, LE, et al.** Insulin resistance, chronic inflammatory state and the

- link with systemic lupus erythematosus-related coronary disease. *Autoimmun Rev* 2006; 6(1): 48-53.
79. **Rosenstein ED, Advani S, Reitz RE, Kramer N.** The prevalence of insulin receptor antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and related conditions. *J Clin Rheumatol* 2001; 7(6): 371-3.
 80. **del Rincón ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A.** High incidence of cardiovascular events in rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001; 44(12): 2737-45.
 81. **Dessein PH, Tobias M, Veller MG.** Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33(12): 2425-32.
 82. **La Montagna G, Cacciapuoti F, Buono R, Manzella D, Mennillo GA, Arciello A, et al.** Insulin resistance is an independent risk factor for atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4(2): 130-5.
 83. **Dessein PH, Joffe BI.** Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54(9): 2765-75.
 84. **Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE, Christian BF, Veller M.** Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31(5): 867-74.
 85. **Paolisso G, Valentini G, Giugliano D, Marrazzo G, Tirri R, Gallo M, et al.** Evidence for peripheral impaired glucose handling in patients with connective tissue disease. *Metabolism* 1991; 40(9): 902-7.
 86. **Oeser A, Chung CP, Asanuma Y, Avalos I, Stein CM.** Obesity is an independent contributor to functional capacity and inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 52(11): 3651-9.
 87. **Inaba M, Tanaka K, Goto H, Sakai S, Yamada S, Naka H, et al.** *J Rheumatol* 2007; 34(2): 290-5.
 88. **Bartfai T, Waalen J, Buxbaum JN.** Adipose tissue as a modulator of clinical inflammation: does obesity reduce the prevalence of rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 2007; 34(3): 488-92.
 89. **Keyser RE, Rus V, Cade WT, Kalappa N, Flores RH, Handwerker BS.** Evidence for aerobic insufficiency in women with systemic Lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003; 49(1): 16-22.
 90. **Tench C, Bentley D, Vleck V, McCurdie I, White P, D' Cruz D.** Aerobic fitness, fatigue, and physical disability in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29(3): 474-81.
 91. **Tolozza 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(12): 3947-57.
 92. **Ho KT, Ahn CW, Alarcón GS, Baethge BA, Tan FK, Roseman J, et al.** Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort (LUMINA): XXVIII. Factors predictive of thrombotic events. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(10): 1303-7.
 93. **Ghaussy NO, Sibbitt W Jr, Bankhurst AD, Qualls CR.** Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003; 30(6): 1215-21.
 94. **Gerli R, Sherer Y, Vaudó G, Schillaci G, Gilburd B, Giordano A, et al.** Early atherosclerosis in rheumatoid arthritis: effects of smoking on thickness of the carotid artery intima media. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1051: 281-90.
 95. **Glossop JR, Dawes PT, Matthey DL.** Association between cigarette smoking and release of tumour necrosis factor alpha and its soluble receptors by peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(10): 1223-9.
 96. **Papadopoulos NG, Alamanos Y, Voulgari PV, Epagelis EK, Tsifetaki N, Drosos AA.** Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients? *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(6): 861-6.
 97. **Banerjee KK, Marimuthu P, Sarkar A, Chaudhuri RN.** Influence of cigarette smoking on Vitamin C, glutathione and lipid peroxidation status. *Indian J Public Health* 1998; 42(1): 20-3.
 98. **Von Feldt JM, Scalzi LV, Cucchiara AJ, Morthala S, Kealey C, Flagg SD, et al.** Homocysteine levels and disease duration independently correlate with coronary artery calcification in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54(7): 2220-7.
 99. **López-Olivo MA, González-López L, García-González A, Villa-Manzano AI, Cota-Sánchez AR, Salazar-Paramo M, et al.** Factors associated with hyperhomocysteinaemia in Mexican patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2006; 35(2): 112-6.
 100. **Hansson GK.** Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352(16): 1685-95.
 101. **Janeway CA Jr, Medzhitov R.** Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 197-216.
 102. **González-Gay MA, González-Juanatey C, Piñeiro A, García-Porrúa C, Testa A, Llorca J.** High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32(7): 1219-23.
 103. **del Rincón I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, O'Leary DH, Escalante A.** Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum* 2003; 48(7): 1833-40.
 104. **Tani C, Mosca M, d'Ascanio A, Versari D, Virdis A, Ghiadoni L, et al.** Chronic inflammation and endothelial dysfunction: analysis of a cohort of patients with SLE and UCTD. *Reumatismo* 2006; 58(3): 212-8.
 105. **Ferreira GA, Navarro TP, Telles RW, Carvalho MAP, Sato EI.** A terapia immunosupressiva é associada com a melhor função endotelial em pacientes de SLE. Uma comunicação pessoal. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Divisão do Reumatologia, 2007.
 106. **Popkova TV, Khelkovskaia AN, Mach ES, Aleksandrova EN, Novikov AA, Novikova DS, et al.** Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis. *Op. cit. ref. 31.*
 107. **Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, Matteson EL.** Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(1): 70-5.
 108. **van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW, Dijkman BA, Voskuyl AE.** Disease modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(5): R151.
 109. **MacGregor AJ, Dhillon VB, Binder A, Forte CA, Knight BC, Betteridge DJ, et al.** Fasting lipids and anticardiolipin antibodies as risk factors for vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992; 51(2): 152-5.
 110. **del Rincón I, O'Leary DH, Haas RW, Escalante A.** Effect of glucocorticoids on the arteries in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50(12): 3813-22.
 111. **Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al.** Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107(9): 1303-7
 112. **Ahmad Y, Bodill H, Shelmerdine J.** Antiphospholipid

- antibodies (APLA) contribute to atherogenesis in SLE. *Op. cit.* ref. 18.
113. **Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimbürger M, Silveira A, Hamsten A, defaire U, et al.** Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation* 2001; 104(16): 1887-93.
 114. **Sherer Y, Gerli R, Gilburd B, Bartoloni Bocci E, Vaudo G, Mannarino E, et al.** Thickened carotid artery intima-media in rheumatoid arthritis is associated with elevated anti-cardiolipin antibodies. *Lupus* 2007; 16(4): 259-64.
 115. **Fischer K, Brzosko M, Walecka A, Ostanek L, Sawicki M.** Antiendothelial cell antibodies as a risk factor of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Ann Acad Med Stetin* 2006; 52 (Suppl 2): 95-9.
 116. **Asanuma Y, Chung CP, Oeser A, Shintani A, Stanley E, Raggi P, Stein CM.** Increased concentration of proatherogenic inflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus: relationship to cardiovascular risk factors. *J Rheumatol* 2006; 33(3): 539-45.
 117. **Jackson M, Ahmad Y, Bruce IN, Coupes B, Brencley PE.** Activation of transforming growth factor-beta1 and early atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(3): R81.
 118. **Chung CP, Oeser A, Avalos I, Gebretsadik T, Shintani A, Raggi P, et al.** Utility of the Framingham risk score to predict the presence of coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(6): R186.
 119. **Sella EMC, Sato EI.** Avaliação de fatores de risco coronário e dor torácica em lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol* 2002; 42(3): 160-8.
 120. **Banks M, Pace A, Kitas G.** Acute coronary syndromes present atypically and recur more frequently in rheumatoid arthritis than matched controls. *Arthritis Rheum* 2001; 44: S53.
 121. **Maradit-Kremers H, Crownson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al.** Increased unrecognized coronary heart disease and sudden death in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005; 52(2): 402-11.
 122. **Costenbader KH, Wright E, Liang MH, Karlson EW.** Cardiac risk factor awareness and management in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; 51(6): 983-8.
 123. **Haq I, Isenberg D.** How does one assess and monitor patients with systemic lupus erythematosus in daily clinical practice? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 16(2): 181-94.
 124. **Nikpour M, Urowitz M, Gladman D.** Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31(2): 329-54.
 125. **Wallace DJ.** What's New in the management of lupus since 2000? *J Clin Rheumatol* 2006; 12(6): 307-13.
 126. **Rahman A, Bessant R, Isenberg DA.** What do lupus specialists believe about managing conventional cardiovascular risk factors in patients with systemic lupus erythematosus? *Lupus* 2006; 15(10): 697-9.
 127. **Wajed J, Ahmad Y, Durrington PN, Bruce IN.** Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus—proposed guidelines for risk factor management. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(1): 7-12.
 128. **American Diabetes Association.** Standards of medical care in diabetes—2006. *Diabetes Care* 2006; 29 (Suppl 1): S4-42.
 129. **Mancini GB.** Role of angiotensin-converting enzyme inhibition in reversal of endothelial dysfunction in coronary artery disease. *Am J Med* 1998; 105(1A): 40S-47S.
 130. **Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R.** Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(3): 505-10.
 131. **Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, et al.** Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease a meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135(2): 73-87.
 132. **Ruggenti P, Mise N, Pisoni R, Arnoldi F, Pezzotta A, Perna A, et al.** Diverse effects of increasing lisinopril doses on lipid abnormalities in chronic nephropathies. *Circulation* 2003; 107(4): 586-92.
 133. **Tsiara S, Elisaf M, Mikhailidis DP.** Early vascular benefits of statin therapy. *Curr Med Res Opin* 2003; 19(6): 540-56.
 134. **Ferreira GA, Navarro TP, Telles R, Andrade LE, Sato EI.** Atorvastatin therapy improves endothelial-dependent vasodilatation in patients with lupus erythematosus: an 8 weeks controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(10): 1560-5.
 135. **Jury EC, Ehrenstein MR.** Statins: immunomodulators for autoimmune rheumatic disease? *Lupus* 2005; 14(3): 192-6.
 136. **Bruce IN.** Cardiovascular disease in lupus patients: should all patients be treated with statins and aspirin? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19(5): 823-38.
 137. **Sparrow CP, Burton C, Hernández M, Mundt S, Hassing H, Patel S, et al.** Simvastatin has antiinflammatory and antiatherosclerotic activities independent of plasma cholesterol lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(1): 115-21.
 138. **Schönbeck U, Libby P.** Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductase inhibitors: statins as anti-inflammatory agents? *Circulation* 2004; 109(21 Suppl. 1): II18-26.
 139. **Lawman S, Mauri C, Jury EC, Cook HT, Ehrenstein MR.** Atorvastatin inhibits autoreactive B cell activation and delays lupus development in NZB/WF1 mice. *J Immunol* 2004; 173(12): 7641-6.
 140. **Jury EC, Ehrenstein MR.** Statins: immunomodulators for autoimmune rheumatic disease? *Lupus* 2005; 14(3): 192-6.
 141. **Mäki-Petäjä KM, Booth AD, Hall FC, Wallace SM, Brown J, McEniery CM, et al.** Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(9): 852-8.
 142. **Van Doornum S, McColl G, Wicks IP.** Atorvastatin reduces arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(12): 1571-5.
 143. **McCarey DW, McInnes LB, Madhok R, Hampson R, Scherbakov O, Ford I, et al.** Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 363(9426): 2015-21.
 144. **Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR.** The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332(15): 993-7.
 145. **Sloop GD.** Decreased prevalence of symptomatic atherosclerosis in arthritis patients on long-term aspirin therapy. *Angiology* 1998; 49(10): 827-32.
 146. **Borba EF, Bonfá E.** Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatol* 2001; 28(4): 780-5.
 147. **Tam LS, Gladman DD, Hallett DC, Rahman P, Urowitz MB.** Effect of antimalarial agents on the fasting lipid profile in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000; 27(9): 2142-5.
 148. **Wallace DJ, Metzger AL, Stecher VJ, Turnbull BA, Kern PA.** Cholesterol-lowering effect of hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease: reversal of deleterious effects of steroids on lipids. *Am J Med* 1990; 89(3): 322-6.

149. **Sachet JC, Borbá EF, Bonfá E, Vinagre CG, Silva VM, Maranhão RC.** Chloroquine increases low-density lipoprotein removal from plasma in systemic lupus patients. *Lupus* 2007; 16(4): 273-8.
150. **Johansson E, Forsberg K, Johnsson H.** Clinical and experimental evaluation of the thromboprophylactic effect of hydroxychloroquine sulfate after total hip replacement. *Haemostasis* 1981; 10(2): 89-96.
151. **Prowse C, Pepper D, Dawes J.** Prevention of the platelet alphagranule release reaction by membrane-active drugs. *Thromb Res* 1982; 25(3): 219-27.
152. **Wasko MC, Hubert HB, Lingala VB, Elliott JR, Luggen ME, Fries JF, et al.** Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA* 2007; 298(2): 187-93.
153. **Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald S, Tracy R, Kuller L, Manzi S.** Vascular stiffness with systemic lupus erythematosus. *Hypertension* 2001; 37(4): 1075-82.
154. **van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW, Dijkmans BA, Voskuyl AE.** Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Op. cit. ref. 108.*
155. **Wållberg-Jonsson S, Ohman M, Rantapää-Dahlqvist S.** Which factors are related to the presence of atherosclerosis in rheumatoid arthritis? *Scand J Rheumatol* 2004; 33(6): 373-9.
156. **Pham T, Gossec L, Constantin A, Pavy S, Bruckert E, Cantagrel A, et al.** Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2006; 73(4): 379-87.
157. **Choi HK, Seeger JD.** Lipid profiles among US elderly with untreated rheumatoid arthritis—the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Rheumatol* 2005; 32(12): 2311-6.
158. **Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE.** Effects of disease modifying agents and dietary intervention on insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis: a pilot study. *Arthritis Res* 2002; 4(6): R12.
159. **Cardillo C, Schinzari F, Mores N, Mettimano M, Melina D, Zoli A, et al.** Intravascular tumor necrosis factor alpha blockade reverses endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80(3): 275-81.
160. **González-Juanatey C, Llorca J, García-Porrúa C, Martín J, González-Gay MA.** Effect of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on the progression of subclinical atherosclerosis in severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 55(1): 150-3.
161. **Spanakis E, Sidiropoulos P, Papadakis J, Ganotakis E, Katsikas G, Karvounaris S, et al.** Modest but sustained increase of serum high density lipoprotein cholesterol levels in patients with inflammatory arthritides treated with infliximab. *J Rheumatol* 2006; 33(12): 2440-6.
162. **González-Gay MA, De Matias JM, González-Juanatey C, García-Porrúa C, Sánchez-Andrade A, Martín J, et al.** Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(1): 83-6.