

Artículo Original

Frecuencia de dislipidemia y otros factores de riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide

Frequency of dyslipidemia and other cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis

Dora Elizabeth Montiel de Jarolín¹, Sandra Holtzberger², Cinthia Gill²

¹Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Centro Médico Nacional, Hospital Nacional. Departamento de Medicina Interna. Servicio de Clínica Médica. Itauguá, Paraguay

²Universidad Nacional de Itapúa. Postgrado en Medicina Interna. Hospital Nacional. Itauguá, Paraguay

RESUMEN

Introducción: la artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria, crónica y sistémica que se caracteriza por un progresivo deterioro funcional. La enfermedad cardiovascular asociada a eventos ateroscleróticos es una de las causas de morbilidad en pacientes con AR.

Objetivo: determinar la frecuencia de dislipidemia y de otros factores de riesgo cardiovascular en pacientes con AR que consultan el Hospital Día del Hospital Nacional de Itauguá en el periodo enero 2018-marzo 2018.

Material y Método: estudio observacional descriptivo de corte trasverso. Se incluyeron 45 pacientes con AR a quienes se les determinó perfil lipídico sérico. Los resultados se clasificaron según el reporte modificado en el 2004 del Tercer panel de tratamiento del adulto (ATP III). Además, se determinó la actividad de la enfermedad, el índice de masa corporal, los factores de riesgo cardiovascular asociados (hipertensión arterial, diabetes mellitus, sedentarismo, uso de corticoides)

Resultados: fueron incluidos 45 pacientes, mujeres 36 (80%), varones 9 (20%), edad media 48±14 años, tiempo de enfermedad media 54,8±64 meses, artritis inactiva 27 (60%), artritis activa 18 (40%). Presentaron PCR media 1,6±2,7 mg/dL, eritrosedimentación media 28,5±18,7 mm/1° h, dislipidemia 17

(38%), colesterol total media $189\pm 42,3$ mg/dL, hipercolesterolemia 16 (36%), LDL-C media de 97 mg/dL, HDL-C media 44,5 mg/dL, HDL-c bajo 18 (40%), triglicéridos media 140 mg/dL, hipertrigliceridemia 11 (25%), glicemia media 95 mg/dL. Tenían hipertensión arterial 11 (24,4 %), diabetes mellitus 2 (4,4%), uso de corticoides 24 (55%), dosis media diaria de prednisona 10 mg, sedentarismo 28 (65%), IMC media $27\pm 6,2$ k/m², sobrepeso 13 (29%), obesidad 10 (22%). La eritrosedimentación 1º hora > 20 mm fue significativo con la aparición la dislipidemia (p 0,02 y el uso de prednisona fue estadísticamente significativo con la presencia de HDL-c bajo

Conclusión: la frecuencia de dislipidemia fue 38%, los factores de riesgo asociados principales fueron el sedentarismo y el sobrepeso/obesidad. La hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia y el HDL-c bajo, los factores de riesgo asociados a la enfermedad fueron la actividad de la enfermedad no controlada, el uso de prednisona y los marcadores de la inflamación como la eritrosedimentación acelerada.

Palabras clave: artritis reumatoide, dislipidemias, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad

ABSTRACT

Introduction: rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune, inflammatory, chronic and systemic disease characterized by a progressive functional deterioration. Cardiovascular disease associated with atherosclerotic events is one of the causes of morbidity and mortality in patients with RA.

Objective: to determine the frequency of dyslipidemia and other cardiovascular risk factors in patients with RA who consult the Day Hospital of the National Hospital of Itauguá in the period January 2018-March 2018.

Material and Method: descriptive observational study of transverse section. We included 45 patients with RA who were determined serum lipid profile. The results were classified according to the modified report in 2004 of the Third Adult Treatment Panel (ATP III). In addition, the activity of the disease, the body mass index, the associated cardiovascular risk factors (hypertension, diabetes mellitus, sedentary lifestyle, use of corticosteroids) were determined.

Results: 45 patients were included, 36 women (80%), 9 males (20%), 48 ± 14 mean age, 54.8 ± 64 months mean disease time, 27 (60%) inactive arthritis, 18 active arthritis (60%). 40%). CRP presented mean 1.6 ± 2.7 mg / dL, mean erythrocytes 28.5 ± 18.7 mm / 1° h, dyslipidemia 17 (38%), mean total cholesterol 189 ± 42.3 mg / dL, hypercholesterolemia 16 (36%), average LDL-C of 97 mg / dL, HDL-C mean 44.5 mg / dL, HDL-c low 18 (40%), mean triglycerides 140 mg / dL, hypertriglyceridemia 11 (25%), mean glycemia 95 mg / dL. They had high blood pressure 11 (24.4%), diabetes mellitus 2 (4.4%), use of corticosteroids 24 (55%), average daily dose of prednisone 10 mg, sedentary lifestyle 28 (65%), mean BMI 27 ± 6 , $2 \text{ k} / \text{m}^2$, overweight 13 (29%), obesity 10 (22%). The activity of the disease was not statistically significant with dyslipidemia (p 0.6) but the use of prednisone was statistically significant in relation to the presence of low HDL-c.

Conclusion: the frequency of dyslipidemia was 38%, the main associated risk factors were sedentary lifestyle and overweight / obesity.

Key words: rheumatoid arthritis, dyslipidemia, hypertension, diabetes mellitus, obesity

Autor correspondiente

Dra. Dora Elizabeth Montiel de Jarolín, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Centro Médico Nacional - Hospital Nacional, Departamento de Medicina Interna. Itauguá, Paraguay

Correo electrónico: dradoramontiel@hotmail.com

Artículo recibido: 26 octubre 2018

Artículo aceptado: 07 diciembre 2018

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria, crónica que se asocia con un proceso de aterogénesis acelerado⁽¹⁻⁵⁾. La enfermedad cardiovascular (ECV) es 1.5 veces mayor en la artritis reumatoide (AR), debido a la aterosclerosis subclínica que se desarrolla antes del diagnóstico de la AR.⁵⁻¹⁰

Los pacientes con AR tienen un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular prematura con una capacidad reducida para modificar los factores de riesgo tradicionales, por una menor movilidad y actividad física reducida, relacionada con una sinovitis activa. La AR se asocia con un patrón anormal de lipoproteínas, predominantemente niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL)⁽¹¹⁻¹⁵⁾. Estos pacientes a parte de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, presentan un estado de aterogenesis aumentado relacionado con el proceso inflamatorio crónico⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. Se ha observado que en los pacientes con AR con sinovitis activa los niveles de colesterol total, colesterol de alta densidad LDL-c, colesterol de alta densidad HDL-c se encuentran disminuidos, por el contrario, la disminución de la inflamación puede cursar con aumentos en los valores de lípidos séricos^(2, 3).

Los eventos cardiovasculares constituyen la causa más frecuente de muerte en estos pacientes, aproximadamente un 40 % de las mismas atribuidas a enfermedad coronaria⁽³⁻⁷⁾.

Los pacientes con actividad de la enfermedad muestran un perfil aterogénico aumentado comparado con la población sin AR. Simultáneamente los fármacos utilizados para controlar la actividad de la enfermedad producen una alteración del metabolismo de los lípidos, sobre todo secundario al uso de corticoides⁽⁶⁻¹⁵⁾.

Los pacientes con AR activa o no, tienen un patrón caracterizado por HDL bajo⁽⁸⁾.

La carga inflamatoria en la AR se asocia con cambios cualitativos y cuantitativos en las lipoproteínas. La lipoproteína de alta densidad (HDL) tiene numerosas funciones antiinflamatorias y ateroprotectoras, promoviendo el transporte inverso del colesterol desde la circulación al hígado y previniendo la oxidación de las LDL. Esta función protectora puede verse afectada durante los procesos patológicos que aceleran los eventos CV en los pacientes con AR⁽¹⁷⁾.

El objetivo del estudio fue determinar la frecuencia de dislipidemia y otros factores de riesgo cardiovascular tradicionales y asociados con la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide que consultan el Hospital Día del Hospital Nacional de Itauguá en el periodo enero- marzo 2018.

MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño del estudio fue de tipo observacional, descriptivo, de corte trasverso con componente analítico. El universo estuvo conformado por pacientes con el diagnóstico de AR que consultaron en forma regular en Hospital Día del Hospital Nacional de Itauguá en el periodo enero 2018-marzo 2018.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con edad mayor de 18 años, con diagnóstico de AR según los criterios de la *American Collage of Rheumatology* (ACR)⁽⁸⁾.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes con dislipidemia primarias, pacientes con otras enfermedades reumatológicas diferentes a la AR, pacientes con diabetes mellitus tipo 2, historias clínicas incompletas, que no tenían el dosaje de perfil lipídico y los que presentaban un evento cardiovascular previo.

Las variables analizadas fueron la edad, sexo, índice de masa corporal, presencia o ausencia de hipertensión arterial, antecedente de sedentarismo, el tabaquismo, la actividad de la enfermedad y la duración de la AR en meses o años, eritrosedimentación, proteína C reactiva, uso de prednisona y dosis de la misma. Las variables laboratoriales fueron glicemia, perfil lipídico (CT, HDLc, LDLc, triglicéridos). Se consideró hipercolesterolemia a los valores de colesterol total ≥ 200 mg/dL, HDLc ≤ 40 mg/dL en varones y ≤ 50 mg/dL en mujeres, LDLc ≥ 100 mg/dL. Se consideró hipertrigliceridemia a triglicéridos ≥ 150 mg/dL como se establece en el reporte modificado en el 2004 del tercer panel del tratamiento del adulto (ATP III)⁽⁸⁾. Los valores de glicemia entre 100 y 125 mg/dL se asumieron como glucosa en ayunas alterado.

Estimación del tamaño de la muestra: se esperó una proporción de dislipidemia de 75% ⁽⁹⁾, una amplitud de 0,10 (precisión), nivel de confianza 95% lo que arroja un tamaño mínimo de 72 pacientes, por lo que este estudio es un reporte preliminar.

Análisis de los datos:

Los datos fueron ingresados en una planilla electrónica Microsoft Excel[®], posteriormente analizadas con Epi Info 2007[®] utilizando estadística descriptiva. Los resultados se expresaron en forma de proporciones para las variables cualitativas y como media y desviación estándar para las variables continuas. Se utilizaron tablas para la presentación de las características clínicas y

laboratoriales de los pacientes que conformaron la muestra. Para establecer relaciones entre las variables se utilizaron tablas de contingencias y la prueba de chi cuadrado para variables cualitativas, se consideró una $p < 0,05$ como significativa.

RESULTADOS

Fueron estudiados 45 pacientes: mujeres 36 (80%) y varones 9 (20%), la edad media fue $48,6 \pm 14,2$ años, el IMC medio fue $27 \pm 6,2$ k/m². Todos los pacientes estaban bajo tratamiento con metotrexate, ácido fólico, hidroxiclороquina como tratamiento de la enfermedad.

La dislipidemia fue el factor de riesgo cardiovascular más frecuente (38%) (Tabla 1). La glicemia media fue $95 \pm 0,16$ mg/dL.

Tabla 1. Frecuencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales en pacientes con artritis reumatoide (n 45)

Factores de riesgo	Frecuencia	Porcentaje
Hipercolesterolemia	16	35,5
Hipertrigliceridemia	11	25
HDL-c bajo	18	40
LDL-c >100	9	20,9
Hipertensión arterial	11	24
Dislipidemia	17	37,7
Sobrepeso	13	28,8
Obesidad tipo I	4	8,8
Obesidad tipo II	5	11,1
Obesidad tipo III	1	2,2
Sedentarismo	28	62,2
Tabaquismo	9	19
Diabetes mellitus tipo 2	2	4,4

El sobrepeso, hipercolesterolemia y hipertrigliceridemia fueron los factores de riesgo tradicionales más comunes en las mujeres mientras que los varones fueron más sedentarios, hipertensos, con HDL-c bajo y fumadores (Tabla 2).

Tabla 2. Frecuencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales en pacientes con artritis reumatoide según sexo (n 45)

Factores de riesgo	Varones n = 9	Mujeres n = 36
Hipertensión arterial	3 (33,3%)	8 (22,2%)
Sedentarismo	7 (77,7%)	21 (58,3%)
Colesterol total > 200	3 (33,3%)	13 (36,1%)
Triglicéridos \geq 150	1 (11,1%)	10 (28,5%)
HDL-c bajo	4 (44,4%)	14 (38,8%)
LDL-c > 100	3 (33,3%)	6 (17,6%)
Dislipidemia	3 (33,3%)	14 (38,8%)
Sobrepeso	2 (9%)	11 (30,5%)
Obesidad tipo I	1 (11,1%)	3 (8,3%)
Obesidad tipo II	-	5 (13,8%)
Obesidad tipo III	-	1 (2,7%)
Tabaquismo	6 (66,6%)	2 (5,5%)
Diabetes mellitus tipo 2	1 (11,1%)	1 (2,7%)

Los pacientes presentaron una enfermedad activa en 40%, el 55,9% usaba prednisona y el tiempo de enfermedad promedio fue más de cuatro años (Tabla 3).

Tabla 3 Frecuencia de factores de riesgo cardiovascular asociados con la enfermedad

Factor de riesgo	Frecuencia	Porcentaje
Actividad de la enfermedad	18	40
Uso de prednisona	24	55,9
Dosis media de prednisona	10	
Tiempo de enfermedad en meses	54 \pm 6	
Eritrosedimentación >20 mm 1 ^o h	9	20,9
Proteína C reactiva >1	12	26,6
Tiempo de enfermedad >1 año	29	64,4

Cuando se analizaron los factores relacionados con la aparición de dislipidemia, el presentar una eritrosedimentación acelerada fue estadísticamente significativo con la presentación de dislipidemia (p 0,02) (Tabla 4).

Tabla 4. Factores relacionados con la aparición de dislipidemia y HDL bajo en pacientes con artritis reumatoide

Factores	n	Dislipidemia	Valor p
Actividad de la enfermedad	11	7	0,9
Uso de prednisona	15	9	0,7
Hipercolesterolemia	12	6	0,7
Hipertrigliceridemia	16	2	0,07
HDL-c bajo			
LDL-c > 100			
Eritrosedimentación >20 mm 1° h	18	5	0,02
Proteína C reactiva >1	9	3	0,4
Sedentarismo	17	11	0,6
Tiempo de enfermedad >1 año	18	11	0,9
	n	HDL-c Bajo	Valor p
Actividad de la enfermedad	11	7	0,9
Sedentarismo	18	10	0,4
Eritrosedimentación >20 mm 1° h	12	11	0,2

DISCUSIÓN

Este estudio detectó que la frecuencia de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales: el sedentarismo, el sobrepeso junto con la obesidad, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia y el HDL bajo, fueron los principales factores de riesgo tradicionales observados, de los cuales, los factores de riesgo modificables fueron los más frecuentes. Estos deberían combatirse en forma enérgica con un plan de alimentación, seguimiento con nutricionistas, y fomentar en este grupo de pacientes la actividad física siempre que la enfermedad se encuentre controlada. La actividad física y el ejercicio programado son notablemente eficaces para prevenir la discapacidad, recuperar la función, con un equipo multidisciplinario que incluya nutricionistas,

deportólogos para lograr la reducción de peso lo cual mejoraría la condición de estos pacientes. Se debe alentar el aumento del ejercicio para reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto, apoyar los programas de ejercicio cuando la enfermedad está controlada, es probable que mejore la captación y el mantenimiento del ejercicio, lo que redundará en beneficios adicionales para la salud cardiovascular y el bienestar de las personas con AR⁽²⁰⁾. La frecuencia de dislipidemia fue más frecuente en las mujeres, algunos autores, sin embargo, han reportado en la literatura que la dislipidemia se presentó igual en mujeres como en varones.⁷ La hipertrigliceridemia fue observada en 25% y fue más frecuente en las mujeres, similar a la informada por García et al (27,7%)⁽¹⁰⁾. Se ha reportado en la literatura los efectos de las citoquinas en el tejido adiposo, liberando más ácidos grasos libres (AGL); en el hígado, incrementando la síntesis de AGL y triglicéridos; y en el endotelio vascular, reduciendo la actividad de la lipasa lipoproteína, principal enzima catabólica de los lípidos ricos en triglicéridos, responsable de la hipertrigliceridemia en los pacientes con AR^(17,18).

En nuestro estudio hubo predominio el sexo femenino. Esto se explica por la mayor prevalencia de AR en mujeres⁽¹⁵⁾. El HDL-c bajo se observó tanto en mujeres como varones. El sexo masculino estuvo poco representado en esta muestra, pero se pudo observar que los varones presentaron menor frecuencia de dislipidemia, sobrepeso y/o obesidad y fueron menos sedentarios, pero fueron más hipertensos y fumaban más.

Los factores de riesgo cardiovascular tradicionales contribuyen con el aumento del riesgo de mortalidad en los pacientes con AR, pero no sería la única explicación. La alta carga inflamatoria sistémica asociada con la AR parece ser un factor clave para aumentar el riesgo cardiovascular⁽¹⁶⁾. Este estado inflamatorio en la AR estaría relacionado con la aterosclerosis acelerada, responsable de la paradoja de los lípidos⁽¹⁻⁵⁾.

La relación entre los lípidos y el riesgo cardiovascular en la AR parece ser más compleja que en la población general, y la inflamación sistémica contribuye a los cambios en el perfil lipídico. Varios autores observaron que los pacientes con AR activan sin tratar tienen niveles reducidos de colesterol total, colesterol de baja densidad (LDL) y colesterol de alta densidad (HDL). Por el contrario, la

disminución de la inflamación puede coincidir con aumentos en los valores de los lípidos en suero⁽¹⁻⁵⁾.

La disfunción endotelial y las anomalías de los vasos estructurales inducen otros factores de riesgo cardiovascular, como cambios en los niveles de lípidos, resistencia a la insulina y estrés oxidativo. En la AR, muchos estudios han demostrado una asociación significativa entre los indicadores de actividad inflamatoria, especialmente la VSG y el riesgo de enfermedades cardiovasculares^(16, 17).

La inflamación contribuye al desarrollo de la aterosclerosis, desde la formación de la placa hasta su inestabilidad y rotura. La aterosclerosis y la AR comparten muchas vías inflamatorias comunes y los mecanismos que conducen a la inflamación sinovial son similares a los encontrados en la placa aterosclerótica inestable. Se ha demostrado que la IL-6 está significativamente asociada con la aterosclerosis en pacientes con AR, independientemente de los factores de riesgo conocidos de enfermedad cardiovascular tradicionales^(16, 17).

En el presente estudio el 40% de los pacientes no tenían la enfermedad controlada a pesar de los fármacos modificadores de la enfermedad empleados, ya que todos los pacientes recibían metotrexate asociado a hidroxiclороquina. La inflamación no controlada podría explicar en parte este fenómeno, porque muchos de los pacientes recibían corticoides con una dosis promedio de 10 mg/día, ninguno de ellos había recibido agentes biológicos.

En nuestro estudio, las variables inflamatorias, como la eritrosedimentación acelerada fueron significativa con el desarrollo de dislipidemia ($p=0,02$), no así con el nivel de PCR y la duración de la enfermedad. Esto podría deberse al tamaño de la muestra, se necesitaría un mayor número de pacientes para evaluar estas variables, lo cual constituye una limitante de nuestro estudio.

Según González Gay et al, la reducción de la actividad de la enfermedad gracias al tratamiento inmunomodulador se acompaña de un aumento de los niveles de colesterol y de sus fracciones LDL y HDL. Este aumento del colesterol total no se acompaña de eventos cardiovasculares porque el HDL-c recupera su acción antiaterogénica, función perdida como consecuencia del proceso inflamatorio⁽⁹⁾.

En nuestro estudio, los pacientes con AR activos presentaron una frecuencia más baja de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y HDL-c bajo que los pacientes con AR inactivos, lo cual coincide con lo reportado en la literatura⁽¹⁰⁻¹⁶⁾.

En nuestro estudio no hubo diferencias significativas al comparar el sexo, el índice de masa corporal, la actividad de la enfermedad, el sedentarismo, la proteína C reactiva elevada con la aparición dislipidemia ($p>0,05$).

Las limitaciones de nuestro estudio se deben al pequeño número de pacientes, se necesita un mayor número de pacientes para hallar diferencias significativas.

CONCLUSIÓN

Nuestra investigación demuestra como la dislipidemia es frecuente en pacientes con AR, tanto los factores de riesgo cardiovascular tradicionales como los relacionados con la actividad de la enfermedad, lo cual que incrementa el riesgo cardiovascular en estos pacientes de ahí que debería optimizarse el control de la enfermedad, combatir los factores de riesgo tradicionales modificables. Para ello se requiere de un equipo multidisciplinario, cualquier esfuerzo para disminuir el riesgo cardiovascular en pacientes con AR disminuirá la morbimortalidad de causa cardiovascular. La magnitud de este riesgo es comparable con el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2, lo que indica que las estrategias de prevención cardiovascular primaria en la AR no solo deberían apuntar a los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, sino también a la carga inflamatoria en la AR⁽¹⁶⁾.

REFERENCIAS

1. Mackey RH, Kuller LH, Moreland LW. Update on Cardiovascular Disease Patients with Rheumatic Diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018 Aug; 44(3):475-487
2. 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(3):482-7
3. Steiner G, Urowitz MB. Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 2009; 38(5):372-81

4. Schimmel EK, Yazici Y. Increased lipid levels but unchanged atherogenic index in rheumatoid arthritis patients treated with biologic disease modifying antirheumatic drugs: published experience. Clin Exp Rheumatol. 2009; 27(3):446-51 Vascul Pharmacol. 2016 Jun; 81: 22-30.
5. Tracey E T, Vasileios F, Kitas GD. Dyslipidaemia in Rheumatological Autoimmune Autoimmune Diseases. Open Cardiovasc Med J. 2011, 5: 64-75.
6. Wu M, Wang R, Seto WK. Atherosclerosis in patients with Rheumatoid Arthritis. Rheumatol Curr Res. 2013
7. Gallardo J, Natividad J, Orellano C, Calvo A, Berrocal A. Dislipidemia en pacientes con Artritis Reumatoide atendidos en un hospital general. Rev. Med. Hered 22 (2), 2011 47
8. Castro LL, Lanna CCD, Rocha MP, Ribeiro ALP, Telles RW. Recognition and control of hypertension, diabetes, and dyslipidemia in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2018 Aug; 38(8):1437-1442.
9. Gonzalez Gay M, GonzalesC. Dislipidemia en pacientes con artritis reumatoide. Clin invest ateroscle. 2016;28(3):141-142
10. Galindo J, NatividadJ, OrellanoC, Calvo A, Berrocal A. Dislipidemia en pacientes con artritis reumatoide atendidos en un hospital general. Rev Med Hered 22 (2), 2011 47
11. Mellana WM¹, Aronow WS, Palaniswamy C, Khera S. Rheumatoid arthritis: cardiovascular manifestations, pathogenesis, and therapy. Curr Pharm Des. 2012; 18 (11):1450-6
12. Pieringer H, Pichler M, Pohanka E, Hoppe UC. Will antirheumatic treatment improve cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis? Curr Pharm Des. 2014; 20 (4):486-95
13. Gan L, He Y, Liu L, Ou Q, Lin J. Association of serum lipids with autoantibodies and inflammatory markers in rheumatoid arthritis patients Clin Chim Acta. 2018 Nov;486:282-290
14. Schmidt T, J Antonio Aviña-Zubieta, Eric C Sayre, Michal Abrahamowicz, John M Esdaile, Diane Lacaille; Quality of care for cardiovascular disease prevention in rheumatoid arthritis: compliance with hyperlipidemia screening guidelines, *Rheumatology*, Volume 57, Issue 10, 1 October 2018, Pages 1789-1794

15. Souto A, Salgado E, Maneiro JR, Mera A, Carmona L, Gómez-Reino JJ. Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologic agents and tofacitinib in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Jan;67(1):117-27.
16. Peters MJ, van Halm VP, Voskuyl AE, Smulders YM, Boers M, Lems WF, Visser M, Stehouwer CD, Dekker JM, Nijpels G, Heine R, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum.* 2009 Nov 15; 61(11):1571-9
17. 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* 2014; 53: 2143- 2154
18. Turrión Nieves A, Holguera M, Pérez Gómez A, Álvarez de Mon-Soto M. Artritis reumatoide. *Medicine.* 2017;12(28):1615-25
19. 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). Final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421.
20. Veldhuijzen van Zanten, J.J.C.S., Sandoo, A., Metsios, G.S. et al. *Rheumatol Int* (2018). <https://doi.org/10.1007/s00296-018>