

Artículo original

Aterosclerosis carotídea en pacientes con artritis reumatoide y nódulos reumatoides

Dionicio Ángel Galarza Delgado,* Jorge Antonio Esquivel Valerio,* Mario Alberto Garza Elizondo*

RESUMEN

Objetivo: Determinar la asociación entre la presencia de nódulos reumatoides y el engrosamiento íntima media y placa de las arterias carótidas como marcador de aterosclerosis.

Material y métodos: Estudio observacional, transversal que incluyó 124 pacientes con artritis reumatoide del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" atendidos del 2005 al 2006. La muestra se dividió en dos grupos de estudio, 62 con nódulos reumatoides y 62 sin nódulos reumatoides, pareados por edad y sexo. Se realizó historia clínica, velocidad de sedimentación globular, anti-CCP (Antipéptido Cíclico Citrulinado), factor reumatoide y ultrasonido doppler de alta resolución de carótidas.

Resultados: 89.5% fueron mujeres. La prevalencia de placa carotídea fue 57% en nuestra población, superior a la reportada en la literatura, tanto en pacientes con artritis reumatoide de origen sajón (44%), como en sujetos controles sin artritis reumatoide (15%). La presencia de placa se asoció con edad, hipertensión arterial, presión sistólica y circunferencia abdominal. La media de engrosamiento íntima media en pacientes con placa fue 0.08564 cm. (± 0.02041). Ningún parámetro de laboratorio correlacionó con el engrosamiento de la íntima media carotídea.

Conclusiones: No se encontró asociación entre los nódulos reumatoides y la presencia de placa carotídea y engrosamiento de la íntima media carotídea en pacientes con artritis reumatoide

ABSTRACT

Objective: To investigate the correlation between the presence of rheumatoid nodules and intima-media thickness of the carotid arteries as a surrogate for atherosclerosis.

Material and methods: Observational and transversal study including 124 patients with diagnosis of rheumatoid arthritis attending the Rheumatology Service of the "Dr. José Eleuterio González" Hospital from 2005 to 2006. There were two groups on the study, 62 with rheumatoid nodules and 62 without rheumatoid nodules, both matched for age and gender. A complete medical history, erythrocyte sedimentation rate, anti-CCP (Anti Citrullinated Cyclic Peptide) antibodies, rheumatoid factor latex test and Carotid Doppler ultrasound scanning were done in each patient.

Results: 89% were female. There was a prevalence of carotid plaque of 57 % in the study population, superior to the one reported in literature, both in caucasian patients with rheumatoid arthritis (44%) as in control subjects (15%). There was a statistically significant association between carotid plaque and age, hypertension, systolic pressure and abdominal circumference.

The mean thickness of the intima-media of the carotid arteries in rheumatoid patient with atherosclerosis was 0.08564 cm. (± 0.02041).

There was no statistically significant association between lab parameters and the presence of carotid plaque.

Conclusions: Rheumatoid nodules were not associated with the presence of either plaque or intima-media thickness of the carotids arteries in patients with rheumatoid arthritis.

Key words: Ultrasonography, Carotid Atherosclerosis, Atherosclerosis C-reactive protein, Rheumatoid arthritis, Rheumatoid nodules

La artritis reumatoide es un trastorno inflamatorio crónico, multisistémico, autoinmune, de causa desconocida y multifactorial, que se caracteriza por afectar predominantemente las articulaciones diartrodiales.¹ La artritis reumatoide afecta de 1 a 2% de la población general adulta, su máxima incidencia es entre

los 35 y 45 años de edad y predomina en las mujeres, con una relación de 3 a 1. Se manifiesta como una poliartrosis erosiva, bilateral, crónica y simétrica, con trastornos extraarticulares diversos, que incluyen la afectación a tejidos y órganos como los pulmones, los ojos, el corazón, los nervios periféricos, los vasos sanguíneos y el bazo,

* Servicio de Reumatología, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL.

Recibido: marzo, 2008. Aceptado: mayo, 2008.

Correspondencia: Dr. med. Dionicio Ángel Galarza Delgado. Servicio de Reumatología, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL. Avenida Gonzalitos núm. 235 norte, colonia Mitras Centro, CP 64460, Monterrey, Nuevo León, México. E-mail: dgalarza@hu.uanl.mx, dionicio.galarza@posgradoenmedicina.org

Este artículo debe citarse como: Galarza DDA, Esquivel VJA, Garza EMA. Aterosclerosis carotídea en pacientes con artritis reumatoide y nódulos reumatoides. *Medicina Universitaria* 2008;10(40):131-7. La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx, www.meduconuanl.com.mx

así como la formación de nódulos reumatoides, anemia y síntomas de ataque al estado general. Se reconocen tres cursos de evolución en la historia natural de la enfermedad:² el tipo I es un proceso autolimitado; el II, una variante policíclica; y el III, más frecuente, es la variante progresiva y deformante.²

Desde la década de 1980 se reconoció que padecer artritis reumatoide disminuye la expectativa de vida de estos enfermos,³⁻⁸ con tasas de mortalidad semejantes a las observadas en pacientes con enfermedad de Hodgkin, diabetes mellitus y enfermedad cerebro-vascular (ECV).⁴

La expectativa de vida se acorta de 4 a 7 años en los hombres y de 3 a 10 años en las mujeres, pero se ha reportado una disminución de hasta 18 años.⁹ La tasa de mortalidad de los pacientes con artritis reumatoide se incrementa durante el curso de la enfermedad, con una tendencia a acelerarse después de 15 años de evolución.¹⁰ Las principales causas de muerte son las enfermedades cardiovascular (37.4%), cerebrovascular (9.4%) y pulmonares (10%), así como las neoplasias (10.3%), las infecciones (15.2%) y otras causas (17.2%).^{6,9,11-21} Hay resultados derivados tanto de estudios hospitalarios²²⁻²⁸ como comunitarios^{20,21} que reafirman que dicha mortalidad se debe principalmente a la enfermedad cardiovascular. Esta incidencia incrementada de la enfermedad cardiovascular en los pacientes con artritis reumatoide es independiente de los factores tradicionales de riesgo cardiovascular.^{26,29-32} Los mecanismos subyacentes a este aumento de la enfermedad cardiovascular en individuos con artritis reumatoide no han sido explicados. Se ha señalado una correlación entre la mortalidad cardiovascular y una mayor actividad de la enfermedad, velocidad de sedimentación globular elevada (VSG),³³ manifestaciones extrarticulares graves,³⁴ seropositividad del factor reumatoide,³⁵ proteína C-reactiva (PCR),³⁵⁻³⁷ y la existencia de nódulos reumatoides. Se ha sugerido que la inflamación ocurrida en los sujetos con artritis reumatoide puede acelerar el proceso aterosclerótico.^{30,35}

La medición del grosor de la porción íntima media de la pared de la arteria carótida común, a través de ultrasonografía de alta resolución, ha sido establecida como un indicador clínicamente útil para el reconocimiento de la aterosclerosis en etapa prematura.³⁸⁻⁴⁰ Se le considera un biomarcador de aterosclerosis seguro, no invasor, reproducible y con una alta correlación con la afectación coronaria.⁴¹ Esta medición permite predecir mejor que los propios factores de riesgo cardiovasculares.⁴² Un mayor

grosor de la íntima media en los pacientes con artritis reumatoide, en comparación con el espesor de los controles sin problemas reumáticos, se correlaciona con la duración y severidad de la enfermedad.^{33,35,43}

En los pacientes con artritis reumatoide, la asociación lineal entre la aterosclerosis carotídea demostrada por ultrasonografía y los marcadores inflamatorios, como la VSG y la PCR, es independiente del ajuste para la edad, el género y los factores de riesgo cardiovascular, como la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial sistólica, la diabetes mellitus y el índice de masa corporal.^{24,25}

En la artritis reumatoide, los nódulos reumatoides se consideran como la manifestación de mayor agresividad de la enfermedad, y se sabe que los pacientes con vasculitis reumatoide tienen el doble de probabilidad de desarrollarlos.^{44,45} Por lo anterior, se consideró pertinente realizar el presente estudio para evaluar la correlación entre la enfermedad aterosclerótica carotídea y una manifestación extrarticular muy particular de la artritis reumatoide, los nódulos.

Los nódulos reumatoides son tumoraciones tisulares de tamaño variable, de localización habitualmente subcutánea que pueden ubicarse en diversos órganos, tales como los ojos, los pulmones, el corazón y el cerebro. Están presentes en el 20 al 40% de los pacientes con artritis reumatoide. Se encuentran con mayor frecuencia en superficies extensoras como el olécranon; su consistencia varía desde una masa blanda, amorfa y enteramente móvil hasta una dura y firmemente unida al periostio. Difieren en tamaño, pueden medir pocos milímetros hasta varios centímetros y son generalmente indoloros. Su apariencia histológica se considera característica, aunque no completamente patognomónica. En la revisión microscópica se puede percibir que el nódulo está compuesto de un centro necrótico rodeado por una empalizada de macrófagos y monocitos, encapsulado por una zona de colágena vascularizada con inflamación crónica. Del análisis histológico de las lesiones tempranas se desprende que el desarrollo de los nódulos es mediado por la afectación de pequeñas arteriolas, con la resultante activación del complemento y la vasculitis terminal.

PACIENTES Y MÉTODOS

Los participantes en el estudio fueron pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que reunían al menos cuatro de los criterios de clasificación del Colegio Americano de

Reumatología⁴⁶ y asistían al servicio de reumatología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la Universidad Autónoma de Nuevo León, durante el periodo comprendido entre agosto de 2005 a julio de 2006.

Se seleccionaron pacientes con nódulos reumatoides y pacientes con artritis reumatoide pero sin nódulos, de la misma base de datos, considerando la edad y el sexo, en una relación 1:1.

Se incluyeron en el estudio los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología, de edad superior a los 16 años, que firmaron la carta de conocimiento y consentimiento de participación y se excluyeron las embarazadas o con antecedente de cirugía carotídea.

Se citó a los pacientes seleccionados para la evaluación que incluyó una historia clínica completa con determinación de la actividad inflamatoria de la artritis reumatoide. Para ese propósito se utilizaron los criterios anteriormente propuestos y se documentó la existencia de manifestaciones extrarticulares.⁴⁷ Los enfermos completaron el cuestionario MHAQ (Modified Health Assessment Questionnaire), traducido al español y se tomaron muestras de sangre después de que firmaron el consentimiento informado. Se establecieron los siguientes parámetros generales para el laboratorio: biometría hemática, pruebas de función hepática, examen general de orina, química sanguínea y perfil de lípidos. Además, exámenes relacionados con la artritis reumatoide; como mediciones de proteína C-reactiva, velocidad de sedimentación globular, factor reumatoide y anticuerpos antipéptido cíclico citrulinados.

Para la medición de la proteína C-reactiva se utilizó el estuche marca Lafon Protex-CR (Laboratorios Lafon) que, mediante la técnica de aglutinación en látex en placa, determina y cuantifica la proteína C-reactiva en el suero sanguíneo humano por el método indirecto.⁴⁸ Se consideró como prueba positiva a la aglutinación macroscópica con formación de agregados y fondo claro comparable al control positivo con una dilución de 1:40, equivalente a una sensibilidad de 1.0 mg/dL. En la velocidad de sedimentación globular se empleó el método de Wintrobe con un tubo de ensayo de 100 mm sin paso dilucional.⁴⁸ Para determinar los resultados significativos se utilizó como límite superior normal a la edad de los hombres dividida entre dos y, en el caso de las mujeres, la edad más diez, entre dos.

Para la medición del factor reumatoide se usó el estuche Lafon Reumatex, en el cual, el reactivo de látex globulina (partículas de poliestireno sensibilizadas con gammaglobulina humana) aglutina el factor reumatoide en presencia de suero adecuadamente diluido.⁴⁸ Se consideró como prueba positiva a la aglutinación macroscópica con formación de agregados comparable al control positivo con una dilución de 1:20. Para la determinación de anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados de tercera generación se utilizó el estuche Axis-Shield Diastat (Axis Shield Diagnostics), que es un análisis inmunosorbente con anticuerpo ligado a enzima (ELISA) semicuantitativo/cualitativo para la detección de anticuerpos tipo IgG específicos al péptido cíclico citrulinado en suero o plasma humano (tipo EDTA, heparina de litio o citrato de sodio).⁴⁸ El rango de referencia para considerarse positivo es mayor a 5 U/mL.

Se realizó una ultrasonografía bilateral de alta resolución bajo la bifurcación de la arteria carótida común y de la arteria carótida interna proximal. Los resultados se expresaron en centímetros según un protocolo estandarizado.²⁵ El aparato de ultrasonido utilizado fue de alta resolución, General Electric, Logic 9, con transductor lineal de 14 MHz. Un radiólogo realizó los estudios sin tener información clínica del paciente y registró estos datos en un reporte diseñado para ese fin.

La clasificación que se aplicó para evaluar el engrosamiento de la íntima-media carotídea se derivó del Acuerdo General de Mannheim (Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus 2004-2006),⁴⁹ en el cual se definió como placa a la estructura focal que invade la luz arterial al menos en 0.5 mm o un 50% del valor del EIM (engrosamiento de la íntima-media) circundante; o bien, cuando se demostró un engrosamiento igual o mayor de 1.5 mm, medido desde la interfase media-adventicia a la interfase íntima-luz arterial.⁴⁹

Análisis estadístico

Se calculó el tamaño de la muestra para una potencia del 80% con un valor de β 0.2 y un α de 0.05 para encontrar una diferencia entre dos proporciones.

El número de pacientes a estudiar fue de 124, 62 con nódulos reumatoides (n) y 62 sin ellos. Con los resultados obtenidos se realizó un análisis descriptivo de las variables demográficas y clínicas de la población en estudio, así como de las frecuencias para las variables

dependientes. El análisis univariado comparativo se llevó a cabo con las pruebas de la *t* de Student para las variables de distribución normal; de la χ^2 al cuadrado y la exacta de Fisher tanto para las de distribución no normal como para las binarias; y las de U-Mann-Whitney y Kruskal-Wallis, según correspondió, para las variables no paramétricas. De la misma manera, se llevó a cabo un análisis multivariado con coeficiente de regresión lineal con las variables significativas ($p < 0.2$) del análisis univariado y en las clínicamente relevantes. Un valor de $p \leq 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo. El protocolo de estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Investigación y Ética de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la Universidad Autónoma de Nuevo León, con número de registro: RE-05-011. El financiamiento se obtuvo por medio del Programa de Apoyo a la Investigación Científica y Tecnológica (PAICYT 2006), registrado con la clave SA1191-05.

RESULTADOS

De los 124 pacientes examinados en esta investigación 111 fueron mujeres (89.5%) y 13, hombres (10.5%), con un promedio de edad de 55.5 años (± 13.09). El tiempo de evolución promedio de la artritis reumatoide en la población estudiada fue de 12.4 años (± 9.74). El factor reumatoide fue positivo en 92 pacientes (74%), 90 tenían anti-CCP positivo (72%). Cincuenta y cinco pacientes (44%) tenían deformidades en manos y 43, enfermedad activa (35%). Las características clínicas de los pacientes se muestran en el cuadro 1. Para el grupo total, la medición del engrosamiento de la íntima-media carotídea tuvo un intervalo de 0.04-0.17 cm, con un promedio de 0.07654 cm (± 0.02041). La existencia de placa aterosclerótica en la población fue de 57%.

Se encontraron 70 de 124 pacientes con placa carotídea (56.45%), cuya edad promedio fue 62 años, en tanto que la de los 54 pacientes sin placa carotídea fue de 47 años ($p = 0.001$). De los pacientes con placa, 62 (89%) fueron mujeres, mientras que de los que no la tenían, 49 (91%) fueron del sexo femenino ($p = \text{NS}$). En la población de 30 a 39 años hubo ausencia de placa carotídea; en los pacientes de 40 a 49 años se detectó la placa en 25%; de los 50 a los 59 años, en 69.7%; de los 60 a 69 años, en 80% y en mayores de 70 años, en 84.2% (figura 1). La duración promedio de

Cuadro 1. Características de los pacientes con artritis reumatoide

<i>Características</i>	<i>Valor</i>
Número de pacientes	124
% de hombres	10.5%
% de mujeres	89.5%
Edad (años) (intervalo)	55.5 (31-88)
Tiempo de evolución de artritis reumatoide (promedio)	12.4 años
Deformidades en manos	44%
Enfermedad activa	35%
Nódulos reumatoides	50%
Factor reumatoide positivo	74%
Anti CCP positivo	72%
Diabetes mellitus	13%
Hipertensión arterial	29%
Dislipidemia	15%
IMC (Kg/m ²)	27.8
Circunferencia de cintura (cm)	88.4
Tabaquismo	39%
EIM* (cm)	0.07654 (0.04 - 0.17)
Porcentaje de pacientes con placa	57%

* Promedio (intervalo)

la enfermedad en pacientes con placa carotídea fue de 13.4 años (± 10.7), mientras que con placa carotídea ausente fue de 11 años (± 8.2). Se detectaron nódulos subcutáneos en 33 (47%) de los 70 pacientes con placa carotídea y en 29 (54%) de los pacientes sin ella ($p = 0.471$).

No se encontró vinculación entre el engrosamiento de la íntima o placa y las variables clínicas de artritis reumatoide, como la duración de la enfermedad, la deformidad articular, la rigidez matutina, ni con el número de articulaciones dolorosas, inflamadas o nódulos reumatoides.

Tampoco se encontró asociación con la velocidad de sedimentación globular, proteína C-reactiva, factor reumatoide y anticuerpos anti-CCP entre la población con placa carotídea y la que no la tenía.

De los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, sólo la hipertensión arterial y la presión sistólica, así como la circunferencia abdominal, mostraron estar relacionadas con la existencia de placa carotídea

La media de engrosamiento de la íntima-media en pacientes con placa fue 0.08564 (± 0.02041). Un tercio de la población estudiada tenía una edad promedio de 64.8 años. (± 9.3 , $p = < 0.001$) y esto tiene correlación con el engrosamiento de la íntima-media carotídea ($p = < 0.001$).

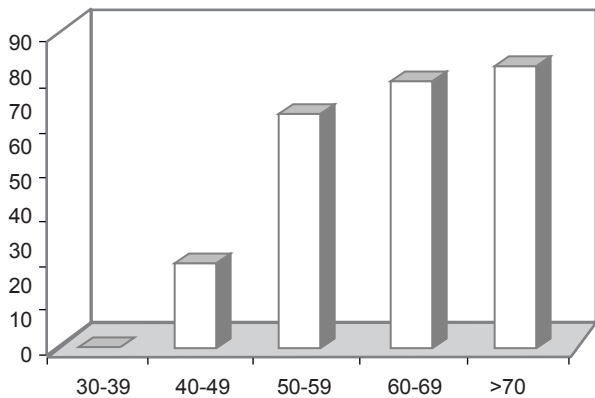


Figura 1. Prevalencia de placas carotídeas por grupo de edad.

DISCUSIÓN

Contrario a la hipótesis de este estudio, en la población de 124 pacientes con artritis reumatoide no se demostró la existencia de una asociación entre los nódulos reumatoides y los marcadores ultrasonográficos de aterosclerosis carotídea (EIM y placa).

Por otro lado, fue notable que la prevalencia de placa carotídea en la población del estudio fuera del 57%, superior al 44% encontrado por Roman⁵⁰ en Nueva York, en una población de pacientes sajones con artritis reumatoide, y muy superior al 15% encontrado en sujetos del grupo de control sin artritis reumatoide en esa misma publicación.

Conforme a lo esperado, la edad, factor de riesgo cardiovascular frecuente, fue la variable que más se asoció

con la existencia de placa carotídea y con el engrosamiento de la íntima-media. Los datos de esta población tienen un comportamiento lineal comparado con las estadísticas mundiales, las cuales indican que el aumento en la prevalencia de placas carotídeas es directamente proporcional a la edad del individuo. Además de la edad, otros dos factores relacionados con la presencia de placa fueron la hipertensión y la circunferencia abdominal, los cuales también son factores ya descritos para enfermedad cardiovascular (cuadro 2).

Respecto de las manifestaciones clínicas de la artritis reumatoide, tampoco se pudo encontrar ningún parámetro que las asociara con una mayor prevalencia de placas o EIM; además, cabe destacar que la duración de la enfermedad tendió a ser mayor en el tercer tercil, en relación con el EIM.

Una probable explicación acerca de la falta de asociación entre los nódulos reumatoides y la aterosclerosis carotídea es que los mecanismos patogénicos involucrados en la formación de ellos, contrario a lo que se pensó originalmente, no poseen un componente vasculítico significativo. Más bien, éstos son resultado de otro tipo de factores, que incluyen la posibilidad de que el fenómeno sea iniciado por un trauma local que desencadene el proceso al permitir la salida de complejos inmunes y factores reumatoides circulantes de los pequeños vasos del tejido conjuntivo al tejido adyacente. También es probable que los macrófagos y monocitos locales se activen y liberen citocinas y agentes angiogénicos que determinen un proceso inflamatorio crónico.

Cuadro 2. Factores de riesgo cardiovascular reflejados en un análisis univariado de variables independientes contra la existencia de placa carotídea

Variable	Placa carotídea presente n = 70	Placa carotídea ausente n = 54	p
Diabetes mellitus, núm. (%)	9 (13)	7 (13)	NS
Hipertensión, núm. (%)	28 (40)	8(15)	0.002***
Presión sanguínea sistólica, mmHg	128.5 (DS 16.7)	120.2 (DS 12.5)	0.011
Presión sanguínea diastólica, mmHg	80.4 (DS 9.4)	77.6 (DS 7.8)	NS
Hipercolesterolemia, núm. (%)	29 (41)	19 (35)	NS
Tabaquismo, núm. (%)	28 (40)	21 (39)	NS
IMC*, kg/m ²	27.9 (DS 4.8)	27.7 (DS 4.8)	NS
Circunferencia abdominal (cm)	90.7 (DS 13)	85.2 (DS 15.5)	0.017***
EIM**(cm)	0.08564 (DS 0.02041)	0.06453 (DS0.01278)	<0.001***

* Índice de masa corporal.

** Engrosamiento de la íntima-media.

*** T de Student.

Se podría considerar que con un número mayor de pacientes en cada subgrupo, la diferencia podría haber sido más notable. Esta opción, sin embargo, se ha descartado, dado el poder estadístico de la muestra estudiada. La mayor prevalencia de placa carotídea en la población de este estudio, comparada con la reportada por Roman, podría obedecer a factores de tipo genético o étnico, puesto que en dicho reporte la gran mayoría de los pacientes eran sajones, y muy pocos de origen hispano. Al respecto, se sabe que algunas otras enfermedades crónico degenerativas como la diabetes mellitus tipo 2, tienen una mayor incidencia en la población de origen mexicano con respecto a las personas blancas no hispanas.⁵¹

Otros factores potenciales que contribuyen a esta diferencia podrían ser los relacionados con aspectos educativos y socioculturales que, a su vez, tendrían como consecuencia un menor apego al tratamiento y, por ende, una disminución del control de la actividad inflamatoria de la artritis reumatoide en la población de este estudio, así como el bajo porcentaje de uso de agentes biológicos en nuestro medio (datos no mostrados), fármacos que tienen no sólo una importante capacidad de inducir la remisión en artritis reumatoide, sino también para disminuir las complicaciones cardiovasculares en los pacientes con artritis reumatoide.^{52,53}

CONCLUSIONES

No se encontró una asociación entre la existencia de nódulos reumatoides y el engrosamiento de la íntima-media y la placa de las arterias carotídeas, como marcadores de aterosclerosis en los pacientes con artritis reumatoide.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue apoyado parcialmente por el Programa de Apoyo a la Investigación Científica y Tecnológica (PAICYT) con el núm. SA1191-05.

Mi agradecimiento para los Doctores Jorge Luis Muñoz de Hoyos y Jessica Suárez Garza, pasantes de medicina en servicio social; para el Dr. Gerardo Ornelas Cortinas, profesor del Departamento de Radiología e Imagen del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, por su colaboración para la realización de este estudio, así como a la Sra. Nancy A Montalvo Saucedo por su ayuda secretarial.

REFERENCIAS

- O'Dell JR. Rheumatoid Arthritis: The Clinical Picture. In: Koopman WJ, Moreland LW. Textbook of Rheumatology. 15th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2005, ID:2: 1165-94.
- Pincus T. Assessment of long-term outcomes of rheumatoid arthritis. How choices of measures and study designs may lead to apparently different conclusions. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:619-54.
- Pinals RS. Survival in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:473-5.
- Mitchell DM, Spitz PW, Young DY, Bloch DA, et al. Survival, prognosis, and causes of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:706-14.
- Erhardt CC, Mumford PA, Venables PJ, Maini RN. Factors predicting a poor life prognosis in rheumatoid arthritis: An eight year prospective study. *Ann Rheum Dis* 1989;48:7-13.
- Reilly PA, Cosh JA, Maddison PJ, Rasker JJ, et al. Mortality and survival in rheumatoid arthritis: A 25-year prospective study of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 1990;49:363-9.
- Pincus T, Callahan LF. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously-predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. *J Rheumatol* 1986;13:841-5.
- Vandenbroucke JP, Hazevoet HM, Cats A. Survival and cause of death in rheumatoid arthritis: A 25-year prospective follow-up. *J Rheumatol* 1984;11:158-61.
- Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:481-94.
- Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, et al. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum* 2002;46:625-31.
- Cobb S, Anderson F, Bauer W. Length of life and cause of death in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1953;249:553-6.
- Isomaki HA, Mutru O, Koota K. Death rate and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1975;4:205-8.
- Monson RR, Hall AP. Mortality among arthritics. *J Chronic Dis* 1976;29:459-67.
- Allebeck P. Increased mortality in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1982;11:81-6.
- Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, et al. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984;27:864-72.
- Symmons DP, Prior P, Scott DL, Brown R, et al. Factors influencing mortality in rheumatoid arthritis. *J Chronic Dis* 1986;39:137-45.
- Allebeck P, Ahlbom A, Allander E. Increased mortality among persons with rheumatoid arthritis, but where RA does not appear on death certificate. Eleven-year follow-up of an epidemiological study. *Scand J Rheumatol* 1981;10:301-6.
- Prior P, Symmons DP, Scott DL, Brown R, et al. Cause of death in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1984;23:92-9.
- Mutru O, Laakso M, Isomaki H, Koota K. Ten year mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:1797-9.
- Jacobsson LT, Knowler WC, Pillemer S, Hanson RL, et al. Rheumatoid arthritis and mortality. A longitudinal study in Pima Indians. *Arthritis Rheum* 1993;36:1045-53.

21. Myllykangas-Luosujarvi R, Aho K, Kautiainen H, Isomaki H. Cardiovascular mortality in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1065-7.
22. Bhatt DL, Topol EJ. Need to test the arterial inflammation hypothesis. *Circulation* 2002;106:136-40.
23. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344:907-16.
24. Del Rincón I, Freeman GL, Haas RW, O'Leary DH, et al. Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis. *Arthritis Rheum* 2005;52:3413-23.
25. Del Rincón I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, et al. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum* 2003;48:1833-40.
26. Del Rincón ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001;44:2737-45.
27. Escalante A, Galarza-Delgado D, Beardmore TD, Baethge BA, et al. Cross-cultural adaptation of a brief outcome questionnaire for Spanish-speaking arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1996;39:93-100.
28. Farragher TM, Bruce IN. Cardiovascular risk in inflammatory rheumatic diseases: Loose ends and common threads. *J Rheumatol* 2006;33:2105-7.
29. Solomon DH, Curhan GC, Rimm EB, Cannuscio CC, et al. Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3444-9.
30. Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: Atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation* 1999;100:2124-6.
31. Manzi S, Wasko MC. Inflammation-mediated rheumatic diseases and atherosclerosis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:321-5.
32. Asanuma Y, Kawai S, Aoshima H, Kaburaki J, Mizushima Y. Serum lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:443-7.
33. Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Dahlqvist SR. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol* 1997;24:445-51.
34. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, 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.
35. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, et al. Mortality in early inflammatory polyarthritis: Cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:2010-9.
36. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65.
37. Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, Bunn D, et al. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: A ten-year follow-up study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum* 2005;52:2293-9.
38. Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: A population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 1990;81:33-40.
39. Kawamori R, Yamasaki Y, Matsushima H, Nishizawa H, et al. Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients. Ultrasound high-resolution B-mode imaging on carotid arteries. *Diabetes Care* 1992;15:1290-4.
40. Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H, Nishizawa H, et al. Atherosclerosis in carotid artery of young IDDM patients monitored by ultrasound high-resolution B-mode imaging. *Diabetes* 1994;43:634-9.
41. Khoury Z, Schwartz R, Gottlieb S, Chenzbraun A, et al. Relation of coronary artery disease to atherosclerotic disease in the aorta, carotid, and femoral arteries evaluated by ultrasound. *Am J Cardiol* 1997;80:1429-33.
42. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
43. Park YB, Ahn CW, Choi HK, Lee SH, et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: Morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis Rheum* 2002;46:1714-9.
44. Gorman JD, David-Vaudey E, Pai M, Lum RF, et al. Particular HLA-DRB1 shared epitope genotypes are strongly associated with rheumatoid vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3476-84.
45. Sharp JT, Calkins E, Cohen AS, Schubart AF, et al. Observations on the clinical, chemical, and serological manifestations of rheumatoid arthritis, based on the course of 154 cases. *Medicine (Baltimore)* 1964;43:41-58.
46. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, et al. The American Rheumatism Association. 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
47. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981;24:1308-15.
48. Sihvonen S, Korpela M, Mustila A, Mustonen J. The predictive value of rheumatoid factor isotypes, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, and antineutrophil cytoplasmic antibodies for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:2089-94.
49. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the advisory board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:75-80.
50. Roman MJ, Moeller E, Davis A, Paget SA, et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2006;144:249-56.
51. Haffner SM, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK, et al. Increased incidence of type II diabetes mellitus in Mexican Americans. *Diabetes Care* 1991;14:102-8.
52. Jacobsson LT, Turesson C, Nilsson JA, Petersson IF, et al. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:670-5.
53. Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, Kapetanovic MC, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1213-8.