

## PREVALENCIA DE DISLIPEMIA Y RIESGO CARDIOVASCULAR ELEVADO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

MARÍA JEZABEL HAYE SALINAS<sup>1</sup>, ANA M. BERTOLI<sup>2</sup>, LUIS LEMA<sup>3</sup>, CARLA SAUCEDO<sup>4</sup>, JAVIER ROSA<sup>4</sup>, ROSANA QUINTANA<sup>5</sup>, VERÓNICA BELLOMIO<sup>6</sup>, SANTIAGO AGÜERO<sup>7</sup>, WALTER SPINDLER<sup>8</sup>, MARÍA N. TAMBORENEA<sup>9</sup>, MARCELA SCHIMID<sup>10</sup>, FEDERICO CECCATO<sup>10</sup>, JOSÉ P. SALA<sup>3</sup>, SERGIO PAIRA<sup>10</sup>, ALBERTO SPINDLER<sup>8</sup>, ENRIQUE R. SORIANO<sup>4</sup>, BERNARDO A. PONS ESTEL<sup>5</sup>, FRANCISCO CAEIRO<sup>1</sup>, ALEJANDRO ALVARELLOS<sup>1</sup>, VERÓNICA SAURIT<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Privado Centro Médico de Córdoba, <sup>2</sup>Instituto Reumatológico Strusberg, Córdoba, <sup>3</sup>Instituto Modelo de Cardiología, Córdoba, <sup>4</sup>Hospital Italiano de Buenos Aires, <sup>5</sup>Hospital Provincial de Rosario, Santa Fe, <sup>6</sup>Hospital A.C. Padilla, Tucumán, <sup>7</sup>Centro de Rehabilitación II, Catamarca, <sup>8</sup>Centro Médico Privado de Reumatología, Tucumán, <sup>9</sup>Organización Médica Investigación, Buenos Aires, <sup>10</sup>Hospital Cullen, Santa Fe

**Resumen** Los objetivos del estudio fueron comparar la frecuencia de riesgo cardiovascular (CV) elevado y dislipemia (DLP) en pacientes con artritis reumatoide (AR) y en controles, identificar variables de la enfermedad asociadas a DLP y estimar el porcentaje de pacientes con AR medicados para DLP. Estudio de corte transversal que incluyó 409 pacientes con AR y 624 controles. El riesgo CV se determinó con las clasificaciones NCEP y SCORE modificados por *European League Against Rheumatism* (EULAR). Para DLP se utilizó la definición de *Adult Treatment Panel III* (ATP III). La frecuencia de riesgo CV elevado fue similar en pacientes con AR y controles excepto cuando fue definida por NCEP-EULAR (7% vs. 2%;  $p = 0.00002$ ). La DLP fue encontrada en el 43% de los pacientes con AR y en el 47% de los controles ( $p = 0.15$ ). Los pacientes con AR y DLP tuvieron más manifestaciones extra-articulares (36% vs. 24%;  $p = 0.01$ ) y mayor velocidad de sedimentación globular (VSG) (21 [13-35] vs. 18 [10-30] mm;  $p = 0.003$ ). El tratamiento recibido para DLP varió según la definición utilizada (11% a 32%). Se encontró mayor riesgo CV en los pacientes con AR solo cuando se definió por NCEP-EULAR. Los pacientes con AR y DLP tuvieron mayor VSG y manifestaciones extra-articulares. La mayoría de los pacientes con AR y DLP no estaban recibiendo tratamiento hipolipemiante.

**Palabras clave:** artritis reumatoidea, riesgo cardiovascular, dislipemia

**Abstract** *Prevalence of dyslipidemia and elevated cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis.*

The objectives of this study were to compare the frequency of dyslipidemia (DLP) and the elevated cardiovascular risk between rheumatoid arthritis (RA) patients and a control group, to identify disease-related factors associated with the presence of DLP and to estimate the frequency of RA patients receiving treatment for DLP. This is a cross sectional study that included 409 RA patients and 624 controls. Cardiovascular (CV) risk was determined using the Framingham score, National Cholesterol Education Program (NCEP) and the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) adapted versions according to the European League Against Rheumatism (EULAR) guidelines. DLP was defined according to the Adult Treatment Panel III (ATP III). The frequency of CV risk was similar in RA patients and controls, except when NCEP-EULAR adapted version for RA was applied (7% vs. 2%;  $p = 0.00002$ ). A 43% of patients and 47% of controls had DLP ( $p = 0.15$ ). RA patients with DLP tended to have extra-articular manifestations more frequently (36% vs. 24%;  $p = 0.01$ ) and higher erythrocyte sedimentation rate (ESR) (21 [13-35] vs. 18 [10-30] mm;  $p = 0.003$ ). RA patients treated for DLP varied between 11% and 32% according to the definition used. Patients with RA showed an elevated CV risk only when the NCEP-EULAR definition was used. Among RA patients, those with higher ESR and the presence of extra-articular manifestations were more likely to show DLP. The vast majority of patients were not receiving treatment for DLP.

**Key words:** rheumatoid arthritis, cardiovascular risk, dyslipidemia

Aproximadamente un 50% de los pacientes con artritis reumatoide (AR) mueren de eventos cardiovasculares

(CV), los que se presentan tempranamente en el curso de su vida comparado con la población general<sup>1,2</sup>.

Desde la creación del *score* de *Framingham* (SF)<sup>3</sup> hace más de 30 años, se ha desarrollado una serie de escalas diferentes con el objetivo de evaluar con mejor eficacia el riesgo CV en la población y de esta forma tomar medidas de prevención primaria. Actualmente las guías de la *European League Against Rheumatism* (EULAR) recomiendan la evaluación anual del riesgo CV en los pacientes con AR<sup>4</sup>.

Recibido: 5-VI-2012

Aceptado: 9-X-2012

**Dirección postal:** Dra. Verónica Saurit, Hospital Privado Centro Médico de Córdoba S.A., Naciones Unidas 346 Barrio Parque Vélez Sarsfield, 5016 Córdoba, Argentina  
Fax: (54-351) 4688865

e-mail: vsaurit@gmail.com

La alteración de los lípidos es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad coronaria y de otros eventos CV, ya que es una de las condiciones fundamentales para la génesis de la placa de ateroma<sup>5, 6</sup>; de allí la importancia de su estricta evaluación y tratamiento.

Múltiples estudios han evaluado la alteración de los lípidos en pacientes con AR<sup>7-13</sup> y la utilidad del tratamiento con estatinas<sup>14-20</sup> con resultados muy discordantes. En un estudio reciente se demostró que los pacientes con AR utilizan en forma sub-óptima el tratamiento hipolipemiante<sup>21</sup>.

Los objetivos de este estudio fueron: (a) Comparar la frecuencia de riesgo CV elevado y de dislipemia (DLP) en pacientes con AR y en un grupo control. (b) Identificar las variables de la enfermedad que se asocian con la presencia de DLP en pacientes con AR y (c) estimar la frecuencia de pacientes con AR medicados para DLP.

## Materiales y métodos

Se trata de un estudio transversal y multicéntrico que incluyó 1033 pacientes, de los que 409 tenían diagnóstico de AR (según criterios *American College of Rheumatology* (ACR)/EULAR 2010) y 624 controles, que consultaron en forma consecutiva desde marzo de 2010 hasta mayo de 2011 en los servicios de reumatología de los centros participantes (Hospital Privado Centro Médico de Córdoba, Instituto Reumatológico Strusberg de Córdoba, Hospital Italiano de Buenos Aires, Hospital Provincial de Rosario, Hospital A.C. Padilla de Tucumán, Centro de Rehabilitación II de Catamarca, Centro Médico Privado de Reumatología de Tucumán, Organización Médica Investigación de Buenos Aires y Hospital Cullen de Santa Fe). En el grupo control se incluyeron, de forma consecutiva en el periodo mencionado, pacientes con diagnóstico de enfermedad músculo-esquelética no inflamatoria: osteoartritis, fibromialgia y/o trauma músculo-esquelético. Para cada paciente se adjudicó uno y en algunos casos dos controles, de igual sexo y edad  $\pm$  2 años.

Se evaluaron variables demográficas, clínicas, terapéuticas y de laboratorio.

Las variables demográficas incluyeron edad y sexo. Dentro de las variables clínicas, se consideró la presencia de comorbilidades tales como diabetes (DBT), hipertensión arterial (HTA) y obesidad (definida por índice de masa corporal (IMC)  $>$  30). Asimismo, se analizaron variables relacionadas específicamente con la AR, tales como tiempo de evolución de la enfermedad, índice de actividad medida por el *Disease Activity Index* sobre 28 articulaciones (DAS28) (remisión  $<$  2.6, actividad leve 2.6-3.2, actividad moderada  $>$  3.2-5.1 y actividad elevada  $>$  5.1), presencia de factor reumatoide (FR) y/o anticuerpo anti péptido citrulinado cíclico (APCC) positivos y antecedentes de manifestaciones extra-articulares. Dentro de las variables farmacológicas se examinó la utilización de medicamentos hipolipemiantes, antihipertensivos, hipoglucemiantes, drogas modificadoras de AR (DMAR), biológicos y glucocorticoides. Finalmente se determinaron los valores de colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidad (HDLc), lipoproteína de baja densidad (LDLc), triglicéridos (TG), glucemia, velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR).

Para evaluar el riesgo CV se utilizaron los siguientes índices:

1) *Score* de Framingham (SF)<sup>3</sup>: Determina el riesgo de evento CV a 10 años. Para su cálculo se utiliza edad, sexo,

CT, HDLc, presión arterial sistólica y diastólica, y tabaquismo. Este índice es aplicable en la población menor de 75 años y se considera riesgo elevado cuando es  $\geq$  20%.

2) *National Cholesterol Education Program* (NCEP)<sup>22</sup>: Evalúa los mismos elementos que el SF más el antecedente de enfermedad de alto riesgo como DBT. Determina el riesgo de evento coronario a 10 años, considerándose riesgo elevado cuando es  $>$  20%.

3) *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE)<sup>23</sup>: Calcula el riesgo utilizando las siguientes variables: edad, sexo, presión arterial sistólica, tabaco, CT y HDLc. Determina el riesgo de evento fatal a 10 años, considerándose elevado un valor  $\geq$  5%.

Al valor de riesgo obtenido en los pacientes con AR se les aplicó la modificación establecida por las guías de EULAR, que consiste en multiplicar por 1.5 el riesgo cuando el paciente cumple al menos dos de los siguientes criterios, seropositividad para FR y/o anticuerpo APCC, presencia de manifestaciones extra-articulares o evolución de la enfermedad de más de 10 años<sup>4</sup>.

Para definir DLP se utilizaron los criterios del *Adult Treatment Panel III* (ATPIII) que consisten en, CT  $>$  240 mg/dl o HDLc  $<$  40 mg/dl o LDLc  $\geq$  160 mg/dl o TG  $\geq$  150 mg/dl o sometido a tratamiento hipolipemiante<sup>22</sup>.

Finalmente, la indicación de tratamiento farmacológico para DLP se definió utilizando los mismos criterios de riesgo CV. De acuerdo a ellos:

Riesgo  $\geq$  20% más LDL  $\geq$  160 mg/dl según el SF<sup>3</sup>.

Riesgo  $>$ 20% más LDL  $>$ 100 mg/dl o riesgo 10-20% más LDL  $>$ 130 mg/dl o riesgo  $<$  10% más LDL  $>$ 160 mg/dl según NCEP<sup>22</sup>.

Riesgo  $\geq$  5% más CT  $\geq$  190 mg/dl y/o LDL  $\geq$  115 mg/dl según SCORE<sup>23</sup>.

Los resultados categóricos se presentan como frecuencias, y fueron comparados con el test de chi cuadrado. Las variables continuas se presentan como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartilo (RIC) y fueron comparadas con el test de Mann-Whitney. Se consideró significativo un valor de  $p \leq 0.05$ . Todos los análisis se realizaron con SPSS versión 19 (IBM 2010).

El estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de las instituciones participantes y los pacientes firmaron consentimiento informado de acuerdo a la declaración de Helsinki.

## Resultados

En ambos grupos predominó el sexo femenino 304/409 (83.1%) en AR y 521/624 (83.5%) en controles. Los pacientes con AR tenían una edad media de  $55.5 \pm 13.2$  años y los controles de  $57.3 \pm 13.1$  años. En el grupo control hubo mayor porcentaje de individuos con HTA (242/624 (38.8%) vs. 134/409 (32%);  $p = 0.04$ , DBT 68/624 (10.9%) vs. 29/409 (7.0%);  $p = 0.04$  y obesidad 219/624 (35.1%) vs. 120/409 (29.3%);  $p = 0.05$ . Estos datos se muestran en la Tabla 1.

El tiempo medio de evolución de la enfermedad en los pacientes con AR fue de  $121 \pm 3.4$  meses, El 358/409 (87.5%) de los pacientes fueron seropositivos para FR y/o anticuerpo APCC y el 121/409 (29.6%) tenían antecedente de manifestaciones extra-articulares. Al momento del estudio el 99/409 (24.2%) de los pacientes se encontraban en remisión, el 94/409 (22.7%) presentaba actividad leve, el 174/409 (42.4%) actividad moderada y

TABLA 1.– Características demográficas, clínicas y perfil de lípidos en pacientes con artritis reumatoide y grupo control

	AR n = 409	Control n = 624	p
Sexo Femenino, n (%)	304 (83.1)	521 (83.5)	–
Edad (años), M ± DE	55.5 ± 13.2	57.3 ± 13.1	–
Tabaquistas, n (%)	69 (16.9)	108 (17.3)	0.37
HTA, n (%)	134 (32)	242 (38.8)	0.04
DBT, n (%)	29 (7.1)	68 (10.9)	0.04
Obesidad, n (%)	120 (29.3)	219 (35.1)	0.05
Dislipemia, n (%)	177 (43.3)	298 (47.8)	0.15
CT > 240 mg/dl, n (%)	45 (11)	79 (12.7)	0.42
HDLc < 40 mg/dl, n (%)	49 (12)	78 (12.5)	0.80
LDLc ≥ 160 mg/dl, n (%)	40 (9.8)	70 (11.2)	0.46
TG ≥ 150 mg/dl, n (%)	108 (26.4)	174 (27.9)	0.60

m: media, DE: desvío estándar, CV: Cardiovascular, HTA: hipertensión arterial, DBT: diabetes, CT: colesterol total, HDLc: lipoproteína de alta densidad, LDLc: lipoproteína de baja densidad, TG: triglicéridos

TABLA 2.– Frecuencia de riesgo cardiovascular elevado en pacientes con artritis reumatoidea y grupo control

	AR n = 409	Control n = 624	p
SF ≥ 20%, n (%)	24 (7)	38 (7)	0.90
SF/EULAR ≥ 20%, n (%)	36 (10)	38 (7)	0.09
NCEP > 20%, n (%)	10 (2)	11 (2)	0.57
NCEP/EULAR > 20%, n (%)	28 (7)	11 (2)	0.00002
SCORE ≥ 5%, n (%)	68 (16)	95 (15)	0.54
SCORE/EULAR ≥ 5%, n (%)	80 (20)	95 (15)	0.06

SF: score de Framingham, NCEP: score del National Cholesterol Education Program. SCORE: score del Systematic Coronary Risk Evaluation, EULAR: modificación de guías EULAR, AR: artritis reumatoidea

TABLA 3.– Variables asociadas a dislipemia en los pacientes con artritis reumatoidea

	Sin DLP	Con DLP	p
Evolución de la enfermedad, meses M(RIC)	84 (36-168)	108 (48-180)	0.25
DAS28, M(RIC)	3.25 (2.4-4.25)	3.4 (2.6-4.4)	0.43
FR/APCC positivo, n (%)	197 (84.9)	161 (91)	0.06
VSG, M(RIC)	18 (10-30)	21 (13-35)	0.003
PCR, M(RIC)	0.29 (0.07-0.96)	0.3 (0.1-1.02)	0.44
Extra-articular, n (%)	57 (24.6)	64 (36.2)	0.01
Esteroides, n (%)	149 (64.2)	128 (72.3)	0.08
Metotrexato, n (%)	196 (85.5)	143 (80.8)	0.32
Hidroxicloroquina, n (%)	40 (17.2)	23 (13)	0.23
Leflunomida, n (%)	40 (17.2)	38 (21.5)	0.31
Fármacos biológicos, n (%)	55 (23.7)	54 (30.5)	0.12

M: mediana, RIC: rango inter cuartil, DLP: dislipemia, AR: artritis reumatoide, DAS28: score de actividad de AR, FR: factor reumatoideo, APCC: Anticuerpos frente a péptidos cíclicos citrulinados, VSG: velocidad de sedimentación globular, PCR: proteína C reactiva

el 42/409 (10.3%) actividad elevada. El 339/409 (82.9%) de los pacientes estaban tratados con metotrexato, el 63/409 (15.4%) con hidroxycloquina, el 78/409 (19.1%) con leflunomida, el 12/409 (2.9%) con otros DMAR. El 277/409 (67.7%) de los pacientes recibía glucocorticoides y el 109/409 (26.7%) agentes biológicos.

La frecuencia de riesgo CV elevado en los pacientes con AR fue 28/409 (7.0%) y en los controles 11/624 (2.0%) ( $p = 0.00002$ ) cuando se definió con NCEP modificado por EULAR; las demás definiciones pueden observarse en la Tabla 2.

La frecuencia de DLP en los pacientes con AR fue del 177/409 (43%) comparado con el 298/624 (47%) del grupo control ( $p = 0.15$ ). El porcentaje de pacientes con AR tratados con estatinas fue menor, comparado con el grupo control: 33/409 (8.1%) vs. 111/624 (17.8%);  $p = 0.00001$ , al igual que con fibratos 2/409 (0.5%) vs. 14/624 (2.2%);  $p = 0.03$  y otros hipolipemiantes 4/409 (0.9%) vs. 14/624 (2.2%);  $p = 0.001$ .

Cuando se analizó el grupo de pacientes con AR, se observó que aquellos con DLP presentaban mayor frecuencia de manifestaciones extra-articulares (64/177 (36%) vs. 57/232 (24%);  $p = 0.001$ ) y mayor VSG (21 (13-35) vs. 18 (10-30) mm;  $p = 0.003$ ). Las demás variables analizadas con relación a las características de la enfermedad no mostraron diferencias entre los pacientes con y sin DLP. Estos datos se muestran en la Tabla 3.

La frecuencia de indicación de tratamiento para DLP varió según la definición utilizada. Según el SF, 34 pacientes con AR tenían indicación de tratamiento hipolipemiante y solo 8 (24%) de ellos lo estaba recibiendo. Cuando se evaluó por la NCEP, 60 pacientes tenían indicación y solo estaban siendo tratados 9 (15%). Cuando se aplicaron los criterios SCORE, 63 pacientes tenían indicación y solamente 7 (11%) de ellos lo estaban recibiendo.

## Discusión

Comparado con otras cohortes de pacientes, en este estudio de corte transversal no pudimos demostrar una mayor frecuencia de riesgo CV elevado en pacientes con AR comparado con un grupo control cuando se utilizaron las definiciones estándar de riesgo CV. Otros autores demostraron previamente que esta población de pacientes, al igual que en otras enfermedades inflamatorias crónicas, tiene un riesgo cardiovascular más elevado; entre ellos, Brady y col. lo observaron en 400 pacientes con AR de Gran Bretaña<sup>8</sup>. Además de las diferencias poblacionales, estos hallazgos discordantes podrían explicarse, al menos en parte, porque los *scores* de riesgo CV evalúan sólo la presencia de factores de riesgo "tradicionales" sin tener en cuenta ciertas características de la enfermedad que podrían conferir un mayor riesgo. Conforme a esto, las

guías de la EULAR recomiendan multiplicar por 1.5 el valor de riesgo CV en los pacientes con AR que presentan ciertas características de la enfermedad, las cuales parecieran conferir un mayor riesgo de eventos CV<sup>24, 25</sup>. De hecho, cuando aplicamos esta modificación, pudimos demostrar un aumento del riesgo CV utilizando los criterios del NCEP. Las características de gravedad de la AR tienen una distribución heterogénea, lo cual conforma subgrupos de mayor riesgo dentro de una misma población; esto también podría participar en los diferentes resultados obtenidos en los estudios.

Tampoco pudimos demostrar una mayor frecuencia de DLP. Los hallazgos en la literatura con relación a DLP son contradictorios. Mientras que algunos autores encontraron valores elevados de lípidos en pacientes con AR<sup>7, 11, 12</sup>, otros, sin embargo, no pudieron demostrarlo<sup>8, 9</sup>. Seguramente, estos hallazgos discordantes tengan que ver con el diseño metodológico utilizado y la población estudiada, pero también con otras variables que condicionan los valores de lípidos, entre ellas la dieta, ejercicio y fármacos, entre otros que en este estudio no fueron evaluados exhaustivamente.

Encontramos que los pacientes con AR y DLP presentaron ciertas características de la enfermedad que pueden interpretarse como asociadas a mayor actividad y/o gravedad de la misma, como son la presencia de manifestaciones extra-articulares y un modesto aumento del valor de VSG. Otros autores también demostraron la asociación entre la presencia de manifestaciones extra-articulares y el riesgo de eventos CV<sup>26</sup> y entre los reactantes de fase aguda y la presencia de alteración de los lípidos<sup>7, 12, 13</sup>. Estos hallazgos sugieren que los pacientes con AR son heterogéneos con relación a la presencia de dislipidemia y se pueden observar subgrupos de mayor riesgo.

Es interesante destacar que en este estudio la mayoría de los pacientes con AR que tenían indicación formal de tratamiento hipolipemiante no lo estaban recibiendo. Esta conducta no es la primera vez en ser descripta; hallazgos similares fueron informados por Toms y col.<sup>21</sup>. Existe una amplia evidencia en la literatura actual para considerar a los pacientes con AR como una población de alto riesgo CV, por lo cual creemos importante alentar la evaluación minuciosa de los factores de riesgo, entre ellos DLP, y su correspondiente tratamiento. Es de remarcar que la utilización de estatinas se ha asociado con una disminución de los eventos CV y mortalidad cuando se utilizó como prevención primaria en pacientes con AR<sup>17</sup> y que en varios estudios demostraron disminución del número de articulaciones inflamadas, de los parámetros de inflamación, de la escala de dolor y de la actividad de la enfermedad medida por DAS28<sup>14-18</sup>.

Este estudio presenta limitaciones. La naturaleza transversal del mismo no nos permitió evaluar el desarrollo de eventos CV; además, no pudimos determinar el peso de la actividad de la enfermedad en forma acumulada,

así como tampoco otras variables, entre ellas, la dosis acumuladas de glucocorticoides que podrían tener tanto sobre el riesgo CV como sobre el desarrollo de DLP. De este modo, quedaría pendiente un diseño prospectivo que pudiera evaluar correctamente el peso que estas, y otras variables, pudieran tener sobre el riesgo cardiovascular en general y el desarrollo de dislipidemia en particular.

En conclusión, este estudio demostró una mayor frecuencia de riesgo CV en los pacientes con AR solo cuando fue definido por NCEP-EULAR. La frecuencia de DLP entre el grupo de estudio y el control no mostró diferencias. Las características de la AR asociado a la presencia de DLP fueron VSG más elevada y mayor cantidad de manifestaciones extra articulares. La mayoría de los pacientes con AR y DLP no estaban recibiendo tratamiento hipolipemiante.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## Bibliografía

- Gazil IF, Boumpas DT, Mikhailidis DP, Ganotakis ES. Clustering of cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: the rationale for using statins. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 102-11.
- Alves PI, Ferreira BE. Multiple factors determine the increased prevalence of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Acta Rheumatol Port* 2008; 33: 47-55.
- Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J. Factors of risk in the development of coronary heart disease-six-year follow-up experience. *Ann Intern Med* 1961; 55: 33-50.
- Peter MJL, Symmons DPM, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 325-31
- Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis an extraarticular feature of rheumatoid arthritis?. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 862-73.
- Toms TE, Panoulas VF, Kitas GD. Dyslipidaemia in rheumatological autoimmune disease. *Open Cardiovasc Med J* 2011; 5: 64-75.
- Dursunoğlu D, Evrengül H, Polat B, et al. Lp(a) lipoprotein and lipids in patients with rheumatoid arthritis: serum levels and relationship to inflammation. *Rheumatol Int* 2005; 25: 241-5.
- Brady SRE, Courten B, Reid CM, Cicuttini FM, Courten MPJ, Liew D. The role of traditional cardiovascular risk factors among patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36: 34-40.
- Cisternas M, Gutiérrez MA, Klaassen J, Acosta AM, Jacobelli S. Cardiovascular risk factors in Chilean patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 1619-22.
- Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Fitz-Gibbon PD, Thorneau TM, Gabriel SE. Total cholesterol and LDL levels decrease before rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1310-4.
- van Halm VP, Nielen MMJ, Nurmohamed MT, et al. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 184-8.
- Georgiadis AN, Papavasiliou EC, Lourida ES, et al. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment – a prospective, controlled study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R82.
- Peters MJ, Voskuyl AE, Sattar N, Dijkman BA, Smulders YM, Nurmohamed MT. The interplay between inflammation, lipids and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: why ratios may be better. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 1440-3.
- Abud-Mendoza C, de la Fuente H, Cuevas-Orta E, Baranda L, Cruz-Rizo J, González-Amaro R. Therapy with statins in patients with refractory rheumatic diseases: a preliminary study. *Lupus* 2003; 12: 607-11.
- McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al. Trial of atorvastatin in rheumatoid arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 2015-21.
- Goto M. A comparative study of anti-inflammatory and antidiabetic effects of fenofibrate and statins on rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2010; 20: 238-43.
- Sheng X, Murphy MJ, Macdonald TM, Wei L. Effectiveness of statins on total cholesterol and cardiovascular disease and all-cause mortality in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2012; 39: 32-40.
- Chodick G, Amital H, Shalem Y, et al. Persistence with statins and onset of rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *PLoS Med* 7: e1000336.
- Lodi S, Evans SJW, Egger P, Carpenter J. Is there an anti-inflammatory effect of statins in rheumatoid arthritis? Analysis of a large routinely collected claims database. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69: 85-94.
- de Jong HJJ, Klungel OH, van Dijk L, et al. Use of statins is associated with an increased risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011. doi: 10.1136/ard.2011.155622.
- Toms TE, Panoulas VF, Douglas KMJ, et al. Statin use in rheumatoid arthritis in relation to actual cardiovascular risk: evidence for substantial undertreatment of lipid-associated cardiovascular risk?. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 683-8.
- NCEP expert panel: executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal* 2003; 24: 987-1003.
- Gómez-Vaquero C, Robustillo M, Narváez J, et al. Assessment of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: impact of the new EULAR recommendations on the score cardiovascular risk index. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 35-9.
- Solomon DH, Kremer J, Curtis JR, et al. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1920-5.
- Turesson C, McClelland RL, Christianson TJH, 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: 70-5.