

## Romatoid artritte kardiyovasküler risk ve risk yönetimi

### Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis and the risk management

Ediz Dalkılıç, Belkıs Nihan Coşkun

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Bursa

#### Özet

Romatoid artrit (RA) kendisi geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler (KV) olay sıklığında artmaya neden olmaktadır. Ateroskleroz genel popülasyona göre RA'da daha yaygındır. RA patogenezinde rol oynayan hücreler ve sitokinler aterosklerozun gelişimini ve ilerlemesini artırmaktadır. Düşük hastalık aktivitesinin sağlanması KV olay riskini azaltmak için önemlidir. Tüm RA'lı hastalarda risk belirlenmesi yapılmalı ve tedavi değişikliğinde bu riskler yeniden gözden geçirilmelidir. Hastalık aktivitesinin sıkı kontrolü ile birlikte, farmakolojik ve non-farmakolojik tedavilerle KV risk faktörleri azaltılmalıdır.

**Anahtar sözcükler:** Romatoid artrit, kardiyovasküler risk, ateroskleroz

#### Summary

Rheumatoid arthritis (RA) by itself causes an increment in the frequency of cardiovascular (CV) cases independent of the traditional risk factors. Atherosclerosis is more prevalent in RA in comparison with the general population. The cells and the cytokines which play a role in the pathogenesis of RA increase the risk and progression of atherosclerosis. The attainment of low disease activity is essential for decreasing the risk of CV case. Risk identification should be done in all of the patients with RA and these risks should be reviewed in case of modification of treatment. CV risk factors should be decreased by pharmacological and non-pharmacological treatments in addition to the strict control of the disease activity.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, cardiovascular risk, atherosclerosis

Romatoid artrit (RA) sinovyal eklemleri etkileyen, tedavi edilmediği takdirde eklemlerde hasar yapabilen sistemik, enflamatuar bir hastalıktır. Eklemler dışında cilt altı nodüller, gözde episklerit, sklerit, kuruluk, akciğer tutulumu, nadiren amiloidoz gibi sistemik organ bulgularına neden olabilir. RA'da hastalığa veya ilaçlara bağlı gelişebilen enfeksiyonlar da görülebilir. Daha önce RA'da bu enfeksiyon hastalıkları başta gelen mortalite sebebi iken bugün bunun yerini kardiyovasküler (KV) olaylar almıştır. RA'da geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak KV olay görülme riski genel popülasyona göre %48 daha fazladır ve bu oran Tip 2 diabetes mellitus ile hemen hemen aynıdır.<sup>[1]</sup>

Romatolojik hastalıklarda kalp tutulumu; endokardit, miyokardit, perikardit, aritmiler, kapak hastalıkları şeklinde karşımıza çıkabilir ancak bu yazıda kalp tutulumundan değil ateroskleroz zemininde artan KV olaylar ve risk faktörlerinden bahsedilecektir.

Normal popülasyona uygulanan geleneksel KV risk faktörleri **Tablo 1**'de özetlenmiştir.<sup>[2]</sup> **Tablo 1**'de yer alan farklı parametreler kullanılarak gelişebilecek KV olayları öngören skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Framingham risk skoru (FRS) bunlardan en çok bilinen ve kullanılan skorlama sistemidir. Ayrıca SCORE, Reynolds, QRisk II, Assign, Amerikan Kardiyoloji Derneği-

#### İletişim / Correspondence:

Doç. Dr. Ediz Dalkılıç, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Bursa.  
e-posta: edizinci@hotmail.com

**Çıkar çakışması / Conflicts of interest:** Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.raedergisi.org  
doi:10.2399/raed.15.46855  
Karekod / QR code:



nin ACC/AHA sistemleri de diğer risk hesaplayıcılarıdır.<sup>[3-9]</sup> Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafınca geliştirilen *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE) hesaplama sistemi ile yaş cinsiyet, sigara kullanımı, sistolik kan basıncı ve total kolesterol gibi risk faktörlerine göre KV riski yüksek popülasyonlarda 10 yıllık ölümcül aterosklerotik KV hastalık riski hesaplanmakta olup bu sistemin daha net ve belirleyici olduğunu söylemek mümkündür.<sup>[4]</sup> Bu nedenle Türk toplumu için uyarlanmış-kabul edilebilir bir sistem kullanıma girene kadar toplam KV risk değerlendirmesinde SCORE sisteminin kullanımı önerilmektedir.

Romatoid artritte hastalığın kendisi geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak KV olay sıklığında artmaya neden olmaktadır. RA'da klasik risk faktörleri hastalara uygulandığında beklenen KV olayla, gözlenen KV olaylar arasında belirgin farklılıklar saptanmış ve bu skora sistemlerinin RA gibi enflamatuar hastalıklarda KV riski yeterli derecede öngöremediği saptanmıştır. CORONA kayıt kütükleri değerlendirildiğinde RA'da KV olayları öngörmeye hem geleneksel risk faktörlerinin hem de RA aktivite göstergelerinin etkili olduğu görülmüştür. Seropozitif RA, 10 yıldan uzun hastalık süresi ve eklem dışı bulgular –bu üç özellikten ikisi varsa– EULAR, RA hastalarında çıkan sonucun 1.5 ile çarpılmasını önermektedir.<sup>[10,11]</sup> Erken RA'da riskler mevcut olmasına rağmen hastalık süresi kısa olduğundan risk olduğundan daha düşük saptanacaktır. Şu anda hiçbir risk modeli hem geleneksel risk faktörlerini hem de hastalık ile ilişkili risk faktörlerini birlikte içermemektedir. TransAtlantic kardiyovasküler risk hesaplama konsorsiyumu (ATACC-RA) bu karşılanmamış ihtiyacı ele amacıyla oluşturulmuştur ve bu grup tarafından çalışmaları devam etmektedir.<sup>[12]</sup>

Romatoid artritte seropozitif hastalarda daha belirgin olmak üzere aterosklerozun seyri normal popülasyondan daha hızlıdır ve aterosklerotik plak stabil değil yırtılmaya meyillidir. Angina pectoris gibi uyarıcı göğüs ağrısı daha azdır ve sessiz miyokard infarktüs riski fazladır. Bunda fiziksel aktivitenin kısıtlı olması yanında kullanılan ağrı kesicilerin de rolü bulunmaktadır. RA'da post-mortem ko-

**Tablo 1.** Kardiyovasküler risk faktörleri.

• Genetik	• Dislipidemi
• Yaş	• Obezite
• Cinsiyet	• Metabolik sendrom
• Sigara	• Fiziksel inaktivite
• Diyabet	• Enflamasyon
• Hipertansiyon	

roner lezyonlara bakıldığında stenozun daha az, enflamasyonun daha ön planda olduğu görülmüştür.<sup>[13,14]</sup>

## Ateroskleroz

Ateroskleroz son yıllarda trombotik bir olaydan çok enflamatuar bir sürecin geliştirdiği bir sonuç olarak kabul edilmektedir. Ateroskleroz gelişimi sigara, hipertansiyon gibi etkenlerle tetiklenen endotel disfonksiyonuyla başlar. Bunu kemokin üretiminde artış ve adezyon molekül ekspresyonu izler, endotel geçirgenliği artar ve monositler, düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) subendotel dokuya geçer. LDL burada okside olur ve makrofajlar tarafından fagosite edilerek köpük hücreleri oluşmaya başlar. Bu arada proinflamatuar sitokinler (TNF alfa, IL-6, IL-1) düz kas hücre proliferasyonuna neden olur, damar duvarı kalınlaşır ve plak oluşumu başlar. Plak ilerledikçe yeni damar oluşumları gözlenir ancak bu damarlar frajil ve kanamaya yatkındır, plak içine kanamalar enflamasyonu daha da artırır. Gelişen relatif hipoksi köpük hücrelerini apoptoza uğratar ve dökülen lipit plak içinde nekrotik bir çekirdek oluşturur. Plak büyüyüp kompleks bir hal aldıkça plak üst tarafındaki fibröz kapak inceler ve sonunda bu kapak yırtılarak plak içindeki trombojenik materyal lümenine boşalır, bunun klinik karşılığı akut trombozdur ve bugün tüm mortalite nedenleri arasında birinci sıradadır.<sup>[15-19]</sup>

Ateroskleroz gelişimiyle romatoid sinovit gelişimi arasında birçok ortak nokta olduğu dikkat çekmektedir. Bu ortak özellikler **Tablo 2'**de özetlenmiştir.

**Tablo 2.** Enflamatuar sinovyal eklem ile ateroskleroz – Ortak patolojik bulgular.

Sinovyal eklem		Aterosklerotik plak
Enflamatuar hücre infiltrasyonu	Endotel aktivasyonu, adezyon molekülleri	Ateroskleroz erken safha
Sinovyal infiltrasyon	Enflamatuar hücre infiltrasyonu (makrofaj, T-helper1)	Plak gelişimi, ilerlemesi ve yırtılması
Hücreyel infiltrasyon ve doku hipertrofisi	Yeni damar oluşumları	Yeni damar oluşumları yırtılma riski ile bağlantılı
Kıkırdak yıkımı ve kemik erozyonları	Kollajen yıkımı, MMP ile düzenlenir	Fibröz kapakta erozyon, yırtılma ve tromboz

MMP: Matriks metalloproteaz

## Lipit Paradoksu

Geleneksel risk faktörlerinin RA gibi enflamatuar hastalıklara uyarlanamamasının önemli bir nedeni serum lipit seviyeleridir. RA'da total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol değerleri düşer ancak bu düşüş sadece RA'ya özgü değildir. Postoperatif dönem, sepsis gibi diğer enflamatuar durumlarda da kan lipit seviyeleri azalır. Enflamatuar olaylarda hücre bölünmesi, hücre ölümü, protein sentezi ile beraber hasar ve doku tamiri artar bunun sonucu yüksek bir talep oluşur ve lipit yıkımı artar. Özellikle proinflamatuar sitokinler de lipit metabolizmasına direkt etki ederek, LDL'nin oksidatif LDL'ye dönüşümünü hızlandırır ve makrofajların köpük hücrelerine farklılaşmasını sağlarlar. Akut faz reaktanlarındaki artma da karaciğer'de kolesterol trafiğini bozabilir ve normal kolesterol üretimi azalır.<sup>[18-23]</sup>

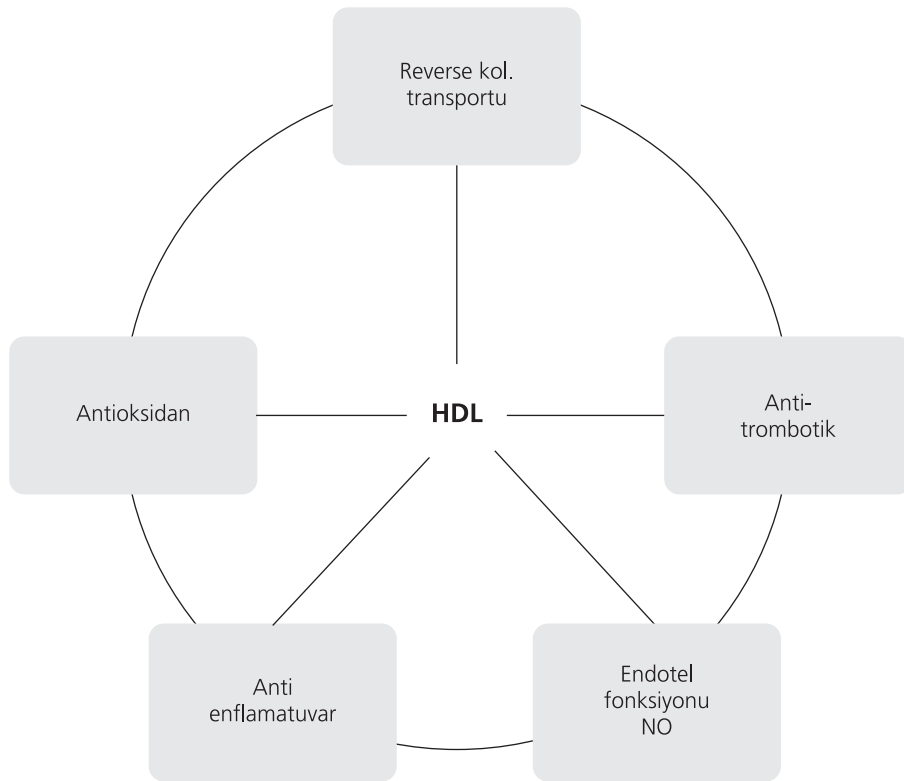
Düşük LDL düzeyleri normal popülasyonda KV olaylardan koruyucu bir rol oynarken, RA'da bu değerler yanıltıcıdır. Aktif hastalıkta LDL/HDL oranı artmıştır, RA tedavisiyle birlikte lipit seviyelerinde artış meydana gelmesine rağmen total kolesterol/HDL oranı yani aterosklerotik indeks artmaz. Enflamasyonun baskılandığı bu dönemdeki total kolesterol, LDL ve HDL hastanın gerçek lipit seviyeleridir. Kolesterol RA'da negatif akut faz

reaktanı gibi rol oynar. Lipit seviyelerindeki düşmeye rağmen KV olay riski artar, bu durum lipit paradoks olarak adlandırılır.<sup>[22-25]</sup>

HDL kolesterol, antioksidan, antitrombotik ve anti-enflamatuar rolleri yanında endotel fonksiyonlarını düzenleyici ve kolesterolü dolaşımdan karaciğere taşımak suretiyle aterosklerozdan koruyucu role sahiptir.<sup>[26]</sup> HDL'nin fonksiyonları **Şekil 1**'de özetlenmiştir. HDL'nin kan seviyesi dışında fonksiyonu da aterosklerozda önemli bir rol oynar. ApolipoproteinA1 (ApoA1) HDL yapısındaki en önemli proteindir, anti-enflamatuar ve antioksidan rolü vardır. Enflamasyon durumunda ApoA1 azalır. Bu durumda HDL lipit oksidasyonunu engelleyen paraksonaz1 taşınmasını da azaltır, paraksonaz1 aktivitesi azalır. Sonuç olarak esasta anti-enflamatuar koruyucu olan HDL, RA'da proinflamatuar, aterosklerotik bir karakter kazanır.<sup>[22,23,27]</sup>

## Vücut Kitle İndeks Paradoksu

Vücut kitle indeksinin (VKİ) yüksek olması normal popülasyonda KV riski arttırabilmektedir ancak RA hastalarında VKİ düşük olanlarda KV olay riskinde artış gözlenmiştir. RA olgularında fiziksel aktivitenin azalması ve enflamasyonla bağlantılı kas kütlelerinde azalma berabe-



Şekil 1. HDL'nin fonksiyonları.

rinde yağ oranında ve visseral yağlanmada artışa neden olabilir. Romatoid kaşeksi olarak ta adlandırılan bu durum özellikle VKİ 20 mg/m<sup>2</sup>'nin altında olanlarda KV olay riskinde artışı da beraberinde getirir. Bu da lipit paradokstan sonra RA hastalarında görülen ikinci paradoks olaydır.<sup>[28,29]</sup>

### Aterosklerozun Değerlendirilmesinde Görüntüleme Yöntemleri

Aterosklerotik hastalığın erken dönemindeki en önemli değişiklik tüm arteriyel yataktaki intima-media kalınlığında artmaktır. İntima-media kalınlığı erken aterosklerotik değişikliklerin iyi bir göstergesi olduğundan ultrasonografik olarak karotis intima-media kalınlığının ölçümü, aterosklerotik plakların varlığı, kalsifikasyon derecesi ve arteriyel lümen çapları, asemptomatik aterosklerotik hastalığın saptanmasında kullanılmaya başlanmıştır. Karotis ultrasonu ile tespit edilen artmış karotis intima media kalınlığı ve plak varlığı, RA hastaları ve romatizması olmayanlar için ateroskleroz gelişimini ve KV olayları önceden tahmin etmek için iyi birer göstergedir. Ateroskleroz açısından risk sınıflaması için kullanılacak kolay ve invaziv olmayan bir yöntemdir. Genel popülasyon için kullanılan risk algoritmaları RA hastaları için iyi bir gösterge olmayabilir. KV için yüksek riskli hastaları tespit etmek amacıyla karotis ultrasonu kullanılabilir.<sup>[30-32]</sup>

Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya pozitron emisyon tomografisi (PET) bazlı teknikler kullanılarak koroner akım rezervi ölçülerek koroner dolaşım değerlendirilebilir. Ayrıca BT kullanılarak koroner arter kalsiyum rezervi değerlendirilebilir. Koroner kalsiyum rezervinin, toplam koroner plak yükünü temsil etmede önemli bir parametre olduğu kabul edilir. Bu rezerv BT'de Agatston skoru ile derecelendirilebilir.<sup>[33]</sup> Aterosklerozun ilerlemesinde ve plak rüptüründe inflamasyon önemli olduğundan, KV hastalığının önlenmesinde vasküler inflamasyonun doğru değerlendirilmesi önemlidir. Damarlardaki fludeoksiglukoz (FDG) tutulumu makrofaj infiltrasyonu ile koreledir. Bu bulgulara dayanarak, vasküler inflamasyon değerlendirilirken FDG-PET/BT'nin faydası yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır.<sup>[33,34]</sup>

### DMARD Tedavilerin KV Olaylara Etkisi

DMARD –hastalığı düzenleyici ilaçlar– dendiğinde daha önce sadece metotreksat, sülfasalazin, hidrosiklo-rokin, leflunomid kastedilirken bugün bu tanıma biyolojikler, hedefe yönelik küçük moleküller ve biyobenzerler de dahil olmuştur.

### Metotreksat

Yaklaşık 30 yıllık RA tedavi geçmişi olmasına ve birçok yeni ajanın kullanıma girmesine rağmen halen ilk seçenek konumundadır. Metotreksatın RA'da KV morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Enflamasyonu baskılayıcı etkisi yanında kolesterol transportu üzerine olumlu etkileri ve köpük hücrelere farklılaşmayı azaltıcı rolü vardır.<sup>[35]</sup> Metaanalizde RA ve az sayıda psöriatik artrit olgusunda toplam KV olay riskinde %21, miyokard infarktüsünde %18 azalma olduğu belirtilmektedir.<sup>[36]</sup>

### Tümör nekroz faktör inhibitörleri (TNFi)

TNF alfa kuvvetli bir enflamatuvar sitokin olması yanında lipit metabolizması, insülin direnci ve endotel fonksiyonlarına da etkilidir. TNFi kan lipit seviyelerini arttırmasına rağmen, total kolesterol/HDL oranı çok değişmez. TNFi endotel disfonksiyonunu düzeltir, HDL'nin antioksidatif kapasitesini artırır ve insülin sensitivitesini artırır. Lipit profilinden bağımsız olarak TNFi KV olay riskinde %50'ye yakın azalma yapar. Bu azalma özellikle TNFi ile cevap alınan RA hastalarında daha belirgindir. TNFi bu olumlu etkisinin sınıf etkisi olup olmadığı ise henüz belli değildir.<sup>[24,37,38]</sup>

### Glukokortikoidler (GKK)

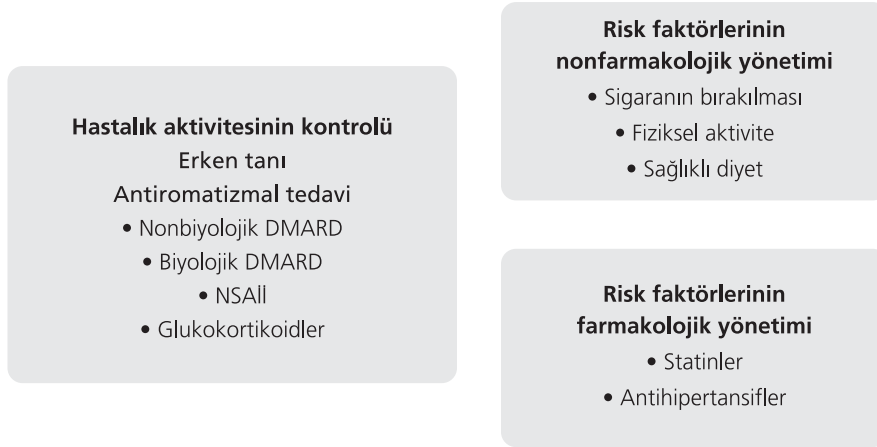
Glukokortikoidler ile KV risk ilişkisi karmaşık ve tartışmalıdır. GKK inflamasyonun tedavisinde çok etkilidir ancak insülin direncini artırabilir, hipertansiyona neden olabilir ve metabolik sendroma neden olarak KV riski artırabilirler. RA hastalarında yüksek doz GKK'lerin uzun süreli kullanımı (>7.5 mg/gün prednizolon eşdeğeri) mortalite ile ilişkilidir, ancak GKK dozunu kısıtlamanın KV olaylar üzerindeki etkisi net olarak bilinmemektedir.<sup>[39]</sup>

### KV Riskin Belirlenmesi ve Risk Yönetimi

KV riskin belirlenmesi ve risk yönetimi ile ilgili EULAR önerileri aşağıda belirtilmiştir. Romatologlar için KV risk yönetim prensipleri **Şekil 2'**de belirtilmiştir.

RA'da kardiyovasküler risk yönetimi için EULAR önerileri:<sup>[11]</sup>

- RA, KV hastalıklar için yüksek riskli kabul edilmelidir. Artmış risk hem geleneksel risk faktörlerine hem de enflamasyona bağlıdır.
- Yeterli hastalık kontrolü düşük KV risk için gereklidir.
- KV risk değerlendirilmesi tüm RA hastaları için önerilir. KV risk değerlendirilmesi antiromatizmal tedavi değiştirildiğinde yeniden yapılmalıdır.



**Şekil 2.** Romatologlar için kardiyovasküler risk yönetimi prensipleri.<sup>[25]</sup>

- Risk skor modelleri RA hastaları için aşağıdakilerden ikisi varsa 1.5 ile çarpılmalıdır:
  - Hastalık süresi >10 yıl
  - RF/CCP pozitifliği
  - Eklem dışı tutulum
- SCORE skora sistemi kullanıldığında, total kolesterol/HDL oranı kullanılmalıdır.
- Müdahaleler ulusal kılavuzlara göre yapılmalıdır.
- Statin, ACE inhibitörü ve/veya ATII antagonistleri tedavide tercih edilmelidir.
- Çoğu NSAIİ ve koksiblerin KV riskteki rolü çok iyi bilinmemektedir ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu yüzden özellikle KV hastalığı olan ya da KV risk faktörleri olan hastalarda bu ilaçlar reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.
- Kortikosteroidler: mümkün olan en düşük dozda kullanılmalıdır.
- Sigaranın bırakılması önerilmelidir.

Romatoid artrit hastalarında KV hastalık riski ile ilgili farkındalık hala tam olarak oluşmamıştır, bu hastalarda önleyici tedbirler genel popülasyona göre daha az sıklıkta alınmaktadır. Romatolog gözüyle bakıldığında, hastaların KV komorbidite yönetiminde üç ana prensip vardır; risk faktörlerinin farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavisi ve hastalık aktivitesinin kontrolü. Sigara bırakılmalı ve düzenli fiziksel aktivite yapılmalıdır. Tüm hastalar geleneksel risk faktörleri (hipertansiyon, hiperlipidemi) açısından düzenli olarak taranmalı ve herhangi bir risk artışı saptandığında buna göre tedavi edilmelidir. RA'nın erken tanı ve tedavisi de esas hedeftir. Bazı DMARD'lar inflamasyonu azaltarak KV riski azaltmasına rağmen ilaçların olası kardiyoprotektif veya zararlı özelliklerine de dikkat edilmelidir.<sup>[25]</sup>

Sonuç olarak, RA'da KV olaylar bugün için en önemli mortalite nedenidir ve özellikle yeterli tedavi olmayan, enflamasyonun baskılanmadığı RA, KV olaylar açısından Tip 2 diabet oranında risk oluşturur. Aktif hastalık döneminde kan lipid seviyeleri yanıltıcı olarak düşük seyredebilir, tedavi sonrası gerçek değerlerine ulaşır. Ateroskleroz patogeneziyle RA'daki sinovit arasındaki şaşırtıcı benzerlikler, ileride ateroskleroz da romatolojinin konusu mu acaba sorusunu akla getirebilecek ölçüdedir.

## Kaynaklar

1. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005;52:402-11.
2. Liao KP. Coronary artery disease in rheumatoid arthritis: pathogenesis, risk factors, clinical manifestations, and diagnostic implications. In: Miani RN, Romain PL, editors. *UpToDate* [Internet]. Waltham, Mass.: UpToDate; 2015. Available from: www.uptodate.com
3. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53.
4. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al.; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
5. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007;297:611-9.
6. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 2008;118:224-51.
7. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008;336:1475-82.

8. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H; SIGN group on risk estimation. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007;93:172–6.
9. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2935–59.
10. 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.
11. Peters MJ, Symmons DP, 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.
12. ATACC RA Consortium. A transatlantic cardiovascular risk calculator for rheumatoid arthritis. [Internet] 2016. Available from: <http://atacc-ra.com/>
13. Giles JT, Post WS, Blumenthal RS, et al. Longitudinal predictors of progression of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:3216–25.
14. Aubry MC, Maradit-Kremers H, Reinalda MS, Crowson CS, Edwards WD, Gabriel SE. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:937–42.
15. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:390–400.
16. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:2045–51.
17. Rothwell PM, Gutnikov SA, Warlow CP; European Carotid Surgery Trialists' Collaboration. Reanalysis of the final results of the european carotid surgery trial. *Stroke* 2003;34:514–23.
18. Everett BM, Pradhan AD, Solomon DH, et al. Rationale and design of the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial: a test of the inflammatory hypothesis of atherothrombosis. *Am Heart J* 2013;166:199–207.
19. Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation* 1999;100:2124–6.
20. Hahn BH, Grossman J, Chen W, McMahon M. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia. *J Autoimmun* 2007;28:69–75.
21. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associate with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2008;121(Suppl 1):S21–31.
22. Robertson J, Peters MJ, McInnes IB, Sattar N. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9(9):513–23.
23. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, Szekanecz Z, Nurmohamed M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:2143–54.
24. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis* 2011;70:482–7.
25. Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:693–704.
26. Berrougui H, Momo CN, Khalil A. Health benefits of high-density lipoproteins in preventing cardiovascular diseases. *J Clin Lipidol* 2012;6:524–33.
27. Watanabe J, Charles-Schoeman C, Miao Y, et al. Proteomic profiling following immunoaffinity capture of high-density lipoprotein: association of acute-phase proteins and complement factors with proinflammatory high-density lipoprotein in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:1828–37.
28. Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50: 3450–7.
29. Summers GD, Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Kitas GD. Rheumatoid cachexia and cardiovascular disease. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:445–51.
30. van Sijl AM, Peters MJ, Knol DK, et al. Carotid intima media thickness in rheumatoid arthritis as compared with control subjects: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2011;40:389–97.
31. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Carotid intima-media thickness predicts the development of CV events in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2009;38:366–71.
32. Ozen G, Sunbul M, Atagunduz P, Direskeneli H, Tigen K, Inanc N. The 2013 ACC/AHA 10-year atherosclerotic cardiovascular disease risk index is better than SCORE and QRisk II in rheumatoid arthritis: is it enough? *Rheumatology (Oxford)* 2016;55: 513–22.
33. Kerekes G, Soltész P, Nurmohamed MT, et al. Validated methods for assessment of subclinical atherosclerosis in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:224–234.
34. Tawakol A, Migrino RQ, Hoffmann U, et al. Noninvasive in vivo measurement of vascular inflammation with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Nucl Cardiol* 2005;12:294–301.
35. Liao KP, Cohen P. Coronary artery disease in rheumatoid arthritis: Implications for prevention and management. In: Maini RN, Gersh BJ, Romain PJ, editors. *UpToDate* [Internet]. Waltham, Mass.: UpToDate; 2015. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
36. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2011;108(9):1362–70.
37. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:518–31.
38. Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:522–9.
39. del Rincón I, Battafarano DF, Restrepo JF, Erikson JM, Escalante A. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:264–72.