

ATEROSKLERÓZA U REVMATICKÝCH ONEMOCNĚNÍ

MUDr. Šárka Forejtová

Revmatologický ústav, Praha

Chronická zánětlivá revmatická onemocnění jsou provázána zvýšeným výskytem morbidity a mortality z kardiovaskulárních příčin. Onemocnění jsou asociována jednak s výskytem extraartikulárních manifestací jednotlivých revmatických chorob, jednak s vývojem předčasně akcelerované aterosklerózy. Akcelerace vývoje aterosklerózy u revmatiků vzniká důsledkem vlivu jak tradičních rizikových faktorů, tak i podávané medikace, především kortikoidů, a dále působením samotného zánětlivého procesu. Bylo zjištěno, že některé léky podávané za účelem snížení aktivity revmatického onemocnění (metotrexát, anti TNF α) současně snižují výskyt kardiovaskulárních příhod u léčených pacientů. Článek podává přehled o kardiovaskulárním riziku jednotlivých revmatických onemocnění i o vlivu podávané terapie.

Klíčová slova: ateroskleróza, zánětlivá revmatická onemocnění, kardiovaskulární příhoda, anti TNF α .

Med. Pro Praxi 2007; 4(12): 501–505

Úvod

Zánětlivá revmatická onemocnění jsou poměrně často se vyskytující chorobné jednotky, kde dominujícím projevem bývá postižení kloubů nebo páteře. Tato onemocnění jsou však asociována i s výskytem kardiovaskulárních projevů, a to jednak v podobě „extraartikulárních“ manifestací revmatických chorob, kdy pro různá onemocnění jsou typické jednotlivé kardiovaskulární komplikace, jednak v souvislosti s vývojem předčasně akcelerované aterosklerózy. Ta má za následek vyšší výskyt morbidity i mortality u revmatických pacientů. Potenciace rychlejšího vývoje aterosklerózy u revmatiků vzniká důsledkem vlivu jak tradičních rizikových faktorů, tak i podávané medikace, především glukokortikoidů, a dále působením samotného zánětlivého procesu. Rvmatická onemocnění, jako například revmatoidní artritida (RA), systémový lupus erythematoses (SLE), Sjögrenův syndrom (SS), spondylartritida a systémová sklerodermie (SSc), se tak sama o sobě stávají novými nezávislými rizikovými faktory pro rozvoj aterosklerotických změn (9, 17). Kardiovaskulární (KV) postižení má však často u revmatických pacientů asymptomatický průběh a k jeho identifikaci mnohdy dochází až při autopsiích (8). Ošetřující revmatolog i praktický lékař by tak měli na možné KV komplikace u revmatických pacientů myslet a aktivně po nich pátrat. Po zjištění jejich vývoje je pak nutná další mezioborová spolupráce.

Ateroskleróza a zánět

Ateroskleróza (AS) je onemocnění multifaktoriální etiologie, přičemž v posledních letech je stále více jasné, že v její patogenetice hraje důležitou úlohu imunitně zprostředkovaný zánět cévních stěn. Tuto teorii podporuje přítomnost makrofágů, aktivovaných lymfocytů a dalších zánětlivých komponent v aterosklerotických plátech. Víme také, že zánětlivý proces, ať je již infekčního, autoimunitního nebo jiného

původu, současně rozličnými mechanismy urychluje rozvoj aterosklerózy (1, 3) (obrázek 1).

Patogenetický mechanismus vzniku předčasných aterosklerotických změn

V patogenetice aterosklerózy hrají důležitou úlohu jak buněčné, tak humorální komponenty zánětlivého procesu. Svědčí o tom migrace a aktivace makrofágů a T lymfocytů, které pak v místě AS plátů produkují zánětlivé cytokiny, jako je interleukin (IL)-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-10, tumor necrosis factor alpha (TNF α), interferon gamma (INF- γ), destičkové růstové faktory atd. Celulární imunitní odpověď je namířena specificky proti proteinům tepelného šoku (Heat Shock Proteins – HSP), oxidizovaným nízkodenzitním lipoproteinům (oxidized low-denzity lipoproteins – ox-LDL) a β 2-glycoproteinu-I (β 2 GPI), přičemž β 2 GPI je dnes považován za cílový antigen u aterosklerózy (17).

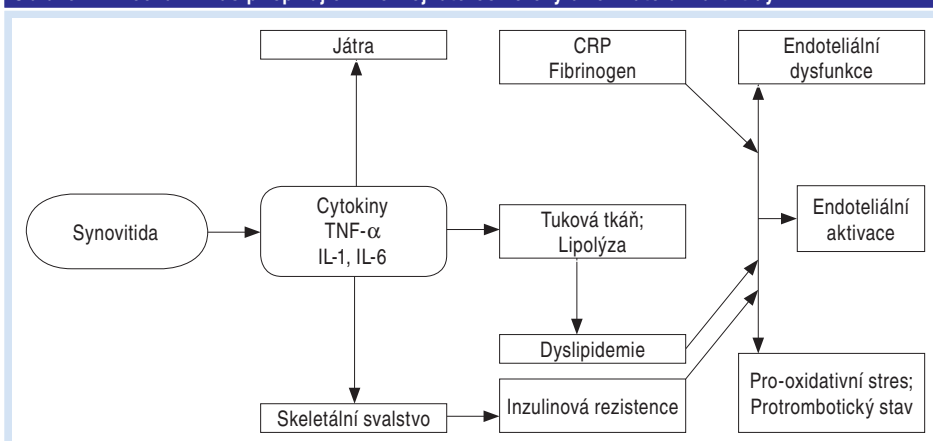
Důležitou roli v patogenetice AS procesu hrají i endoteliální buňky, které mají za fyziologických okolností schopnost regulovat cévní tonus a interferovat se zánětlivými faktory a s koagulačním systémem

(4). Vlivem ox-LDL či jiného spouštěcího faktoru (infekční agens, toxiny, protilátky atd.) tyto buňky zvýšeně produkují adhezní molekuly, které pak facilitují adhezi a migraci monocytů. Další sekrece prozánětlivých cytokinů (chemokinů) usnadňuje tvorbu pěnových buněk. Endoteliální buňky také cestou sekrece růstových faktorů usnadňují proliferaci fibroblastů a buněk hladkých svalů. Tytéž růstové faktory spolu s prozánětlivými cytokiny aktivují makrofágy, T buňky a žírné buňky, které pak uvolňují další cytokiny, proteázy, koagulační faktory, radikály a vazodilatorní molekuly. Tyto pak hrají důležitou roli při destabilizaci AS plátu. Na druhou stranu endoteliální buňky samy mohou být cílem pro některé imunologické mediátory, které pak navozují dysfunkci endotelu, což je dobrý prediktor dalšího rozvoje aterosklerotického procesu.

Akcelerovaná ateroskleróza u revmatoidní artritidy

Revmatoidní artritida je chronické zánětlivé onemocnění, které se vyskytuje u 1 % obyvatelstva. Bylo prokázáno, že onemocnění zkracuje délku života v průměru o 10 let. Jedním z důvodů tohoto

Obrázek 1. Mechanismus přispívající k rozvoji aterosklerózy u revmatoidní artritidy

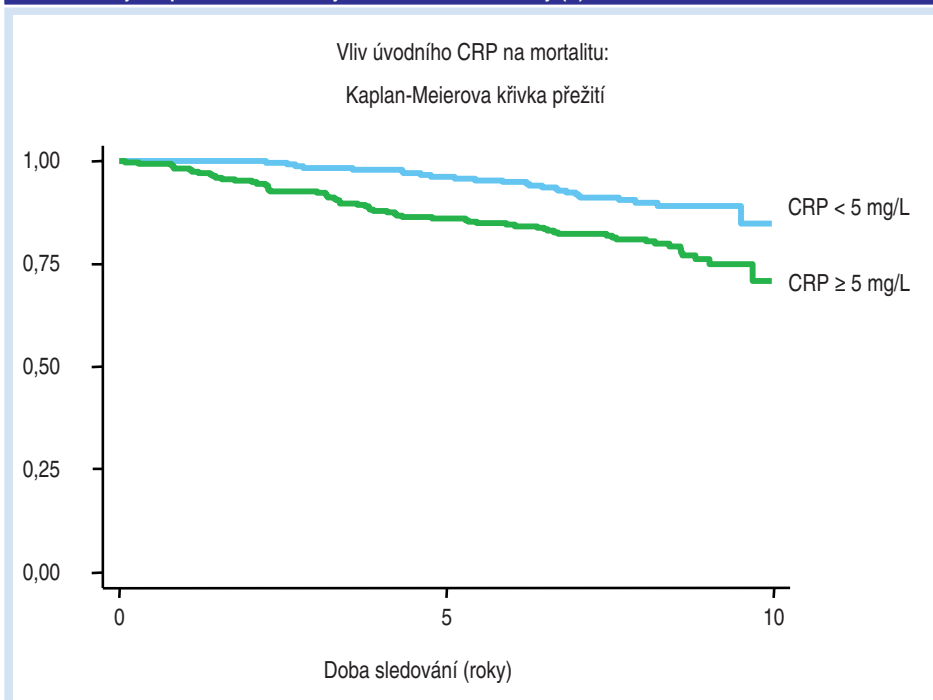


zkrácení je zvýšená morbidita a mortalita z kardiovaskulárních příčin (18, 19), přičemž zvýšení rizika úmrtí na KV komplikace se ve výsledcích z různých studií liší, relativní riziko (RR) se zvyšuje v rozmezí 1,28–3x. K rychlejšímu rozvoji aterosklerózy přispívají jistě takové faktory, jako je fyzická inaktivita a obezita, diabetes mellitus, hypertenze a léčba glukokortikoidy, nicméně imunitní dysregulace, záněť a metabolické odchylky charakteristické pro RA hrají při rozvoji aterosklerózy také podstatnou roli. Vývoj AS byl zaznamenán nejen u několik let trvající RA, ale také již u časných forem tohoto onemocnění. Rozvoj je rychlejší u seropozitivních pacientů v porovnání se seronegativní RA a je závislý na výši zánětlivých parametrů (6). Bylo prokázáno, že C-reaktivní protein (CRP) na počátku onemocnění je důležitým prediktorem mortality z KV příčin, a to nezávisle na jiných faktorech svědčících o aktivitě onemocnění (7) (graf 1). Elevace hladiny CRP je spojena s rozvojem endoteliální dysfunkce, a to nezávisle na tíži onemocnění. Také extraartikulární projevy RA, jako plicní postižení nebo vaskulitida, jsou provázeny vyšším výskytem KV příhod. Pacienti s RA mají také podobně jako například diabetici méně často přítomnu anginu pectoris a bolestivé průvodní syndromy při ischemii myokardu a hrozí tak u nich více riziko nerozpoznaného infarktu myokardu a náhlé smrti. I lipidový profil je u jedinců s RA stejně jako u systémového lupusu značně alterován. Sérový lipoprotein A je u pacientů s těmito chorobami signifikantně zvýšen a vysoce-denzitní lipoprotein snížen, současně je funkce vysokodenzitního lipoproteinu změněna, neboť tato molekula není schopna chránit nízko-denzitní lipoprotein od oxidace. Naopak nízký BMI (body mass index) je paradoxně u jedinců s RA spojen s vyšší kardiovaskulární mortalitou, neboť sám o sobě odráží aktivitu zánětlivého onemocnění. Nej důležitějším prediktorem vývoje aterosklerózy u jedinců s RA je však věk a doba trvání onemocnění. Bylo také prokázáno, že výskyt smrti z kardiovaskulárních příčin v rodině vede k 70 % zvýšení rizika fatální kardiovaskulární příhody u pacientů s RA. 10letá mortalita na KV onemocnění stoupá u mužů z 5 na 10 % a u žen z 2 na 4 %.

Vliv terapie na výskyt kardiovaskulárních příhod u pacientů s revmatoidní artritidou

V některých studiích bylo prokázáno, že úmrtí na KV příhody je nižší u pacientů, u kterých se revmatoidní artritida manifestovala v posledních 20 letech v porovnání s těmi, u kterých onemocnění vzniklo v dřívější době (14). Tento fakt je dán skutečností, že se v posledních dvou dekáдах výrazně změnily možnosti i strategie léčby RA i ostatních systémových onemocnění, které umož-

Graf 1. CRP jako prediktor mortality u revmatoidní artritidy (7)



ňují účinné snížení aktivity zánětlivého procesu. Některé léky však mohou působit ambivalentně. Například glukokortikoidy mohou snižovat riziko vzniku KV příhody tím, že snižují zánětlivou aktivitu RA, na druhou stranu působí proaterogenně, neboť mohou narušovat lipidový profil nemocných. Některé novější prospektivní studie však ukazují, že glukokortikoidy mohou naopak lipidový profil pozitivně korigovat. Také metotrexát, pokud není správně podáván s kyselinou listovou, může způsobovat hyperhomocysteinémii a podporovat tak poškození endotelu. Dlouhodobé sledování pacientů s RA ale prokázalo, že metotrexát významně snižuje povšechnou i KV mortalitu. Vliv anti-TNF α terapie na výskyt KV příhod u RA je také různorodý. V prospektivních studiích se nepodařilo prokázat, že by anti-TNF α léčba snižovala výskyt srdečního selhání, naopak její podání může v určitých fázích srdeční insuficience vést k jejímu zhoršení. Na druhou stranu radikálním snížením zánětu snižuje tato biologická léčba riziko vzniku AS změn. V posledních letech byly zveřejněny výsledky studií vyplývající z národních registrů nemocných léčených biologickou léčbou. Bylo prokázáno, že podávání TNF- α blokátorů vede v porovnání s léčbou chorobou modifikujícími léky ke snížení výskytu kardiovaskulárních příhod, a to infarktu myokardu a cévním mozkovým příhodám (3, 11). Tyto studie ale neporovnávaly u sledovaných skupin výskyt tradičních i netradičních rizikových faktorů pro AS. Bude tedy nutné provést prospektivní studie zabývající se přímo výskytem KV příhod u pacientů léčených biologickými léky a srovnat je odpovídajícími kontrolními skupinami, aby bylo

možné definitivně potvrdit kardioprotektivní efekt podávané anti-TNF α léčby.

V souvislosti k terapii koxiby se začala řešit otázka o jejich možném kardiotoxickém působení. Dnes se spíše ukazuje, že výskyt kardiovaskulárních příhod mohou pravděpodobně různou měrou zvyšovat všechna nesteroidní antirevmatika, a to selektivní i neselektivní, riziko je závislé na dávce a na délce podávání. V posledních letech bylo rovněž prokázáno, že statiny snižují nejen riziko vzniku kardiovaskulárních příhod, ale že svým imunomodulačním účinkem ovlivňují i zánětlivou aktivitu u nemocných s RA a dalšími zánětlivými revmatickými onemocněními, což vede i ke snížení počtu oteklých a bolestivých kloubů.

Kardiální postižení u ankylozující spondylitidy

Ankylozující spondylitida je chronické zánětlivé onemocnění postihující především sakroiliakální klouby a axiální skelet, prevalence kolísá v rozmezí 0,1–1 %. Také pacienti s ankylozující spondylitidou mají stejně jako nemocní s RA zkrácenou délku života, a to především díky zvýšení KV mortality. Dle výsledků provedených studií se riziko úmrtí na srdeční příhodu u pacientů s ankylozující spondylitidou zvyšuje 1,5–1,93krát (10). Výskyt KV příhod je ovlivněn nejen působením tradičních rizikových faktorů (kouření, porucha lipidového metabolismu, hypertenze, hyperfibrinogémie, vyšší počet trombocytů atd.), ale i vlivem dalších faktorů, jako je nedostatek pohybu či přítomnost faktorů zánětu. Pozitivita HLA-B27 je spojena s vývojem takového srdečního postižení, které je přímo extraskeletální komplikací ankylozující spondylitidy (aortální vady, poruchy rytmu při

ankylozující spondylitidě, poruchy srdečního vedení atd), nikoliv přímo s vývojem aterosklerózy.

Ateroskleróza u pacientů s psoriatickou artritidou

Psoriatická artritida je artritida spojená s psoriázou, vykytuje se u 5–8 % nemocných s tímto kožním onemocněním. Bylo prokázáno, že u těžkých psoriatických postižení vyžadujících hospitalizaci je kardiovaskulární mortalita zvýšena až o 50 % (13). Kardiovaskulární postižení aterosklerotickým procesem je u psoriatické artritidy asociováno s ukazateli zánětu (FW, CRP, fibrinogen), radiologickým poškozením, délkou trvání kožních i kloubních příznaků, postižením páteře u psoriatické artritidy a s předcházejícím užitím léků.

Akcelerovaná ateroskleróza u systémového lupusu

Systémový lupus erythematoses je autoimunitní onemocnění, které může postihovat téměř všechny důležité orgány těla. Prevalence výskytu je 20–30 případů na 100 000 obyvatel. Také u systémového lupusu je kardiovaskulární onemocnění hlavní příčinou zvýšené morbidita a mortality. Onemocnění koronárních artérií bylo popsáno u těchto pacientů v 6–10 % a vývoj manifestní choroby koronárních tepen je 4–8x častější než u normální populace. Akutní infarkt myokardu je pak příčinou smrti u 3–25 % pacientů se SLE. Bylo popsáno, že u SLE existuje bimodální distribuce příčin úmrtí: „časný peak“ úmrtí způsobený aktivitou onemocnění a infekcí a dále „pozdní peak“ úmrtí daný vyšší kardiovaskulární úmrtností. Moderními diagnostickými metodami byla subklinická ateroskleróza koronárních a karotických tepen prokázána až u 40 % nemocných se SLE. V patogenezi akcelerovaných AS změn hrají opět úlohu tradiční i netradiční rizikové faktory (20). Z choroby specifických rizikových faktorů u SLE je to délka užívání a kumulativní dávka podávaných glukokortikoidů a délka trvání symptomů onemocnění. Mezi nové rizikové faktory pak patří nejen ukazatelé zánětlivého procesu (CRP, fibrinogen, interleukin-6, adhezní molekuly), ale i imunologické faktory jako jsou antikardiolipinové protilátky (aCL), anti-β2 GPI, anti-oxLDL, anti-HSP; a dále abnormální koagulační faktory (např. fibrinogen, homocystein atd.). V dalších studiích bylo například prokázáno, že vyšší výskyt AS je u těch pacientů, kteří nebyli léčeni cyklofosamidem nebo hydroxychloroquinem nebo které nemají anti-Sm protilátky, případně u pacientů, které mají vyšší skóre aktivity onemocnění. Negativita anti-Sm protilátek tak bývá spojována s výskytem takového typu onemocnění SLE, které probíhá dlouhodobě a přitom zdánlivě málo agresivně, a proto často nebývá dostatečně tlumeno imunosupresivy. To pak vede následně k postupnému rozvoji AS změn.

Urychlený vývoj AS byl prokázán i u pacientů s antifosfolipidovým syndromem (APS) (12). Antifosfolipidový syndrom je onemocnění, které spočívá v opakovaných cévních trombózách, ztrátách plodu a trombocytopenii v souvislosti s přetrvávajícími zvýšenými hodnotami cirkulujících antifosfolipidových protilátek (aPL). Onemocnění se projevuje opakovanými trombózami žil nebo tepen v nejrůznějších oblastech (končetiny, CNS, myokard, ledviny, játra atd). Antifosfolipidový syndrom se klinicky dělí na sekundární, který je součástí dalšího autoimunitního onemocnění, nebo primární, který probíhá samostatně.

Patogenetický mechanismus vývoje urychlených AS změn je dán prozánětlivou a prokoagulační aktivitou antifosfolipidových protilátek, které působí buď přímo na endoteliální buňky nebo cestou imunitně zprostředkovaného procesu vzniku trombózy. V aterosklerotických lézích u pacientů s APS byly nalezeny antigeny HSP, ox-LDL a β2 GPI (17). β2 GPI je terčovým antigenem u APS; tvoří komplex s ox-LDL a autoprotiilátky proti tomuto komplexu mají důležitou úlohu při vzniku arteriálních trombóz a při vývoji AS změn u pacientů se SLE a sekundárním APS. Přítomnost lupusového antikoagulantu je naproti tomu častěji asociována s výskytem venózních trombóz a abortů. Pacienti se sekundárním APS při SLE mají častější výskyt AS plátů než pacienti s primárním APS.

Kardiovaskulární komplikace u pacientů se systémovou sklerodermií

Systémová sklerodermie (SSc) je generalizované onemocnění pojivové tkáně postihující kůži i vnitřní orgány. Je charakterizováno fibrotickou sklerotizací periferních i viscerálních cév a hromaděním extracelulárních hmot, především kolagenu. Pacienti se systémovou sklerodermií mají postiženou mikrocirkulaci v rámci základního onemocnění, která vede k poškození endotelu, event. k cévní okluzi a ke vzniku tkáňové hypoxie. Kromě toho dochází u pacientů se SSc i k postižení velkých cév aterosklerotickým procesem, a to především cév dolních končetin, koronárních a ulárních artérií (16). V patogenezi vzniku aterosklerotických změn hrají důležitou úlohu i anti-endoteliální protilátky, dysfunkce fibrinolytického a koagulačního systému, zvýšení hladin cirkulujícího homocysteinu, solubilních ICAM-1 (intercellular adhesion molekule-1) a CRP.

Akcelerovaná ateroskleróza u primárních systémových vaskulitid

Primární systémové vaskulitidy jsou cévní onemocnění zprostředkovaná imunitním systémem. Existují jisté podobnosti a analoga mezi zánětlivým

postižením cév při vaskulitidě a ateroskleróze, neboť jsou zde podobné spouštěcí mechanismy (bakteriální a virové infekce, toxiny, kouření, hyperglykémie, hyperlipidémie, autoantigeny atd). Dochází tak k aktivizaci a dysfunkci endoteliálních buněk s následnou sekrecí cytokinů, chemokinů a růstových faktorů a vzniku celkové imunitní odpovědi, vedoucí k vaskulární lézi. U pacientů s vaskulitidou jsou pak důležitou součástí vaskulitických lézí neutrofilní komponenty a fibrinoidní nekrózy, zatímco u aterosklerotických plátů tvoří infiltraci cévy T-lymfocyty a makrofágy. Zánětlivý proces v cévě, který probíhá v rámci vaskulitidy, zároveň urychluje vývoj AS plátů (15). V aktivaci endoteliálních buněk pak hrají důležitou roli i anti-endoteliální protilátky a protilátky proti cytoplasmě neutrofilů (ANCA). Typické vaskulitické změny endoteliálních buněk vedou sekundárně ke zvýšené oxidaci LDL cholesterolu, jeho akumulaci v subendoteliálních prostorách s následnou monocyto/makrofágovou aktivací a k tvorbě pěnových buněk, což je již projev rozvíjejícího se AS procesu.

Ateroskleróza a Sjögrenův syndrom

Otázka předčasného vývoje aterosklerózy u primárního Sjögrenova syndromu je dosud diskutována (5). Nicméně existují důkazy o tom, že pacienti s primárním SS mají známky časné subklinické aterosklerózy a současně alterovaný lipidový profil, kdy jsou popisovány nízké hladiny HDL-cholesterolu. Bylo ale prokázáno, že ztlustění stěny karotid je asociováno s výskytem protilátek specifických pro toto onemocnění (anti-SSA/Ro protilátky) a s výskytem leukopenie, vliv alterovaného lipidového profilu je jen okrajový (5).

Závěr

V posledních letech bylo prokázáno, že chronická zánětlivá revmatická onemocnění jsou provázána zvýšeným a předčasným výskytem kardiovaskulárních komplikací. Bylo zjištěno, že zánětlivý proces sám přispívá k iniciaci, progresi a ruptuře AS plátu. Onemocnění typu revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy, ankylozující spondylitidy, systémového lupusu, systémové sklerózy, primárních vaskulitid atd. jsou tak spojena s výskytem zvýšeného rizika morbidita a mortality z KV příčin. K rozvoji aterosklerózy přispívají jednak některé tradiční rizikové faktory pro rozvoj aterosklerózy, které současně zánětlivá onemocnění pohybového aparátu provázejí, jako je sedavý způsob života, hypertenze, obezita, dyslipidémie či hyperglykémie navozená terapií kortikoidy atd.; negativní vliv mohou hrát i podávané léky (např. nesteroidní antirevmatika a glukokortikoidy). Zánětlivá onemocnění sama o sobě se ale v důsledku chronického zánětlivého procesu stávají novými nezávislými rizikovými faktory pro rozvoj AS.

U antifosfolipidového syndromu pak důležitou roli hraje i protrombogenní stav, který akceleruje vznik trombózy cévního řečiště, i když toto onemocnění samo o sobě je provázáno i urychleným výskytem aterosklerózy. U revmatických onemocnění se stejně jako například u diabetu častěji vyskytuje klinicky němá ateroskleróza, kdy jsou jedinci bez prodromálních příznaků ohroženi rizikem náhlého úmrtí. Proto je třeba u pacientů se systémovými zánětlivými ne-

mocemi po ateroskleróze aktivně pátrat (sonografické vyšetření karotid, zátěžová vyšetření myokardu, vyšetření pro ischemickou chorobu dolních končetin atd.). Protože se jedná o vysoce rizikové jedince, měl by být u revmatiků současně prováděn i důsledný a pravidelný screening a následně musí být včas zahájena léčba tradičních rizikových faktorů pro rozvoj aterosklerózy, jako je hypertenze, hyperlipidémie, hyperglykémie atd. Pacienti by měli dodržovat správnou

životosprávu a neměli by kouřit. Kouření je totiž rizikovým faktorem nejen pro vývoj aterosklerózy, ale v posledních letech bylo zjištěno, že zvyšuje i riziko vzniku samotné revmatoidní artritidy. U kuřáků byl pak zjištěn horší průběh onemocnění jak revmatoidní artritidou, tak i SLE.

Protože je ale zánětlivý proces u revmatických onemocnění sám o sobě jedním z nejdůležitějších rizikových faktorů pro rozvoj aterosklerózy, představuje dnes účinný nástroj prevence vzniku kardiovaskulárních komplikací u revmatiků především včasná a dostatečně účinná léčba základní revmatické choroby.

Doporučený postup pro praktické lékaře

U revmatiků důsledně vyšetřovat všechny rizikové faktory pro rozvoj aterosklerózy, v případě přítomnosti rizikového faktoru je nutné ho včas a důsledně léčit

Rizikové faktory:

- 1) kouření – nutnost upozornění na potřebu přestat kouřit
- 2) kontrola TK, léčba hypertenze
- 3) kontroly glykemie, zavedení režimových a dietních opatření, zahájení léčby
- 4) kontroly cholesterolu, triglyceridů – zavedení režimových a dietních opatření, zavedení terapie
- 5) v případě obezity redukce váhy
- 6) včasná důsledná léčba základního revmatického onemocnění, které je samo rizikovým faktorem

MUDr. Šárka Forejtová
Revmatologický ústav
Na Slupi 4, Praha 2
e-mail: fore@revma.cz

Literatura

1. Bacon PA, Stevens RJ, Carruthers DM, Zoumy SP, Kotas GD. Accelerated atherosclerosis in autoimmune disease. *Autoimmunity reviews* 2002; 1: 338–347.
2. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DPM. Rates of myocardial infarction (MI) and cerebrovascular accident (CVA) are reduced in patients with rheumatoid arthritis (RA) treated with anti TNF therapy compared to those treated with traditional DMARDs: result from the BSR Biologic Register. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (SII): 109.
3. Doria A, Sherer Y, Neroni PL, Shoenfeld Y. Inflammation and accelerated atherosclerosis: basic mechanisms. *Rheum Dis Clin N Am* 2005; 31: 355–362.
4. Farsi A, Domeneghetti MP, Brunelli T et al. Activation of the immune system and coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2001; 154: 429–436.
5. Gerli R, Bartolini Bocci E, Vaudo G, Marchesi S, Vitali C, Shoenfeld Y. Traditional cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome- role of dyslipidemia. *Rheumatology* 2006; 45: 1580–1581.
6. Goodson NJ, Wales NJ, Lunt M et al. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2010–2019.
7. Goodson NJ, Symmond DP, Scotty DG et al. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year follow up study of primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2293–2299.
8. Goodson NJ, Solomon D. The cardiovascular manifestations of rheumatic diseases. *Curr Opin Rheum* 2006; 18: 135–140.
9. Hansson GH. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685–1695.
10. Heenenman S, Daemen M. Cardiovascular risks in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 358–362.
11. Jacobsson LT, Tureson G, Gulfe A et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 1213–1218.
12. Jara LJ, Medina G, Vara-Lastra O, Shoenfeld Y. Atherosclerosis and antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 25: 79–87.
13. Kimhi O, Caspi D, Bornstein NM, et al. Prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36: 203–209.
14. Krishnan E, Lingala VB, Singh G. Declines in mortality from acute myocardial infarction in successive incidence and birth cohorts of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2004; 110: 1774–1779.
15. de Leeuw K, Sanders JS, Stegemen C, Smit A, Kallenber CG, Bijl M. Accelerated atherosclerosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 753–759.
16. Matucci-Cerinic M, Valentini G, Sorano GG et al. Blood coagulation, fibrinolysis and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2003; 32: 285–292.
17. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation* 2005; 112: 3337–3347.
18. Solomon DH, Carlson EW, Simm EB et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 107: 1303–1307.
19. Tureson C, Jarenros A, Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: result from a community based study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 952–955.
20. Zampieri S, Iaccarino L, Ghirardello A, Tarricone E, Arienti S, Sarzi-Puttini P, Gambari P, Doria A. Systemic lupus erythematosus, atherosclerosis, and autoantibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1051: 351–361.