

Aterosklerozis ve Sistemik Otoimmün İnflamatuar Hastalıklar

Atherosclerosis and Systemic Autoimmune Inflammatory Diseases: Review

Dr. Nurşen DÜZGÜN,^a
Dr. Erden ATTİLLA^b

^aKlinik İmmünoloji ve Romatoloji BD,
^bİç Hastalıkları AD,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 24.01.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 01.03.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Nurşen DÜZGÜN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Klinik İmmünoloji ve Romatoloji BD,
Ankara
TÜRKİYE/TURKEY
duzgun@medicine.ankara.edu.tr

ÖZET Aterosklerozis, metabolik ve inflammatuar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Aterogenezde çeşitli inflammatuar ve immünolojik faktörlerin önemli derecede katılımı saptanmış olup, ateroklerotik lezyonlarda makrofaj ve T hücreler gibi immün sistemin aktif hücreleri, proinflammatuar sitokinler ve adezyon molekülleri gösterilmiştir. Ateromatöz lezyonların başlangıcında ve/veya progresyonunda hücrel ve humoral immün mekanizmalar rol oynamaktadır. Aterogenezde sorumlu olduğu ileri sürülen başlıca antijenler oksidize olmuş düşük dansiteli lipoproteinler (OxLDL), ısı şok proteinler (Heat shock protein=HSP) ve beta 2 glikoprotein I (β 2-GPI)'dir. Deneysel çalışmalarda ve insanlarda bu antijenlere karşı dolaşan otoantikörler (antiOxLDL, anti β 2-GPI gibi) ve/veya ateroklerotik plaklarda immün kompleksler (OxLDL-antiOxLDL ve/veya β 2-GPI-anti β 2-GPI gibi) saptanmıştır. Sistemik otoimmün inflammatuar hastalıkların ateroklerozis ile birlikteliği, patojenik mekanizmanın benzer olduğunu gösterir. Otoimmün hastalıklarda erken veya hızlanmış ateroklerozis patogenezi çok kompleks ve çok faktörlüdür. Sistemik lupus eritematozus ve antifosfolipid sendromda hızlanmış ateroklerozis önemli mortalite nedenidir. Sistemik otoimmün hastalıklarda ateroklerozisi erken tanıma, kardiyovasküler hastalık için klasik risk faktörlerini etkin bir şekilde yönetme, inflamasyonu baskılama ve koruyucu tedavileri uygulama morbidite ve mortalite yükünü azaltabilir. Bunlara ilave olarak yeni immün-modülatör stratejilere gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Aterosklerozis; sistemik otoimmün hastalıklar

ABSTRACT Atherosclerosis is defined as a metabolic and inflammatory disease. Several inflammatory and immunologic factors were established that contributed significantly to atherogenesis. Atherosclerotic lesions contain active immune cells including macrophages and T cells, proinflammatory cytokines and adhesion molecules. Both humoral and cellular immune mechanisms have a major role in the onset and/or progression of atheromatous lesions. Oxidized low-density lipoprotein (OxLDL), heat shock proteins (HSPs) and beta 2-glycoprotein I (β 2-GPI) are implicated to be the major antigens in atherogenesis. Circulating autoantibodies (e. g. antiOxLDL, anti β 2-GPI) against these antigens and/or immune complexes (e.g. OxLDL-antiOxLDL and/or β 2-GPI-anti β 2-GPI) within atherosclerotic plaques were detected in both experimental animals and humans. The association of systemic autoimmune inflammatory diseases with atherosclerosis, suggests a similar pathogenic mechanism. The pathogenesis of early or accelerated atherosclerosis in autoimmune diseases is complex and multifactorial. Accelerated atherosclerosis, is a major cause of mortality in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. Early diagnosis of atherosclerosis, aggressive management of classical risk factors for cardiovascular disease, suppression of systemic inflammation and addition of preventive therapies may reduce the long-term burden of cardiovascular morbidity and mortality in patients with systemic autoimmune disease. In addition, new immunomodulatory treatment strategies are needed.

Key Words: Atherosclerosis; autoimmune diseases

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008, 28:508-512

Günümüzde ateroklerozis (AS), lipid metabolizmasında değişikliklerle birlikte, hücrel ve humoral immün cevabın katıldığı inflammatuar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Aterogenezis

çocukluk çağlarında başlar, ancak erken başlayan değişikliklerden aterom plağına kadar progresyonu birçok faktörün varlığına ve etkileşimlerine bağlıdır. Genetik ve çevresel faktörler, oksidize olmuş OxLDL'nin lokal ve sistemik düzeyleri, inflamatuvar kemokinler, vasküler adezyon molekülleri ve büyüme faktörleri sorumlu görünmektedir.¹

Ateroskleroz ve İmmünite (aterojenler ve antikorlar, T lenfositler ve makrofajlar, sitokinler ve adezyon molekülleri)

Periferik ve koroner ateroskleroz patogenezinde endotel fonksiyon bozukluğunun başlangıç safhada önemli rol oynadığına inanılır. Oksidatif stres, virüsler, homosistein, immün kompleksler, kompleman aktivasyonu ve diğer faktörler endotel hasarına, endotel fonksiyon bozukluğuna ve inflamatuvar cevaba katkıda bulunurlar. İnsan ve hayvan çalışmaları ile hiperkolesteroleminin orta ve büyük çaplı arter endotelinde fokal aktivasyona sebep olduğu gösterilmiştir. OxLDL'nin arter intimasına infiltrasyonu, bu bölgede inflamatuvar cevabı uyardır. OxLDL olarak bilinen oksidatif ve enzimatik reaksiyonlar sonucu değişime uğrayan lipidler, yüksek derecede immünojenik olup proinflamatuvar kemotaktik faktör gibi davranarak endotel hücrelerinde lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyarır, böylece aktivasyon bölgesine kan hücrelerinin göçü ve sitokin salgılanması artar.^{2,3} Özellikle stabil olmamış aterosklerotik plaklarda immün sistem hücreleriyle (makrofaj ve T hücreler) birlikte proinflamatuvar sitokinlerin (interlökin-6= IL-6, tümör nekrozis faktör- α = TNF- α), kemokinlerin (monosit kemotaktik peptid-I= MCP-I), adezyon moleküllerinin (vasküler hücre adezyon molekülü-I= VCAM-I), C-reaktif protein (CRP), CD40 ve CD40 ligandının saptanması, immün cevabın aterogenez mekanizmasında rol oynadığının önemli kanıtlarıdır.^{4,5} Aterosklerotik hastalığın aktivitesinde ve ilerlemesinde T hücreleri, antikorlar ve koruyucu rol oynayan immün-regülatör sitokinler (interlökin-10=IL-10, "transforming growth factor- β = TGF- β) önemli görev almaktadırlar.⁶ Aterom plağına ekstrasellüler lipid, birbirinden ayrılmış intimal düz kas hücreleri, OxLDL içeren makrofajlar (köpük hücreleri), T lenfosit, mast hücresi ve plazma hücresi gözlenir.

Makrofajlar tarafından üretilen matris metallopeptidazlar plak rüptürüne, doku faktörü ise trombus oluşumuna yol açar. Rüptür olmuş bir aterom plağına bozulmuş endotel, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hemoraji/ hematoma ve trombus bulunur.⁷⁻⁹

Aterojenik otoantijenler olarak OxLDL'nin ve β_2 -GPI'nin, OxLDL- β_2 -GPI'nin kompleksleri oluşturarak aterogenezde rol oynadığı düşünülmektedir.¹⁰⁻¹³ İnsan aterosklerotik lezyonlarında hem OxLDL hem de β_2 -GPI tespit edilmiştir.¹⁴ Aterosklerozlu hasta serumlarında anti-OxLDL ve anti-OxLDL- β_2 -GPI kompleks antikorlarının varlığı gösterilmiştir.^{3,12,15,16}

Aterogenez patogenezinde rol oynadığı düşünülen bir diğer antijen HSP'dir. HSP genel olarak, doku hasarı sırasında oluşur ve diğer protein yapılarının bozulmasını önlemede koruyucu rol oynarlar. Aterosklerotik hayvan modellerinde HSP ve anti-HSP antikorların varlığı saptanmış ve HSP ile immünizasyonun AS'ı artırdığı bildirilmiştir.¹⁷

Genel olarak inflamasyonun ateroskleroz patogenezinde önemli rol oynadığının anlaşılması ile birlikte inflamatuvar belirteçler önem kazanmıştır. Bunlar arasında akut faz proteini olan CRP'nin, kardiyovasküler hastalık riski için güçlü bir serolojik işaret olduğu saptanmıştır.¹⁸ CRP'nin, koroner arter düz kas hücrelerinde ve hastalıklı periferik damarlarda sentezlendiği gösterilmiştir.^{19,20} CRP proaterojenik olup, damar duvarında adezyon molekül ekspresyonunu artırır, arter duvarına monosit adezyonunu ve endotel kemokin sekresyonunu artırır, LDL oksidasyonunu tetikler, makrofajların LDL alımını artırır ve kompleman aktivasyonunu uyarır.²¹

Sistemik lupus eritematozus, Antifosfolipid sendrom ve Aterosklerozis

SLE kan damarlarında kronik immün kompleks aracılı inflamatuvar hastalığın klasik bir modelidir. SLE'de erken ateroskleroz, önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Epidemiyolojik çalışmalar, SLE hastalarının erken kardiyovasküler hastalık için artmış riske sahip olduğunu göstermektedir.

Tüm SLE hastaları için AS riskinin 5-7 kat, premenapoz döneminde olan SLE hastalarında miyokard infarktüs riskinin 50 kat arttığı rapor edilmiştir.^{22,23} Genç SLE'li kadın hastalarda erken aterosklerotik kalp hastalığı ve erken miyokard infarktüsü, az sayıda olgu raporları ile bildirilmiştir.²⁴⁻²⁶

SLE hastalarında, inflamatuvar hastalığın kendisi bağımsız bir risk faktörüdür.²⁷ Yaygın vasküler inflamasyon ve oksidatif stres, lipid oksidasyonunu arttırarak, OxLDL gibi zarar verici moleküllerin yapımına yol açmaktadır.²⁸ Anti-OxLDL antikorlar lupus hastalarında artmıştır ve OxLDL-B2GPI komplekslerine bağlanabilir. Kompleman aktivasyonu, arter duvarına hücre göçünü ve doku faktörünün ekspresyonunu arttırmaktadır.²⁹

Çeşitli otoantikör üretimi, immün kompleks formasyonu ve kompleman aktivasyonu ile karakterize olan SLE'de hastalığın sistemik otoimmün patogenezi ile ilişkili risk faktörleri hesaba katılmalıdır. Bu bağlamda, antifosfolipid antikorların varlığı, uzun süreli kortikosteroid (KS) kullanımı, uzun hastalık süresi ve hastalık aktivitesi, teşhis zamanında ileri yaşta olmak, yüksek homosistein düzeyi ve renal yetmezlik sayılabilir.³⁰⁻³²

Antifosfolipid antikorlar (antikardiyolipin antikor, lupus antikoagulanı, anti-β2GPI antikor gibi) arteriyel ve venöz tromboz ile birliktedir. Antifosfolipid antikor pozitifliği veya antifosfolipid sendrom (AFS) varlığı, SLE'li hastalarda arteriyel tromboembolizm riskini arttırır.³³ Antifosfolipid antikorların SLE ve AFS ile birlikte bulunan AS patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. SLE'de erken ateroskleroz ile bu antikorlar arasında kompleks ilişkinin açıklanmasında ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KS tedavi ile kardiyovasküler hastalık arasında ilişki tartışmalıdır. Günlük >10 mg ve üstündeki dozlar serum trigliserid ve LDL düzeyini arttırarak metabolik risk faktörlerini aktive edebilir.³⁴ Diğer taraftan düşük doz KS tedavi antiinflamatuvar etki yapar ve lipid seviyesini büyük oranda etkilemez. Böylece KS tedavi bimodal etkilidir. Postmortem çalışmalarda uzun süreli KS alan genç lupuslu has-

aların %22-54'ünde başlıca koroner arterlerde olmak üzere orta-ağır derecede AS varlığı gösterilmiştir.³⁵

Romatoid artrit ve Aterosklerozis

Kronik inflamatuvar hastalık olan romatoid artrit (RA) hastalarında beklenen yaşam süresi RA olmayanlara göre 5-10 yıl kadar daha az olduğu ve ölüm nedenlerinin %35-50'inin kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklandığı bildirilmiştir.³⁶ Artmış ateroskleroz sıklığı ve miyokard fonksiyon bozukluğu, klasik kardiyovasküler risk faktörleri dışında başka etkenlerin olduğunu desteklemektedir. Bunlar arasında en güçlü faktör RA ile ilişkili kronik sistemik inflamasyonun varlığıdır.^{37,38} Yaş, cinsiyet ve hastalık süresi ile kardiyovasküler hastalık riskinin araştırıldığı 631 hastada, uzun hastalık süresine sahip olan hastalarda daha sık AS geliştiği gösterilmiştir.³⁹ RA'da hastaların %30'unda anti-B₂-GPI antikor (IgG, IgM ve IgA tipi) ve %15.7'inde anti-kardiyolipin antikor (IgG ve IgM tipi) pozitifliği saptanmış olup, bu grup hastalarda kontrol grubuna göre karotis arter intima kalınlığında ve aterom plak sayısında artma olduğu bildirilmiştir.⁴⁰ RA'da endotel fonksiyonunu yansıtan brakial arter vazodilatasyonunda azalma gözlenmiştir.⁴¹

Diğer konnektif-vasküler hastalıklar ve Ateroskleroz

Sistemik otoimmün hastalıklarda, uzun süreli anti-endotel antikorlarına, dolaşan immün komplekslere, antifosfolipid antikorlara ve kronik inflamasyon ürünlerine maruziyet kronik damar hasarının oluşmasını kolaylaştırmaktadır.

Sistemik sklerozda hastalığa bağlı endotel fonksiyon bozukluğu ile birlikte oksidatif strese bağlı olarak yükselen OxLDL seviyeleri damar duvarı inflamasyonunu tetikleyerek erken AS gelişme riskini önemli oranda arttırmaktadır.⁴² Primer vaskülitlerden Wegener granülomatozlu hastaların karotid arterlerinde intima-media kalınlaşmasının önemli oranda arttığı saptanmıştır.⁴³

Erken aterosklerozu belirlemede kullanılan testler

Genel olarak sistemik otoimmün inflammatuar hastalıklarda aterosklerozun prelinik safhada ortaya konması önem kazanmaktadır. Endotel hücre disfonksiyonu ultrasonografik olarak brakiyal arter akımı ve endotel bağımlı vazodilatasyon ile değerlendirilir. İnvaziv olmayan ucuz bir ölçümdür. Yine ultrasonografi ile karotis arter intima-medya tabaka kalınlığının ölçümü aterosklerotik plak oluşum öncesi hakkında bilgi verir. Koroner arter kalsifikasyonu 'Elektron Beam' tomografi ile gösterilebilir. Miyokard perfüzyon sintigrafisi yapılabilir.

SLE'de subklinik ateroskleroz bulguları karotid arter ultrasonografi çalışmaları, anormal miyokard perfüzyon sintigrafisi ve koroner arterde

kalsifikasyonlar ile test edilmektedir.⁴⁴ Vasküler sertliği ölçen 'Pulse wave velocity' analizi, muhtemelen erken vasküler hastalığı tanımlamada yardımcı olabilir.⁴⁵ Karotid ultrasonografi ve elektron beam tomografi incelemeleri ile SLE'li kadın hastalarda yaş faktöründen ve hipertansiyondan bağımsız olarak yüksek oranda AS sıklığı saptanmıştır.⁴⁶ Primer AFS'li hastalarda da subklinik ateroskleroz, karotid arter ultrasonografisinde, artmış intima-media kalınlaşması ve damar lümeninde daralma bulguları gösterilmiştir.^{47,48}

Sonuç olarak, sistemik otoimmün hastalıklarda, AS'nin gelişimini önlemek için sistemik inflamasyonu/hastalık aktivasyonunu etkin bir şekilde kontrol altına almak risk faktörleri ile erken mücadele etmek, potansiyel riskleri yakından takip etmek ve koruyucu tedavileri planlamak önemli stratejiler arasında sayılmaktadır.

KAYNAKLAR

- Hallenbeck JM, Hansson GK, Becker KJ. Immunology of ischemic vascular disease: plaque to attack. *Trends Immunol* 2005;26:550-6.
- Salonen JT, Ylä-Herttua S, Yamamoto R, Butler S, Korpela H, Salonen R, et al. Autoantibody against oxidised LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992;339:883-7.
- McMurray HF, Parthasarathy S, Steinberg D. Oxidatively modified low density lipoprotein is a chemoattractant for human T lymphocytes. *J Clin Invest* 1993;92:1004-8.
- Jara LJ, Medina G, Vera-Lastra O, Amigo MC. Accelerated atherosclerosis, immune response and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2006;5:195-201.
- Rhew EY, Ramsey-Goldman R. Premature atherosclerotic disease in systemic lupus erythematosus--role of inflammatory mechanisms. *Autoimmun Rev* 2006;5:101-5.
- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
- Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
- Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355-74.
- Hunt BJ. The endothelium in atherogenesis. *Lupus* 2000;9:189-93.
- Bassi N, Ghirardello A, Iaccarino L, Zampieri S, Rampudda ME, Atzeni F, et al. OxLDL/beta2GPI-anti-oxLDL/beta2GPI complex and atherosclerosis in SLE patients. *Autoimmun Rev* 2007;7:52-8.
- Lopez LR, Salazar-Paramo M, Palafox-Sanchez C, Hurley BL, Matsuura E, Garcia-De La Torre I. Oxidized low-density lipoprotein and beta2-glycoprotein I in patients with systemic lupus erythematosus and increased carotid intima-media thickness: implications in autoimmune-mediated atherosclerosis. *Lupus* 2006;15:80-6.
- Lopez D, Garcia-Valladares I, Palafox-Sanchez CA, De La Torre IG, Kobayashi K, Matsuura E, et al. Oxidized low-density lipoprotein/beta2-glycoprotein I complexes and autoantibodies to oxLig-1/beta2-glycoprotein I in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Am J Clin Pathol* 2004;121:426-36.
- Kobayashi K, Kishi M, Atsumi T, Bertolaccini ML, Makino H, Sakairi N, et al. Circulating oxidized LDL forms complexes with beta2-glycoprotein I: implication as an atherogenic autoantigen. *J Lipid Res* 2003;44:716-26.
- George J, Harats D, Gilburd B, Afek A, Levy Y, Schneiderman J, et al. Immunolocalization of beta2-glycoprotein I (apolipoprotein H) to human atherosclerotic plaques: potential implications for lesion progression. *Circulation* 1999;99:2227-30.
- Matsuura E, Kobayashi K, Hurley BL, Lopez LR. Atherogenic oxidized low-density lipoprotein/beta2-glycoprotein I (oxLDL/beta2GPI) complexes in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2006;15:478-83.
- Lopez LR, Simpson DF, Hurley BL, Matsuura E. OxLDL/beta2GPI complexes and autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, and antiphospholipid syndrome: pathogenic implications for vascular involvement. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1051:313-22.
- Mehta TA, Greenman J, Ettelaie C, Venkatasubramanian A, Chetter IC, McCollum PT. Heat shock proteins in vascular disease--a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:395-402.
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
- Calabró P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation*. 2003 Oct 21;108(16):1930-2.
- Jabs WJ, Theissing E, Nitschke M, Bechtel JF, Duchrow M, Mohamed S, et al. Local generation of C-reactive protein in diseased coronary artery venous bypass grafts and normal vascular tissue. *Circulation* 2003;108:1428-31.

21. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-8.
22. Fischer-Betz R, Beer S, Schneider M. [Accelerated atherosclerosis in rheumatic systemic diseases as an example of systemic lupus erythematosus--what is the consequence?] *Z Rheumatol* 2005;64:229-38.
23. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:408-15.
24. Meyringer R, Oberhoffer R, Holmer S, Schölmerich J, Müller-Ladner U. [Acute coronary syndrome in a 17-year-old female with systemic lupus erythematosus]. *Med Klin (Munich)* 2005;100:279-83.
25. Düzgün N, Mete T. Premature myocardial infarction in a young woman with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2006;27:115-6.
26. Mattu A, Petrini J, Swencki S, Chaudhari C, Brady WJ. Premature atherosclerosis and acute coronary syndrome in systemic lupus erythematosus. *Am J Emerg Med* 2005;23:696-703.
27. Urowitz MB, Gladman DD. Accelerated atheroma in lupus--background. *Lupus* 2000;9:161-5.
28. Ames PR, Alves J, Murat I, Isenberg DA, Nourooz-Zadeh J. Oxidative stress in systemic lupus erythematosus and allied conditions with vascular involvement. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:529-34.
29. Niculescu F, Rus H. The role of complement activation in atherosclerosis. *Immunol Res* 2004;30:73-80.
30. Petri M, Roubenoff R, Dallal GE, Nadeau MR, Selhub J, Rosenberg IH. Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1996;348:1120-4.
31. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154-69.
32. Fernández M, Calvo-Alén J, Alarcón GS, Roseman JM, Bastian HM, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXI. Disease activity, damage accrual, and vascular events in pre- and postmenopausal women. *Arthritis Rheum* 2005;52:1655-64.
33. Shoefeld Y, Sherer Y, George J, Harats D. Autoantibodies associated with atherosclerosis. *Ann Med* 2000;32 (Suppl 1):37-40.
34. Bruce IN. Cardiovascular disease in lupus patients: should all patients be treated with statins and aspirin? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:823-38.
35. Nikpour M, Urowitz MB, Gladman DD. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31:329-54.
36. Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:36-40.
37. del Rincón ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001;44:2737-45.
38. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Canuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-7.
39. Del Rincón I, O'Leary DH, Freeman GL, Escalante A. Acceleration of atherosclerosis during the course of rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 2007;195:354-60.
40. Pahor A, Hojs R, Holc I, Ambrozic A, Cucnik S, Kveder T, et al. Antiphospholipid antibodies as a possible risk factor for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Immunobiology* 2006;211:689-94.
41. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, Allegrucci R, Giordano A, Siepi D, et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis* 2004;63:31-5.
42. Herrick AL, Illingworth KJ, Hollis S, Gomez-Zumaquero JM, Tinahones FJ. Antibodies against oxidized low-density lipoproteins in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:401-5.
43. de Leeuw K, Sanders JS, Stegeman C, Smit A, Kallenberg CG, Bijl M. Accelerated atherosclerosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:753-9.
44. Sella EM, Sato EI, Leite WA, Oliveira Filho JA, Barbieri A. Myocardial perfusion scintigraphy and coronary disease risk factors in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1066-70.
45. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald S, Tracy R, Kuller L, Manzi S. Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension* 2001;37:1075-82.
46. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:2399-406.
47. Medina G, Casaos D, Jara LJ, Vera-Lastra O, Fuentes M, Barile L, et al. Increased carotid artery intima-media thickness may be associated with stroke in primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003;62:607-10.
48. Ames PR, Margarita A, Sokoll KB, Weston M, Brancaccio V. Premature atherosclerosis in primary antiphospholipid syndrome: preliminary data. *Ann Rheum Dis* 2005;64:315-7.