



The association of autoimmune diseases with ischemic heart disease: a literature review

Urtė Jucevičiūtė, Giedrė Vanagaitė, Tadas Vanagas

Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania

Abstract

An autoimmune disease is an illness that causes the immune system to produce antibodies against body tissues. There are organ specific and organ non-specific – systemic autoimmune diseases. Systemic autoimmune diseases are more likely to cause coronary heart disease and usually rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus are the main causes of acceleration of coronary heart disease and development of an illness. For instance, a large Danish cohort study presented that the risk of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis is similar to that in patients with diabetes mellitus. On the other hand, the prevalence of autoimmune diseases is not so high, for example, rheumatoid arthritis is 0,5%-1,0%. However, the observed association between the development and exacerbation of autoimmune diseases and coronary heart disease forces the physician to take into account the existing autoimmune pathology, evaluate risk factors and take care of their prevention, and treatment. The article discusses the link between rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and coronary heart disease, the peculiarities of prevention and treatment.

Aim: To evaluate the impact of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus to the diagnosis, treatment and prevention of coronary heart disease

Methods: literature sources were selected from the PubMed database using keywords: coronary heart disease, autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus.

Conclusions: Patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus have an increased risk of developing coronary heart disease. It is important to note, that the traditional coronary heart disease risk assessment calculator SCORE underestimates patients with autoimmune diseases. Effective control of risk factors for rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus and coronary heart disease is important.

Key words: coronary heart disease, autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus.

Autoimuninių ligų sąsaja su išemine širdies liga: literatūros apžvalga

Urtė Jucevičiūtė, Giedrė Vanagaitė, Tadas Vanagas

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

Santrauka

Autoimuninės ligos (AL) — tai patologinė imuninės sistemos reakcija prieš organizmo audinius. Dažniausiai sisteminės – organui nespecifinės AL sukelia išeminę širdies ligą (IŠL). Literatūroje minimas reumatoidinis artritas (RA) ir sisteminė raudonoji vilkligė (SRV) yra labiausiai susijusios su IŠL patofiziologinio mechanizmo pagreitėjimu ir ligos išsivystymu. Atliktame didelės apimties Danijos tyrime pastebėta, kad sergantieji RA turi panašią riziką sirgti miokardo infarktu kaip ir pacientai su cukriniu diabetu. Kita vertus AL paplitimas nėra toks aukštas, pavyzdžiui, RA — apie 0,5-1% bendros populiacijos. Vis dėlto pastebėtas ryšys tarp AL ir IŠL išsivystymo ar paūmėjimo verčia gydytoją atidžiau atkreipti dėmesį į paciento anamnezę, rizikos veiksnių prevenciją ir gydymą. Straipsnyje apžvelgiama RA, SRV ir IŠL sąsajas, prevencijos ir gydymo ypatumus.

Tikslas: įvertinti RA bei SRV įtaką IŠL diagnostikai, prevencija ir gydymui.

Metodai: literatūros šaltiniai buvo renkami iš PubMed duomenų bazės, pasitelkiant raktažodžius: išeminė širdies liga, autoimuninės ligos, reumatoidinis artritas, sisteminė raudonoji vilkligė.

Išvados: Sergantys RA ir SRV turi padidėjusią riziką sirgti IŠL. Svarbu atkreipti dėmesį, kad tradicinė IŠL rizikos vertinimo skaičiuoklė SCORE nepakankamai įvertina sergančiuosius AL. Siekiant išvengti IŠL, sergant autoimuninėmis ligomis, didžiausias dėmesys turi būti skiriamas tinkamam AL gydymui, ligos paūmėjimų profilaktikai bei tradicinių modifikuojamų IŠL rizikos veiksnių korekcijai.

Raktiniai žodžiai: išeminė širdies liga, autoimuninė liga, reumatoidinis artritas, sisteminė raudonoji vilkligė.

Įvadas

Autoimuninės ligos (AL) susijusios su patologine imuninės sistemos reakcija prieš sveikus organizmo audinius. Pagrindinė AL priežastis - antikūnų hiperprodukcija prieš įvairius ląstelių taikinius. AL gali būti organui specifinės ir sisteminės. Dažniausiai širdies ir kraujagyslių sistemą pažeidžia sisteminės AL [1,5,6]. Sergant lėtinėmis sisteminėmis AL pagrindinis patogenezinis mechanizmas, siejamas su išeminės širdies ligos (IŠL) išsivystymu — tai aterosklerozės plokštelių susidarymas dėl imuninių kompleksų kaupimosi vidiniame arterijos sluoksnyje. Aterosklerozinė plokštelė siaurina arterijos spindį, mažina kraujo pritekėjimą, arterijos elastingumą bei priklausomai nuo kraujagyslių pažeidimo lokalizacijos gali sukelti išeminę širdies ligą, smegenų kraujagyslių ligą arba periferinių arterijų ligą [3]. Dauguma AL didina pacientų mirtingumą nuo širdies ir kraujagyslių ligų lyginant su bendra populiacija [3-9,13,14]. Nustatyta, kad IŠL gali sukelti, tokios AL kaip Sjogreno sindromas, antifosfolipidinių antikūnų sindromas, polimialgija, gigantinių ląstelių arteritas, tačiau šios ligos klinikinėje praktikoje retos [12,14]. Todėl šiame straipsnyje apžvelgiamos dažnesnių autoimuninių ligų — reumatoidinio artrito (RA) ir sisteminės raudonosios vilkligės (SRV), sąsajos su IŠL, prevencijos ir gydymo ypatumai. Klinikiniame gydytojo darbe svarbu atkreipti dėmesį į AL ir IŠL sąsajas, nes teisingas AL kontroliavimas gali užkirsti kelią IŠL progresavimui.

Reumatoidinis artritas

Etiologija ir patogenezė

RA paplitimas yra apie 0,5-1% gyventojų, bet moterys serga 2-3 kartus dažniau nei vyrai [1,6,12,14]. Kaip ir daugumos AL, taip ir RA, etiologija yra daugiafaktorinė ir iki galo neaiški. Ieškoma aplinkos, genetinių ir infekcinių veiksnių, galinčių paaiškinti ligos priežastį. Rastos genetinės sąsajos tarp HLA-DR4, HLA-DRB1 alelius turinčių asmenų: apie 50% rizikos susirgti RA lemia šie ir kiti genetiniai veiksniai [1, 29]. Ligos patogenezė aiškinama nuolat vykstant imuninių ląstelių atsakui į nežinomą antigeną. Manoma, kad šis antigenas gali

būti infekcinis, tačiau RA sukeliantys išoriniai faktoriai nėra nustatyti [1]. Svarbiausia RA patogenezės grandis – imuninių ląstelių (T ir B limfocitų, dendritinių ląstelių, makrofagų) aktyvacija, migracija, proliferacija, uždegimo mediatorių (citokinų, chemokinų) išsiskyrimas ir jų sąveika ne tik su jungiamojo audinio ląstelėmis, chondrocitais, fibroblastais, osteoklastais, bet ir su kraujagyslių vidinį sluoksnį išklončiais endotelioцитais. [1,3,12,14,16].

Joint distribution (0–5)	
1 Large joint	0
2–10 Large joints	1
1–3 Small joints (large joints not counted)	2
4–10 Small joints (large joints not counted)	3
>10 Joints (at least one small joint)	5
Serology 0–3	
Negative RF and negative ACPA	0
Low positive RF or low positive ACPA	2
High positive RF or high positive ACPA	3
Symptom duration	
<6 weeks	0
>6 weeks	1
Acute phase reactants	
Normal CRP and normal ESR	0
Abnormal CRP or abnormal ESR	1
RF = rheumatoid factor; ACPA = anti-citrullinated protein (anti-CCP) antibodies; CRP = C-reactive protein; ESR = erythrocyte sedimentation rate	

1 pav. American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) 2010 reumatoidinio artrito klasifikacijos kriterijai

RA – dažniausia sisteminė AL, kuri pasireiškia lėtiniu, progresuojančiu poliartritu bei gali pažeisti ekstrastaurinius organus: širdį, plaučius, akis, odą, predisponuoti vaskulito ir amiloidozės vystymąsi [1, 12]. Apie 50% ligonių nustatoma ekstrastauriniai RA požymiai. Dažniausiai randami neskausmingi, kieti poodiniai reumatoidiniai mazgeliai, lokalizuoti

alkūnės, plaštakų srityse. Reumatoidiniui vaskulitui būdingos taškinės kraujosrūvos aplink nagus, polineuropatija, neskausmingos opos odoje. Pasitaiko ir kitos retesnės išraiškos – eksudacinis pleuritas, perikarditas, pleuros sąaugos, alveolitas, miokarditas, endokarditas, aortos ir mitralinio vožtuvo nesandarumas, inkstų amiloidozė [1].

Reumatoidinio artrito diagnostika remiasi ACR (angl. American College of Rheumatology) ir EULAR (angl. European League Against Rheumatism) organizacijų 2010 metais paruoštais diagnostiniais kriterijais (1 pav.) [2]. Surinkus >6 balus nustatoma RA diagnozė. Praktikoje įtarti RA padeda klasikiniai ir dažniausiai pasitaikantys RA požymiai: rytinis sąnarių sąstingis >1 val., >6 savaites išliekantis artritas 3 ir daugiau sąnarių, plaštakų sąnarių artritas, >6 savaites trunkantis simetrinis artritas, reumatoidiniai mazgeliai, teigiama reumatoidinių faktorių paieška serume, tipiniai rentgenografiniai pakitimai sąnariuose [2]. Lėtinis sisteminis uždegiminis atsakas, endotelioцитų pažeidimas bei vaskulitas skatina vystytis aterosklerozei, todėl sergantieji uždegiminėmis jungiamojo audinio ligomis, tarp jų ir RA, dažniau serga ir IŠL [3-9,13,14,16]. Atlikta 24-ių mokslinių tiriamųjų darbų metaanalizė, kurioje išanalizuoti 111 758 pacientų klinikiniai atvejai, parodė, kad rizika numirti nuo IŠL yra 1,59 karto didesnė sergantiems RA lyginant su bendra populiacija [9].

Sisteminė raudonoji vilkligė

Etiologija ir patogenezė

SRV – tai sisteminė AL, kurios metu antikūnai reaguoja su specifiniais taikininiais ląstelių branduoliuose, todėl pažeidžiamos visos organų sistemos, iš jų dažniausiai - inkstai, serozinės plėvės, nervų sistema ir plaučiai [1]. SRV paplitimas yra 0,05% gyventojų, o moterys serga 9 kartus dažniau [19]. Liga pasireiškia dėl autoantikūnų poveikio prieš paties organizmo ląstelių paviršines, branduolių ar citoplazmos daleles, imunoglobulinus, koaguliacijos faktorius (antinukleariniai antikūnai (ANA) prieš DNR, RNR, histonus, Sm, SSA, SSB ir t.t). Iš etiologinių veiksnių svarbi yra hormonų veikla, genetinė predispozicija (dažniau serga turintys HLA B₈ DR₂ DR₃ antigenus), išoriniai veiksniai: saulės poveikis, infekcijos, medikamentai, stresinės situacijos [1].

Klinika ir diagnostika

SRV ligos eiga individuali – gali būti lėtinė, be vidaus organų pažeidimo ir labai greitai besivystanti per kelis mėnesius sukelti daugiasisteminių organų nepakankamumą. Platus antigenų spektras lemia nevienodą daugiasisteminių audinių pažeidimą [1]. Pažeidžiama oda (atsiranda eriteminiai bėrimai veide, peteliškės formos), būdinga fotosensibilizacija, įvairūs odos vaskulito požymiai, alopecija; burnos ir nosies erozijos, opelės; sąnariai bei raumenys (būdinga sąnarių ir raumenų skausmai, uždegimai - artritas, miozitas); inkstai (nustatoma proteinurija, hematurija, inkstų funkcijos nepakankamumas); širdis (atsiranda vožtuvų pažeidimas, perikarditas, endokarditas, miokarditas); plaučiai (vystosi pulmonitas, pleuritas, plaučių embolija, trombozė); centrinė ir periferinė nervų sistema (emocijų ir intelekto pakitimai, traukuliai, psichozė, polineuropatijos); kraujo ląstelės (būdinga anemija, leukopenija, trombocitopenija); taip pat būdingas sisteminis limfmazgių padidėjimas, splenomegalija; arterinės ir veninės trombozės, karščiavimas, galvos skausmai, bendras silpnumas [1, 17, 18, 19]. SRV diagnozuojama atmetus kitas ligas, kurios galėjo nulemti tam tikros organų sistemos pažeidimą. Kadangi organų pažeidimas yra labai plati ir nespecifinė, atmetus kitas ligas ir nustatius bent 4 iš 11 paminėtų organų sistemų pažeidimą, galima įtarti SRV. Šie diagnostiniai kriterijai paremti ACR rekomendacijomis. Kaip ir RA, taip ir SRV būdingas sisteminis lėtinis uždegimas ir vaskulitas skatina vainikinių arterijų aterosklerozei ir IŠL vystymąsi [3-9,13-19]. Sisteminė 28 straipsnių apžvalga parodė, kad sergantieji SRV turi dvigubai didesnę riziką sirgti širdies ir kraujagyslių ligomis (infarktu, insultu ir periferine arterijų liga), lyginant su bendra populiacija [19].

IŠL klinika, sergant RA ir SRV

Krūtinės angina (KA) sukelia padidėjusį deguonies poreikį miokardo ląstelėse ir sumažėjusį deguonies tiekimą dėl vainikinių arterijų susiaurėjimo. AL sergantys pacientai patiria panašius IŠL simptomus kaip ir bendra populiacija: spaudžiantis, maudžiantis skausmas už krūtinkaulio, diskomfortas krūtinės plote, provokuojamas fizinio krūvio ar emocinio streso, rimstantis poilsio metu ar pavartojus nitratus, lydymas dusulio, pykinimo,

silpnumo, pulso pokyčių [20]. Pagrindiniai skirtumai yra, kad AL sergantys pacientai rečiau skundžiasi klasikiniais KA simptomais ir skausmai nėra tokie intensyvūs ūminio išeminio sindromo (ŪIS) metu [10]. RA sergantys pacientai dažniau serga sunkesniu ŪIS: Švedijos tyrimas, kuris įtraukė 1135 pacientus sergančius RA ir sirgusius ŪIS, parodė, kad pacientai su RA dažniau patiria staigią mirtį dėl širdies sustojimo, miokardo infarktą su ST segmento pakilimu (MI su STP), turi aukštesnius troponino lygius bei dažnesnes komplikacijas, nei pacientai nesergantys RA [4,10,15,16]. Atliktame didelės apimties Danijos tyrime pastebėta, kad sergantieji RA turi panašią riziką sirgti miokardo infarktu kaip ir pacientai su cukriniu diabetu [7]. Nors nėra aišku, kodėl AL sergantys pacientai skausmą krūtinėje išsako rečiau, manoma, kad tai gali būti nulemta mažesnio fizinio aktyvumo, sąlygoto sąnarių pažaidų, taip pat dėl ilgalaikio gydymo nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU), gliukokortikoidais (GKK) bei ligą modifikuojančiais vaistais (LMV) [15,16].

IŠL prevencija, sergant RA ir SRV

EULAR 2017 m. atnaujino IŠL kontrolės rekomendacijas sergantiems RA [6]. Pagrindiniai IŠL prevencijos principai sergantiems RA yra IŠL rizikos veiksnių kontrolė ir optimalus medikamentinis RA gydymas. IŠL rizikos veiksnių kontrolė EULAR remiasi 2016 m. Europos kardiologų draugijos gairėmis ir 2019 m. dislipidemijos gydymo gairėmis. Rekomenduojama palaikyti kraujo spaudimą <140/90 mmHg, cukrinio diabeto kontrolę HbA1c <7%, dislipidemijos kontrolę: labai didelės širdies ir kraujagyslių ligų rizikos pacientams mažo tankio lipoproteinai (MTL) <1,4 mmol/l, didelės rizikos – MTL <1,8 mmol/l, vidutinės rizikos MTL <2,6 mmol/l, mažos rizikos MTL <3 mmol/l, didelio tankio lipoproteinai (DTL) vyrams >1 mmol/l, moterims >1,2 mmol/l, trigliceridų koncentracija (TG) <1,7 mmol/l. Svarbi svorio kontrolė palaikant kūno masės indeksą (KMI) 20-25 kg/m² ribose, juosmens apimtį vyrams <94 cm, moterims <80 cm. Širdies ir kraujagyslių ligų (ŠKL) bei IŠL riziką padeda mažinti rūkymo nutraukimas, bei reguliarus fizinis aktyvumas: vidutinio intensyvumo fizinės veiklos po 30-60 min. per dieną. Taip pat svarbi dietos korekcija: laikytis mažai druskos ir riebalų turinčios sveikos mitybos, vartojant daug neskaldytų grūdų produktų, daržovių,

vaisių ir žuvies [20,21,22]. Pažymėtina, kad RA paūmėjimas ir padidėjęs uždegimo žymenų (CRP, ENG, citokinų) kiekis, aterosklerozinės plokštelės miego arterijose, anticitrulininių antikūnų (a-CCP) ir reumatoidinio faktoriaus (RF) padidėjimas, ekstrasąnariniai RA požymiai, funkcinės veiklos sutrikimas ir hipotiroidizmas yra nauji svarbūs rizikos veiksniai skatinantys IŠL vystymąsi. RA ligos trukmė neturi didelės reikšmės IŠL rizikai, tačiau paūmėjimų dažnis ir trukmė nekelia abejonių su IŠL rizikos padidėjimu [6, 26].

EULAR 2019 m. SRV gydymo rekomendacijos patvirtina, kad sergantieji SRV taip pat turi specifinius naujus IŠL riziką didinančius veiksnius, kurie gali padėti atkreipti gydytojo dėmesį: lėtinis nefritas, CRP padidėjimas, komplemento C3 kiekio sumažėjimas, antikūnai prieš DNR, antifosfolipidinių antikūnų nustatymas [5]. Sergantiems SRV dėmesys skiriamas pavojingų inkstų, CNS, hematologinių, infekcinių ligų prevencijai ir gydymui, tačiau svarbu žinoti, kad yra padidėjusi rizika susirgti ir IŠL. Rekomenduojama įvertinti ir koreguoti tradicinius rizikos veiksnius bei siekti geros SRV gydymo kontrolės.

Sergančiųjų AL rizika sirgti IŠL yra nuvertinama tradicinėmis skaičiuoklėmis [30,31]. Rizikos įvertinimas sergantiems AL turėtų būti atliekamas po kiekvieno gydymo keitimo ir bent kartą kas 5 metus naudojant SCORE (angl. Systematic Coronary Risk Evaluation) skaičiuoklę ir gautą skaičių dauginant iš faktoriaus 1,5, nes skaičiuoklė yra pritaikyta bendrai populiacijai ir neįtraukia naujų sergančiųjų AL rizikos veiksnių [6,30,31]. Taip pat siūloma atlikti patikrą nesimptominiams AL sergantiems pacientams dėl aterosklerozinių plokštelių miego arterijose naudojant ultragarsinį kaklo kraujagyslių tyrimą [5,6,30,31]. Rekomenduojama reikiamą gydymą ir kontrolę skirti tiek gerai žinomiems IŠL rizikos veiksniams (statiniais, antihipertenziniais vaistais, mažomis aspirino dozėmis, antidiabetiniais vaistais – kaip ir nesergantiems AL), tiek specifiniams rizikos veiksniams koreguoti (gera AL gydymo kontrolė, optimalus medikamentinis gydymas stengiantis išvengti paūmėjimų) [5,17,18, 28]. Tiek RA, tiek SRV gydymas trunka ilgai ir yra kompleksiškas. Tradicinis medikamentinis RA gydymas susideda iš simptominių

vaistų (NVNU ir GKK) bei pagrindinių LMV. SRV gydoma NVNU, GKK, aminocholiniais, citotoksiniais vaistais [1,5,6]. Problema kyla, nes nors NVNU ir GKK iš vienos pusės slopina uždegimą ir ligos paūmėjimą, bet kartu didina riziką sirgti IŠL, todėl turėtų būti vartojami atsargiai. GKK sutrikdo lipidų apykaitą, didina gliukozės kiekį kraujyje, didina svorį, o tai didina IŠL riziką. NVNU gali didinti AKS, bloginti AH kontrolę sergantiems pacientams, sukelti edemas sergantiems širdies funkcijos nepakankamumu. Todėl rekomenduojama kiek įmanoma mažinti GKK ir NVNU dozę bei vartojimo trukmę sergantiems AL [5,6,23,24,27].

Išvados

Sergantys RA ir SRV turi padidėjusią riziką sirgti IŠL. Taip pat tikėtina, kad kitos AL turi sąsajas su IŠL, tačiau jos dar nėra gerai žinomos. Tradicinė IŠL rizikos vertinimo skaičiuoklė SCORE nepakankamai įvertina sergančiuosius AL. Tiek RA, tiek SRV turi specifinių rizikos veiksnių, prisidedančių prie kraujagyslių pažeidimo, tačiau nevisiškai aišku, kaip juos koreguoti. Šiuo metu, remiantis naujausiomis gairėmis, didžiausias dėmesys turi būti skiriamas tinkamam AL gydymui, ligos paūmėjimų profilaktikai bei tradicinių modifikuojamų IŠL rizikos veiksnių korekcijai.

Literatūros šaltiniai

1. Asta Baranauskaitė, Vaida Didžiariekiene EE. Reumatinės ligos. Vitae Litera; 2016. 121 p.
2. Aletaha D, *et al.* 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62(9):2569–81.
3. Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: Atherosclerosis in autoimmune diseases. Vol. 2, Nature Clinical Practice Rheumatology. Nat Clin Pract Rheumatol; 2006. p. 99–106.
4. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman K V., Roger VL, Jacobsen SJ, *et al.* Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2005 Feb;52(2):402–11.
5. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, *et al.* 2019 Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Vol. 78, *Annals of the Rheumatic Diseases.* BMJ Publishing Group; 2019. p. 736–45.
6. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* . 2017;76:17–28.
7. Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, *et al.* The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:929–34.
8. B W, T M, F J, MY H, S W-J. Coronary Artery Calcification Is Related to Inflammation in Rheumatoid Arthritis: A Long-Term Follow-Up Study. *Biomed Res Int.* 2016;
9. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res.* 2008 Dec 15;59(12):1690–7.
10. Mantel Ä, Holmqvist M, Jernberg T, Wållberg-Jonsson S, Askling J. Rheumatoid arthritis is associated with a more severe presentation of acute coronary syndrome and worse short-term outcome. *European Heart Journal.* 2015;36(48):3413-3422.
11. Tektonidou MG, Kravvariti E, Konstantonis G, Tentolouris N, Sfrikakis PP, Protogerou A. Subclinical atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus: Comparable risk with Diabetes Mellitus and Rheumatoid Arthritis. *Autoimmun Rev.* 2017 Mar 1;16(3):308–12.

12. Kurmann RD, Mankad R. Atherosclerotic vascular disease in the autoimmune rheumatologic woman. *Clin Cardiol.* 2018 Feb 1;41(2):258–63.
13. Roifman I, Beck PL, Anderson TJ, Eisenberg MJ, Genest J. Chronic inflammatory diseases and cardiovascular risk: A systematic review. Vol. 27, *Canadian Journal of Cardiology.* Pulsus Group Inc.; 2011. p. 174–82.
14. Amaya-Amaya J, Montoya-Sánchez L, Rojas-Villarraga A. Cardiovascular Involvement in Autoimmune Diseases. 2014;
15. Douglas KMJ, Pace A V., Treharne GJ, Saratzis A, Nightingale P, Erb N, et al. Excess recurrent cardiac events in rheumatoid arthritis patients with acute coronary syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2006 Mar;65(3):348–53.
16. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Testa A, Revuelta J, Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA. Increased Prevalence of Severe Subclinical Atherosclerotic Findings in Long-Term Treated Rheumatoid Arthritis Patients Without Clinically Evident Atherosclerotic Disease. *Medicine (Baltimore).* 2003 Nov;82(6):407–13.
17. Lertratanakul A, Wu P, Dyer AR, Kondos G, Edmundowicz D, Carr J, et al. Risk factors in the progression of subclinical atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res [Internet].* 2014 [cited 2020 Aug 3];66(8):1177–85.
18. Magder L, Petri M. Incidence of and Risk Factors for Adverse Cardiovascular Events Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *American Journal of Epidemiology.* 2012;176(8):708-719.
19. Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Aug;43(1):77–95.
20. Sudarytojas Remigijus Žaliūnas. Kardiologijos pagrindai. Kaunas: Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakulteto Kardiologijos klinika; 2019. 823 p.
21. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk | *European Heart Journal* | Oxford Academic.
22. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al, 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016;37:2315–81.
23. Avina-Zubieta J, Abrahamowicz M, De Vera M, Choi H, Sayre E, Rahman M et al. Immediate and past cumulative effects of oral glucocorticoids on the risk of acute myocardial infarction in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Rheumatology.* 2012;52(1):68-75.
24. Jung H, Bobba R, Su J, Shariati-Sarabi Z, Gladman DD, Urowitz M, et al. The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2010 Mar;62(3):863–8.
25. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Network meta-analysis. *BMJ* 2011 Jan 15;342(7789):154.
26. Del Rincón I, Polak JF, O’Leary DH, Battafarano DF, Erikson JM, Restrepo JF, et al. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun 1;74(6):1118–23.
27. 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(2):264–72.
28. Arts EEA, Fransen J, Den Broeder AA, Van Riel PLCM, Popa CD. Low disease activity (DAS28 \leq 3.2) reduces the risk of first cardiovascular event in rheumatoid arthritis: A

time-dependent Cox regression analysis in a large cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Oct 1 ;76(10):1693–9.

29. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum*. 2000;43(1):30–37.
30. Arts EE, Popa C, den Broeder AA, et al. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:668–74.
31. Arts EE, Popa CD, den Broeder AA, et al. Prediction of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: performance of original and adapted SCORE algorithms. *Ann Rheum Dis* 2016;75:674–80