



aman ta zabal zazu
MEDIKUNTZA
ETA ERIZAINZTA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE MEDICINA
Y ENFERMERÍA

50
URTE
AÑOS

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado

Medikuntzako Gradua / Grado en medicina

Arrisku kardiobaskularra artritis erreumatoidean

Egilea /Autor:

Julene Ugarriza Ortueta

Zuzendaria / Director/a:

Olaia Begoña Fernandez Berrizbeitia

© 2018, Julene Ugarriza Ortueta

Leioa, 2019ko apirilaren 12a / Leioa, 12 de abril de 2019

LABURPENA

Artritis erreumatoidea hanturazko gaixotasun sistemiko kronikoa da eta gaixotasunaren berezko kalteak eragiteaz gainera, arrisku kardiobaskularra areagotzen duela ere ikusi da. Gertakari kardiobaskularrak dira heriotza arrazoi nagusia paziente hauetan, hilkortasunaren % 50eko igoera ematen delarik. Arrisku igoera hori hobeto azaltzen dute gaixotasunarekin erlazionatutako faktoreek ohiko arrisku faktore tradizionalak baino, esaterako, hantura kronikoak, immunitate asaldurek, zitokinen ekoizpenak eta autoantigorputzek. Honengatik, prebentzioa funtsezkoa da, gaixotasunari zehatzago egokitzen diren arrisku eskalak garatzea eta farmakoek arrisku kardiobaskularrean duten eragina aztertzea beharrezkoa delarik. Bereziki, gaixotasunaren farmako modulatzailer biologiko zein ez-biologikoen dute arrisku kardiobaskularraren jaitsierarekin erlazio handiena.

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica que, aparte de dar los síntomas propios de la enfermedad, también aumenta al riesgo cardiovascular. Los eventos cardiovasculares son la mayor causa de mortalidad en esta enfermedad, elevando el riesgo hasta el 50%. Este aumento de riesgo se produce, fundamentalmente, por aspectos relacionados con la enfermedad, como pueden ser, la inflamación crónica, alteraciones en la inmunidad, producción de citoquinas y autoanticuerpos, y no tanto por los factores clásicos de riesgo cardiovascular. La prevención es fundamental, y es necesario adaptar las escalas que existen y conocer qué fármacos producen una disminución de ese riesgo. Los fármacos que hoy en día sabemos que producen esa disminución son los que modulan la enfermedad, tanto biológicos como no-biológicos.

Rheumatoid arthritis is an inflammatory systemic chronic disease, which not only causes the symptoms of the illness itself but also increases cardiovascular risk. Therefore, cardiovascular events are the main cause of death, increasing the risk up to 50%. This raise of the risk happens, mainly, because of factors related to the sickness rather than because of traditional factors, such as: chronic inflammation, immunity alterations, and the creation of cytokines and antibodies. Prevention is essential, and consequently, it is necessary to adapt the existing scales of risk and to get to know which medicines could reduce that risk. Medicines which have been proven to produce that decrease, are those that modulate the illness, both biologic and non-biologic.

AURKIBIDEA

1.	SARRERA.....	1
2.	HELBURUAK.....	2
3.	MATERIAL ETA METODOAK	3
4.	EMAITZAK.....	3
4.1.	EPIDEMIOLOGIA	3
4.2.	PLAKA ARTERIOSKLEROTIKOAREN ERAKETA ETA ARTRITIS ERREUMATOIDEA	5
4.3.	MANIFESTAZIO KARDIOBASKULARRAK.....	6
4.3.1.	Baskularrak	6
4.3.2.	Balbularrak	7
4.3.3.	Miokardikoak	7
4.3.4.	Perikardikoak	7
4.3.5.	Asaldura elektrikoak	8
4.4.	GERTAKIZUN KARDIOBASKULARREN ARRISKU FAKTORE TRADIZIONALAK.....	8
4.4.1.	Dislipemia	9
4.4.2.	Tabakoa	10
4.4.3.	Gainerako arazo metabolikoak	10
4.5.	ARRISKU FAKTORE EZ-TRADIZIONALAK.....	10
4.5.1.	Faktore genetikoak	11
4.5.2.	Artritis erreumatoidearekin erlazionatutako faktoreak	13
4.6.	ARTRITIS ERREUMATOIDEAREN IRAUPENA	17
4.7.	PREBENTZIO ESTRATEGIAK.....	19
4.7.1.	Arrisku eskalak	19
4.7.2.	EULARek ezarritako prebentziorako printzipioak	21
4.7.3.	Arrisku faktore tradizionalak	21
4.7.4.	Ariketa fisikoa, dieta eta bizi estiloa	23
4.7.5.	Estatinak	24
4.7.6.	Terapia anti-erreumatikoa	25
5.	EZTABAIDA.....	28
6.	ONDORIOAK	29
7.	ERREFERENTZIA BIBLIOGRAFIKOAK.....	32

1. SARRERA

Artritis erreumatoidea (AR) hanturazko gaixotasun sistemiko kronikoa da eta sinobiadun artikulazioetan kalte aurrerakorra eragiten du. Herrialde gehienetan populazio helduaren % 0,5-1 kaltetzen ditu, munduan zeharreko hanturazko artropatia ohikoena delarik. (1,2)

Artritis erreumatoidea zein beste hantura sistemikoko gaixotasun autoimmuneren bat duten pazienteek, haien gaixotasunak bizi kalitatean duen inpaktuaz gainera, populazio orokorrarekin konparatuz hilkortasunaren igoera bat ere badute. Hilkortasun horren arrazoi nagusia gaixotasun kardiobaskularra da, eta hau hantura kronikoaren inpaktu zuzenak eta fisikoki inaktibo egotearen bigarren mailako eraginek azaltzen dute. (1,3)

Gaixotasun kardiobaskularra, artritis erreumatoidedun pazienteen heriotzaren arrazoi nagusia izateaz gainera, kasu batzuetan gaixotasunaren lehen aurkezpena izan daiteke. Gaixotasunaren diagnostikoa duten pazienteen artean ere desberdintasuna badago, izan ere manifestazio extra-artikularrak dituzten pazienteen pronostikoa okerragoa da. (4)

Hantura kronikoarekin erlazionaturik, gaitz honetan ematen den zitokina proinflamatorioen ekoizpen sistemikoa (TNF- α , IL-6, IL-17) funtsezkoa da bai artikulazioak zein erraiak kaltetzeko. Gainera, ikusi da faktore erreumatoidea positiboa duten pazienteek gertakizun kardiobaskular eta hilkortasun arrisku gehiago dutela faktore erreumatoidea negatiboa duten pazienteekin alderatuz. Horregatik, artritis erreumatoidea duten pertsonak arteriosklerosia garatzeko joera gehiago dute. (2,3,5)

Bestalde, korrelazioa dagoela ikusi da artritis erreumatoidearen iraupenaren eta arteriosklerosiaren larritasunaren artean, eta artritis bera arrisku faktore independente garrantzitsua dela kontsideratu da bihotz gaixotasun iskemikorako. Gainera, tratamendu gaixotasun eraldatzaileak arrisku kardiobaskularren hobekuntza eragiten du. (3)

Kalte baskularra artritis erreumatoidearen diagnostikoa baino lehen hastearen ebidentzia dago, eta garapena azkartu egiten da gaixotasunak aurrera egin ahala. Hori dela eta, artritis erreumatoidedun pazienteek disfunzio endotelial eta arteriosklerosi subkliniko garatuagoa izaten dute adin bereko kontrolekin alderatuz. ARak mota

desberdinetako lesio baskularrak eragin ditzake, odol hodietako media handituta eta adbentizian hantura eta plaka apurkorrak agertu ohi baitira. (3)

Artritis erreumatoideak gaixotasun kardiobaskularren intzidentzia igotzen duela nahiko argi dagoen arren, igoera horren garrantzia desberdina da ikerketa desberdinetan, kasuen aukeraketa eta konparaziozko populazioaren arabera aldatzen delarik. Miokardioko infartuen igoera antzera ematen da artritis erreumatoidea duten gizon zein emakumetan, baina garun isuriaren igoera, populazio orokorrek konparatuz, ez dela esanguratsuki igo ikusi da. Honek, artritis erreumatoidearekin loturiko arazo baskularrek arteria koronarioekiko predisposizioa dutela iradoki dezake, ez ordea garuneko arteriekikoa. (1)

Arrisku kardiobaskularren igoeraren arrazoiak gaixotasunarekin erlazionaturiko bi faktore dira bereziki: hantura sistemikoa eta disregulazio immunea. (1,2)

2. HELBURUAK

Aipatu bezala, artritis erreumatoidea duten pazienteen arrisku kardiobaskularra handiagoa da, eta askotan gaixotasunaren lehen agerpena gertakari kardiobaskular bat izan daiteke. Gainera, hilkortasun eta morbilidade arriskua nabarmen areagotzen du eta heriotza kausarik garrantzitsuenetarikoa ere bada. Arrisku kardiobaskular honen igoeraren faktore eragileak ohiko arrisku faktoreak izateaz gainera, arrisku faktore berriak ere aurkitu dira, gaixotasun honekiko espezifikokoak direnak, garrantzitsuen hantura kronikoa delarik. Hala ere, ikusi da gaixotasun honen farmako modulatzailak eragin positiboa dutela arrisku kardiobaskular horretan eta jaitsi egiten dutela gertakari bat izateko arriskua.

Hau guztia dela eta, oso garrantzitsua da artritis erreumatoidea duten pazienteen arrisku kardiobaskularren etiologia desberdinak ikertzea eta tratamendu desberdinen eraginak aztertzea, horrela arrisku honek haien bizitzan eragiten duen morbilidade eta hilkortasunaren igoera hori gutxitu eta haien bizi kalitatea hobetzeko aukera dagoelako. Beraz, lan honen helburua azken 10 urteetan argitaratutako artikuluen errebisio bibliografiko bat egitea da aipatutako aspektu guzti hauek aztertu ahal izateko.

3. MATERIAL ETA METODOAK

Gaur egun arrisku kardiobaskularrak artritis erreumatoidea duten pazienteen morbiditate eta hilkortasunean duen garrantzia kontuan hartuta, gai honen inguruko literatura bilaketa egitea erabaki zen. Horretarako, lehenik eta behin bilatzaile espezifiko desberdinetan hitz gakoak bilatu ziren. Erabilitako bilatzailea bereziki Pubmed izan zen, baina baita Cochrane Library ere. Erabilitako hitz gakoak dagokienez, “rheumatoid arthritis”, “cardiovascular risk” eta “cardiovascular disease” izan ziren gehien erabilitako hitzak, baita “inflammation”, “autoantibodies”, “atherosclerosis” eta “risk factor” ere.

Ondoren, bilatutako artikuluen murrizketa bat egiteko, azken 10 urtetan argitaratutakoak soilik bilatu ziren. Gainera, artikulua guzti horietatik bereziki berrikusketak edota entsegu klinikoak zirenak hartu ziren kontuan, baita zeinbait behaketa ikerketa ere, beste guztiak baztertu zirelarik.

Azkenean, irakurritako 51 artikulutatik, erabilitakoak 38 izan ziren, bilatzen zen informazioa zekartelako, hauen bitartez lanaren atal desberdinak eratu zirelarik. Beste batzuk aurretik baztertu ziren ez zetozelako bat bilatu nahi zen informazioarekin edo ez zirelako artritis erreumatoiderako espezifikoak.

4. EMAITZAK

4.1. EPIDEMIOLOGIA

Artritis erreumatoidean hilkortasuna, populazio orokorrarena baino handiagoa da, eta heriotza goiztiarraren zergati garrantzitsuenetarikoa gertakari kardiobaskularra da. Konkretuki, hilkortasunaren % 50eko igoera ematen da, bihotzeko gaixotasun iskemikoarena % 59koa eta gertakari zerebrobaskularrena % 52koa direlarik populazio orokorrarekin alderatuz; miokardioko infartua izateko arriskua ere 2-3 aldiz areagotzen da gaixotasuna dutenengan.

Oso garrantzitsua da kontuan hartzea arrisku kardiobaskularraren igoera hori gaixotasunaren etapa goiztiarretan ere ematen dela. Gainera, artritis erreumatoidea duten pazienteek duten miokardio infarturako arriskua, populazio orokorrean 10 urte

zaharrago diren pertsonen dutenaren parekoa da. Arrisku igoera hau, 2. motako diabetes mellitus duten pazienteen arrisku igoeraren parekoa da. (6–10)

Bestalde, paziente hauetan ematen diren bihotz sintomen aurkezpena populazio orokorrarekin alderatuz desberdina izan ohi da. Artritis erreumatoidean ematen den arteriosklerosi azkartuaren ondorioz, askotan paziente hauek sintoma koronario ez-ohikoak izaten dituzte, min mekaniko edo atipiko moduan sailkatzen direnak, eta ondoren bihotz gutxiegitasunera eboluzionatzen dute populazio orokorrak baino sarriago. Horrez gain, bat-bateko heriotza izateko arrisku bikoitza ere badute. (7,8)

Gertakari kardiobaskular berri baten jarraipenean, ARdun pazienteek gertakariaren osteko 30 egunetako heriotza-tasa areagotua dute populazio orokorrarekin alderatuz (% 17,6 eta % 10,8 hurrenez hurren). (11)

2017. urtean artritis erreumatoidearen atlantikoan zeharreko patzuergoak (ATACC-RA) 10 herrialde desberdinetako 13 kohorteren emaitzak argitaratu zituen. Guztira, artritis erreumatoidea diagnostikatua zuten baina gertakari kardiobaskularrik pairatu ez zuten 5638 paziente bildu zituen. Hauetatik, 389 pazienteek (148 gizonek eta 241 emakumek) gertakari kardiobaskularren bat jasan zuten 5,8 urtetan zehar egin zitzairen jarraipenean. Lan honetan ikusi zen arrisku faktore kardiobaskularrek edota artritis erreumatoidearen ezaugarriek gertakari hauen % 70 azaltzen zutela (% 49 arrisku faktoreek eta % 30 ARaren ezaugarriek), soilik %30 azaldu gabe gelditzen zelarik. Gaixotasunaren aktibitateak eta seropositibitateak dakarten populazioari egozgarria den arriskua (PAR), lipidoei dagokien PARarekin alderagarria dela ere ikusi zen. (12)

Espainian ere, artritis erreumatoidedun pazienteetan gertaeren igoera bat ematen da. 2015. urtean argitaratutako artikulu batean, 10 urteko ikerketa prospektibo baten emaitzak eman ziren. Ikerketa honetan, hanturazko gaixotasun erreumatiko kroniko desberdinak zituzten pazienteak horrelako gaixotasunik ez zuten populazioarekin konparatu zituzten. Guztira 2234 paziente ikertu zituzten, eta hauetatik, 775 artritis erreumatoidedunak ziren; gaixotasun erreumatiko gabekoak, berriz, 677 izan ziren. Ikusi zen, aztertutako gaixotasun erreumatiko desberdinetatik, gertakari kardiobaskularren igoera gehiena eragin zuena artritis erreumatoidea izan zela (% 10,5eko prebalentzia), eta gaixotasun erreumatikorik gabeko populazioarekin alderatuz ere igoera bat bazela (hauetan, prebalentzia % 6,4koa izan zen). Gainera,

ikusi zen gaixotasunaren iraupenak eta pazientearen egoera funtzionalak eragina zutela gertakarien agerpenean (OR=2,15; % 95 CI: 1,29-3,56; p=0,003), baita arrisku faktore kardiobaskularrek ere. (10)

4.2. PLAKA ARTERIOSKLEROTIKOAREN ERAKETA ETA ARTRITIS ERREUMATOIDEA

Arteriosklerosia hantura asaldura bat da, lehendabizi arteriaren intiman ematen dena. Artritis erreumatoidean, ezarrita dagoen hantura kronikoaren ondorioz, endotelio disfuntzio goiztiarra ematen da, eta horrela arteriek dilatatzeko duten gaitasuna galtzen dute estimulu fisiko zein kimikoei erantzuteko gaitasuna galtzen dutelako.

Gainera, hantura kronikoak odoleko zelula mononuklearren pilatzea, adhesio molekulen areagotzea eta hanturaren aldeko zitokinen eta matrizearen entzima degradatzaileak ekoiztea ere eragiten du eta honek arteriosklerosia areagotzen du. (7,13)

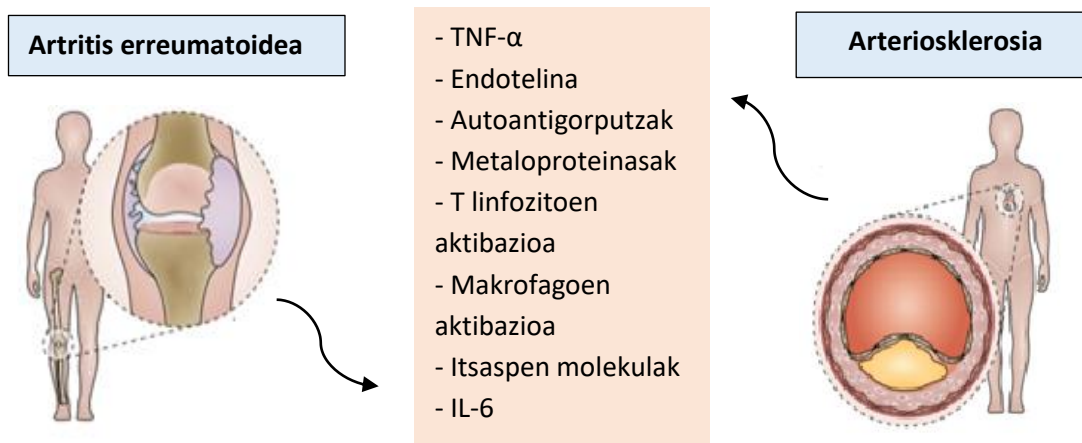
Ebidentzia handia dago plaka arteriosklerotikoen garapen eta apurketan hanturaren aldeko zitokinek eta tumoreen nekrosi faktoreak (TNF) duten garrantziaz, endotelioaren aktibazioa, monozitoen migrazioa eta LDL oxidatuen metaketa areagotzen baitituzte. (1,5,14,15)

Bestalde, TNF funtsezkoa da artritis erreumatoidearen patogenesisian ere, eta agente biologikoekin egiten den terapia espezifikoren itua ere bada, adibidez, TNFaren aurkako antigorputz monoklonalen bidezkoa. (1,15,16)

TNF eta beste zitokinek endotelioaren aktibazioa eragiten dute eta honek endotelioaren disfuntzioa eta atxikipen molekulen espresioaren igoera eragiten ditu. Gainera, hanturak hemostasiarekin erlazionatuta dauden proteinen areagotzea eragiten du, horregatik, artritis erreumatoidedun pazienteek serumeko fibrinogeno, von Willebrand faktore eta plasminogeno tisularren aktibatzailearen mailak areagotuta dituzte kontrolekin alderatuz. Hori dela eta, ikusi da markatzaile protonbotiko hauek gertakari kardiobaskularrak iragarri ditzaketela gaixotasun honetan. (1)

Artritis erreumatoidedun pazienteetan dagoeneko ezarrita dagoen lesioa larriagotu daiteke hantura kronikoa dela eta, eta horrela plaka hauek apurtzeko eta tronbosia

emateko arriskua handiagoa izango da (**1. Irudia**). Koronarioetan ematen den arteriosklerosia paziente hauetan azkartua, hedatua eta oso zabala izan daiteke. (6,13)



1. Irudia. Arteriosklerosiak eta artritis erreumatoideak komunean dituzten mekanismoak. Bietan ematen da TNF mailen igoera, metaloproteinasen espresioa, IL-6 mailen igoera, T zelulen aktibazioa, C proteina erreaktiboaren maila altuak, adhesio molekulen eta endotelinaren adierazpenaren igoera, eta makrofagoen aktibazioa. TNF: tumore nekrosi faktorea; IL: interleukina.

4.3. MANIFESTAZIO KARDIOBASKULARRAK

Artritis erreumatoidea duten pazienteetan bihotzeko kalte baskularra, balbulen kaltea, miokardiokoa, perikardiokoa zein kondukzio sistemaren kaltea eman daiteke. Kalte hau askotan klinikoki isila izan daitekeen arren, adierazgarria izan daiteke eta honek diagnostiko eta tratamendu goiztiarra erraztu ditzake kasu batzuetan. (**2. Irudia**)

4.3.1. Baskularrak

Hantura kronikoa arteriosklerosia azeleratua emateko faktore oso garrantzitsua da eta bereziki kaltetzen den arteria koronarioa da. Artritis erreumatoidea duten pazienteen heriotza kausa nagusia bihotzeko gaixotasun iskemikoa da, eta gainera ikusi da paziente hauen heriotza-tasa miokardioko infartuetan, adin bereko populazio orokorarekin alderatuz, altuagoa dela. (13,17)

Bestalde, 2. motako diabetes mellitus duten pazienteekin alderatuz, gertakari kardiobaskularrak garatzeko arriskua antzekoa da, beraz, biak kontsideratzen dira arrisku faktore garrantzitsu eta independente gaixotasun kardiobaskularren.

Horregatik, puntuazio sistemetan, esaterako Framingham edo SCORE algoritmoetan, ez da ondo biltzen paziente hauek duten arriskua, gutxietsi egiten delarik. (13)

4.3.2. Balbularrak

Populazio orokorrarekin alderatuz, gaixotasun balbularraren intzidentzia handiagoa da artritis erreumatoidean. Gutxi gorabehera, kasuen % 30ean ikus daiteke ekokardiografietan zein autopsietan, baina hala ere normalean klinikoki isilak izaten dira. Ohikoena erregurgitazio mitrala izan ohi da. (13)

4.3.3. Miokardikoak

Miokardia zuzenean kaltetzea ere posible da, eta miokarditis moduan zein hantura mekanismoek bideraturiko bigarren mailako disfuntzio miokardiko moduan adierazi daiteke. Hala ere, normalean artritis erreumatoidean ez da klinikoki adierazten, nahiz eta berez arriskua areagotuta dagoen. Bentrikuluetako disfuntzio sistolico eta diastolicoa ikusi izan da paziente hauetan. Gainera, faktore erreumatoidea positiboa duten pazienteek bihotz gutxiegitasuna pairatzeko arrisku areagotua dute populazio orokorrarekin alderatuz. Lehen, amiloidosiarekin erlazionatutako miokardioko disfuntzio asko ikusten zen paziente hauetan, nahiz eta gaur egun oso arraroa izan. (13)

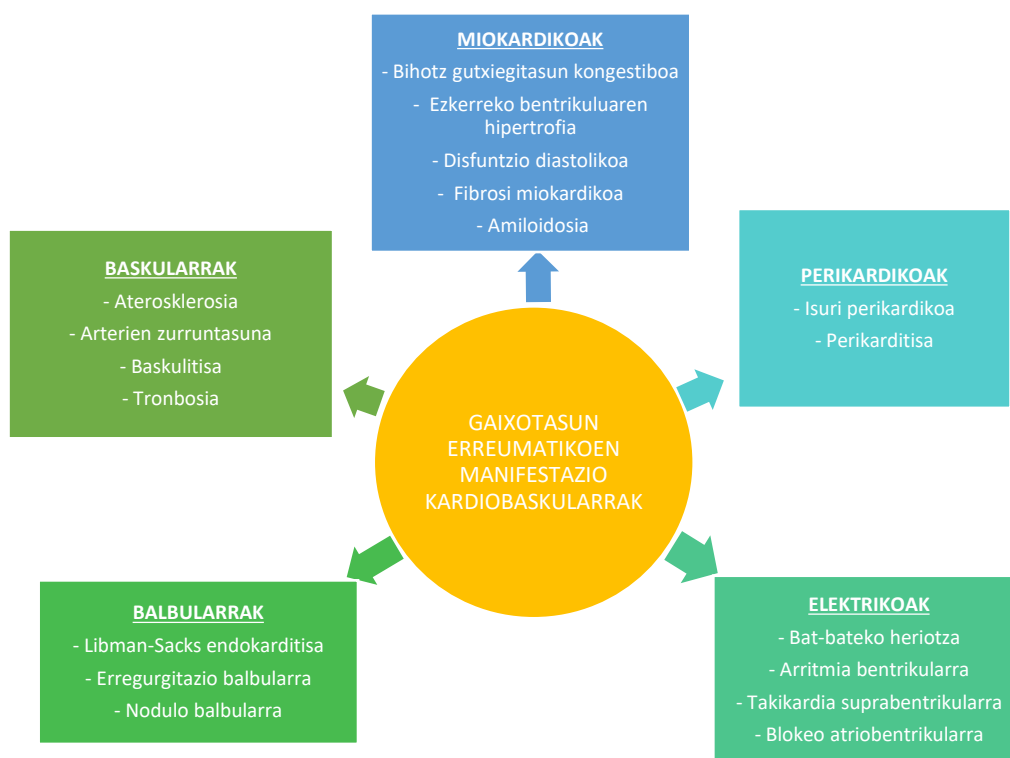
4.3.4. Perikardikoak

Perikarditisa ohiko manifestazioa da gaixotasun erreumatologikoetan, bereziki bigarren mailakoa hantura kronikoaren ondorioz. Artritis erreumatoidean konkretuki, perikarditisa da ematen den bihotzeko manifestazio ohikoena, pazienteen % 50a kaltetzen duelarik. Hala ere, gutxitan adierazten da klinikoki, gaixotasun larria duten pazienteen % 10 baino gutxiago kaltetzen duelarik. Noizean behin perikarditis hertsatzailea ere eman daiteke baina arraroagoa da. (13)

Perikarditis kronikoak kaltzifikazio perikardikoa eragiteko arriskua du, eta likido perikardikoan bai konplexu immuneak zein faktore erreumatoidea aurki daitezke. Likido honek neutrofiloak, proteina maila altuak, glukosa maila baxuak eta konplementu maila baxuak izan ohi ditu. (13)

4.3.5. Asaldura elektrikoak

Paziente hauetan ematen den gaixotasun koronarioak bat-bateko heriotza eta arritmia bentrikularra izateko arriskua areagotzen du. Gainera, noduluak dituzten pazienteen arriskua handiagoa da oraindik, paziente hauek aorta erroaren diametro handiagoa, eiekzio-frakzio txikiagoa eta 24 orduko holter monitorizazioan <1mm baino gutxiagoko ST segmentuaren jaitsiera izan ohi dute, nodulurik ez dutenekin alderatuz. Bestalde, amiloidosiak edo kardiomiopatiak ere aktibitate sinpatikoa areagotzen dute, takiarritmia bentrikularrak ematea errazten dutelarik.



2. Irudia. Gaixotasun erreumatikoek izan ditzaketen manifestazio kardiobaskularren eskema.

4.4. GERTAKIZUN KARDIOBASKULARREN ARRISKU FAKTORE TRADIZIONALAK

Gaixotasun baskularren ohiko arrisku faktoreak (tabakismoa, hipertentsioa, diabetesa eta hiperlipidemia), garrantzitsuak diren arren, ez dute populazio orokorrarengan baino eragin handiagoa gaixotasun erreumatoideetan. Gaixotasun hauen larritasuna da arrisku kardiobaskularren igoera handiena eragiten duena. **(1. Taula)**

Eritrozitoen sedimentazio tasa altua heriotza kardiobaskularraren aurreikuslea da artritis erreumatoide larria duten pazienteetan, eta populazio orokorrean ez bezala, gorputz masa indize baxua obesitatea baino gehiago dago erlazionatuta arrisku kardiobaskularrarekin. (1)

1. Taula. Artritis erreumatoidea duten pazienteetan gertakari kardiobaskularrak emateko arrisku faktoreak.

ARRISKU FAKTOREA	AURREIKUSITAKO ONDORIOA
Manifestazio extra-artikular larriak	<ul style="list-style-type: none"> - Hilkortasun totala eta lehenengo gertakari kardiobaskularra - Periferiako gaixotasun arterial berria - Zainetako gertakari tronboembolikoak
Ezgaitasuna (galdetegi edo score-en bitartez ebaluatua)	<ul style="list-style-type: none"> - Hilkortasun totala eta gertakari kardiobaskularren ondoriozko hilkortasuna - Lehenengo gertakari kardiobaskularra
Eritrozitoen sedimentazio-tasa altua (≥60 mm/h gutxienez 3 aldiz)	<ul style="list-style-type: none"> - Gertakari kardiobaskularren gertakari heriotza - Gertakari kardiobaskularrak
C proteina erreaktiboa	<ul style="list-style-type: none"> - Gertakari kardiobaskularren gertakari heriotza
Tabakoa	<ul style="list-style-type: none"> - Periferiako gaixotasun arterial berria
Hipertentsioa	<ul style="list-style-type: none"> - Gertakari kardiobaskularren gertakari heriotza
Gorputz masa indize baxua	<ul style="list-style-type: none"> - Gertakari kardiobaskularren gertakari heriotza

4.4.1. Dislipemia

Populazio orokorrarekin alderatuz, hipertentsioaren eta hiperlipemiaren prebalentzia ez da hain handia artritis erreumatoidea duten pazienteetan. Ikusi da dislipemia mota espezifiko bat ematen dela ARan, gaitzaren diagnostiko aurretik eman daitekeena, bereziki gaixotasunaren aktibitate maila altua duten pazienteetan. Patroi mota honetan, kolesterol totala, HDL eta LDL mailak baxuak izan ohi dira eta triglizeridoak altu egon ohi dira. Beraz, artritis erreumatoidedun pazienteetan, populazio orokorrean ez bezala, serumeko lipido mailen eta arrisku kardiobaskularraren erlazioa paradoxikoa da. Gainera, paziente hauek alterazioak aurkeztu ohi dituzte HDLaren konposizio eta funtzioan, eta honek arrisku kardiobaskularra areagotzen lagun dezake, HDL

oxidatuaren mailak eta apar zelulen sorrera areagotuta eta kolesterolaren atzerazko garraioa gutxituta egon ohi baitira. (1,3,18)

HDLaren gaitasun antioxidatzailearen jaitsiera paraoxonasa entzima antioxidatzailearen funtzioa gutxitzearekin erlazionatu da, eta honek LDLaren oxidazioaren prebentzioa kaltetzea eragiten du. Bestalde, ikusi da kasu hauetan apoB/apoA1 eta gerri/aldaka indizeak miokardioko infartuaren aurreikusle hobeak izan daitezkeela LDL kolesterola eta gorputz masa indizea baino. (1,3)

Bestalde, artritis erreumatoidearen farmako modulatzaileek, bai biologiko zein ez-biologikoek, lipidoen igoera bat eragiten dute, baina bereziki HDLarena, kolesterol total/HDL ratioa hobetuz. Beraz, ratio hori arrisku kardiobaskularraren indikatzaile hobe da artritis erreumatoidean lipidoen profil indibiduala baino. (18,19)

Hori guztia dela eta, lipido profilaren kontrol eta gomendio zein tratamenduak ezartzeko hobe da pazienteak gaixotasun egonkorra izatea edo gutxitze fasean egotea. (18)

4.4.2. Tabakoa

Tabakoa arrisku faktore independente bat da gaixotasunaren garapenerako eta gaixotasunaren garapenarekin eta faktore erreumatiko (FR) eta proteina zitrulintu ziklikoaren aurkako antigorputzen (anti-CCP) sorrerarekin erlazionatuta dago. Hala ere, tabakoa ez dago sistematikoki artritis erreumatoidedun pazienteetan ematen diren gertakari kardiobaskularrei lotuta. (3)

4.4.3. Gainerako arazo metabolikoak

Gaixotasun baskularrekin erlazionatutako beste arazo metabolikoei dagokienez, prebalenteagoak izan ohi dira ARan, esaterako, intsulinarekiko erresistentzia edota sindrome metabolikoa, eta hauek erlazioa dute koronarietako kaltzifikazioaren handitzearekin. Uste da TNF- α zerikusia duela intsulinarekiko erresistentzian ARdun pazienteetan. (3)

4.5. ARRISKU FAKTORE EZ-TRADIZIONALAK

Nahiz eta arrisku faktore tradizionalak garrantzitsuak izan artritis erreumatoidedun pazienteen arrisku kardiobaskularraren garapenean, ikusi da hauek soilik ez dutela

guztiz azaltzen arriskuaren areagotze hori. Beraz, beste faktore espezifiko batzuk ere kontsideratu dira. Faktore ez-tradizional hauek hiru taldetan sailkatu dira: genetikoak (bai HLA zein ez-HLA geneak), artritis erreumatoidearekin erlazionaturikoak (autoantigorputzak, hantura markatzaileak, gaixotasunaren aktibitate handia, ARaren manifestazio extra-artikularraren presentzia...) eta beste batzuk (hipotiroidismoa, faktore tronbogenikoak eta beste biomarkatzaile batzuk). (4,18)

4.5.1. Faktore genetikoak

Ikerketa desberdinek agerian utzi dute genetikak paper garrantzitsua duela gaixotasun kardiobaskularren ezarpenean artritis erreumatoidedun pazienteetan. Erlazioa dagoela ikusi da HLA-DRB1 aleloaren, disfunzio endotelialaren eta hilkortasun kardiobaskularren artean. Gainera, beste gene batzuen zenbait polimorfismo ere erlazionatuta egon daitezkeela ikusi da zenbait ikerketatan, bai HLA genean bertan zein beste gene batzuetan. (4,20,21)

Badirudi, aipatutako HLA eremuak duela erlazorik handiena gertakari kardiobaskularren igoerarekin artritis erreumatoidean. HLA eremuak 6. kromosoman kokaturiko gene talde oso polimorfiko bat barnebiltzen du, eta immunitatearen bidez erregulatutako hanturazko gaixotasunekin oso erlazionatuta dagoen eremua da. HLA-DRB1 alelo bikoitza izateak bikoiztu egiten du gertakari kardiobaskularren ondoriozko hilkortasuna. Hau, oraindik deigarriagoa da erretzaileak direnetan eta peptido zitrulintatu ziklikoaren aurkako antigorputza positiboa duten pazienteetan. (7)

Hala ere, gertakari kardiobaskularren garapenean inplikaturiko geneen parte hartzea konplexua da, ziur aski gene desberdinen arteko interakzioak sortua eta ingurugiroaren eraginak lagundua. **(2.Taula)**

Bestalde, familian ematen den autoimmunitateak gaixotasun kardiobaskularra izateko arriskua handitzen du, kasu hauetan progresio erradiografiko handia ikusi ohi delako, eta honek gaixotasunaren aktibitate handia eta mantentzen den hantura kronikoa adierazten duelako. Familiako gaixotasuna duten kasuetan ikusi da zitokina desberdinen eta sentikortasun altuko PCRaren mailak altuagoak direla, eta baita HLA-DR4 mailak ere. Gainera, paziente hauetan gaixotasunaren agerpena lehenago ematen

da familiarrak ez diren kasuekin konparatuz. Hau guztia kontutan hartuta, familiarrak diren kasuek larriagoa den artritis erreumatoide mota pairatzeko arrisku handiagoa dute, eta honek gaixotasun kardiobaskularrarekiko heriotza-tasa handiagoak ematen ditu. (4)

2. Taula. Egindako geneen asoziazio ikerketa garrantzitsuenak, gertakari kardiobaskularrak izan dituzten artritis erreumatoidedun pazienteetan. Disfuntzio endoteliala fluxuaren bitarteko dilatazioaren (FMD) bitartez neurtua; karotidaren intima-mediaren mehetzearen neurketa, berriz, karotidan ematen den arteriosklerosiaren hedapena aztertzeko erabiltzen da. KB: kardiobaskular.

Genea	Aztertutako gertakari kardiobaskularra	Emaitzak (polimorfismoak)
HLA-DRB1	<ul style="list-style-type: none"> - Hilkortasun kardiobaskularra - Disfuntzio endoteliala - Karotidaren intima-mediaren mehetzea - Karotida plakak 	*0401/*0404 aleloek gertakari KBen eta hilkortasunaren ↑ *0404 aleloa da arrisku KB altuenarekin erlazionatuta dagoena
TNFA	<ul style="list-style-type: none"> - Gertakari kardiobaskularrak 	rs1800629A alelo mutatuak konplikazio KBen ↑
LTA	<ul style="list-style-type: none"> - Gertakari kardiobaskularrak 	rs909253GG genotipodunek miokardio infartuak ↑
CD40	<ul style="list-style-type: none"> - Gertakari aterotrombotikoak 	rs1535045 eta rs3765459 aleloek garun isuri eta iskemia iragankorren gertaerak ↑
IL 6	<ul style="list-style-type: none"> - Endotelio disfuntzioa 	rs1800795C alelo mutatuak arrisku KBaren ↑ rs1800795GG genotipoak FMD ↓
NFKB1	<ul style="list-style-type: none"> - Gertakari kardiobaskularrak 	NFKB1 aleloen delezioak arrisku KBaren ↑
TGFB1	<ul style="list-style-type: none"> - Gertakari kardiobaskularrak 	rs1800470TC gaixotasun iskemiko eta miokardioko infartuen ↑ erretzaileetan
VDR	<ul style="list-style-type: none"> - Karotida plakak 	GATG haplotipo eramaileetan ↑ karotida plakak
MTHFR	<ul style="list-style-type: none"> - Gertakari kardiobaskularrak - Disfuntzio endoteliala 	1298C alelo mutatuak ↑ gertakari KBen arriskua eta FMD ↓
MSRA	<ul style="list-style-type: none"> - Gertakari kardiobaskularrak 	rs10903323A alelo mutatuak gertakari KBen arriskua ↑

4.5.2. Artritis erreumatoidearekin erlazionatutako faktoreak

Autoantigorputzak, hantura markatzaileak, zitokinak, hartzaileak eta artritis erreumatoidearen ezaugarriak barnebiltzen ditu talde honek. (4)

4.5.2.1. Hantura sistemikoa eta arrisku kardiobaskularra

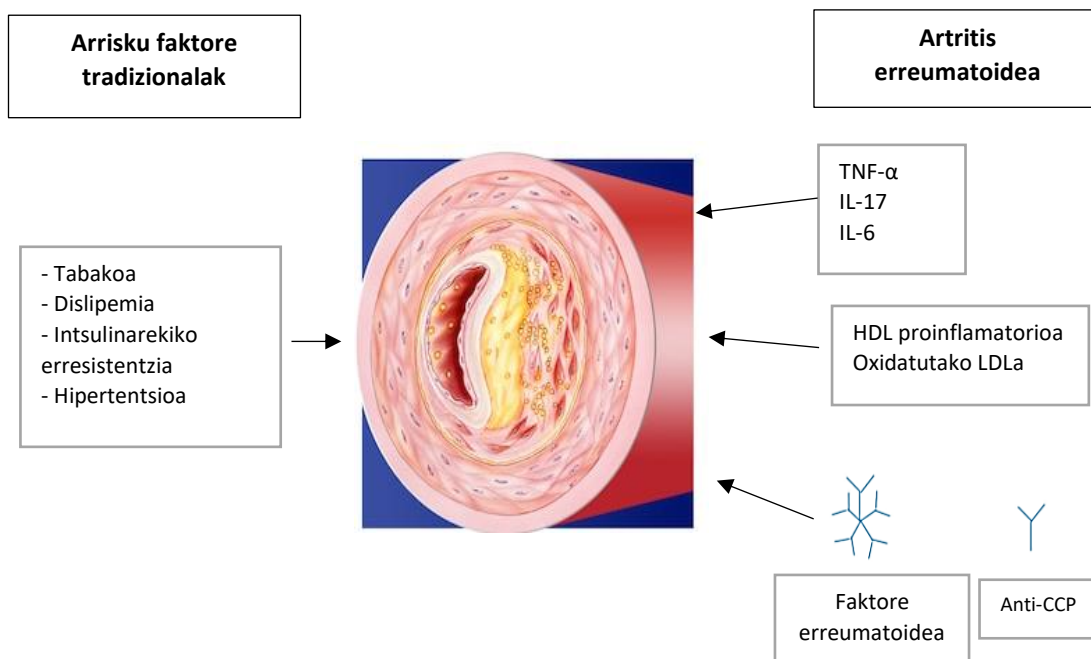
Hanturaren biomarkatzailea sentikortasun altuko C proteina erreaktiboa (PCR) da, eta honek populazio orokorrean gertakari kardiobaskularrak aurreikus ditzake. Horretaz gain, karotida arteriaren intima eta media geruzen mehetzea (ingelesez *carotid intima-media thickness*, cIMT) arteriosklerosi goiztiarra aztertzeke erabiltzen den neurrietako bat da, eta honek korrelazioa du hantura sistemikoaren markatzaileen zirkulazioarekin, bai artritis erreumatoidedun pazienteetan zein populazio orokorrean. Hanturazko gaixotasun erreumatoideren bat duten pazienteek hanturazko infiltratu gehiago izan ohi dute media eta adbentizia geruzetan populazio orokorrarekin konparatuz, eta honek arteriosklerosiaren eta aneurismen garapenean lagun dezake. (1,2,22,23)

Gaixo hauen ezintasuna da heriotzaren, gehitutako arteriosklerosiaren eta gertakizun kardiobaskularren aurreikusle nagusia. Esaterako, artikulazioz kanpoko adierazpen larriak arteria koronarioen gaixotasunaren arrisku igoera eragiten du, eta hilkortasun totalaren zein hilkortasun kardiobaskularren aurreikuslea da. Beraz, artritis erreumatoidean hantura sistemikoa komorbilitate baskularren determinatzaile nagusia dela ondoriozta daiteke. (1,24)

Hori dela eta, paziente hauek duten hantura mailaren arabera, bihotzeko gaixotasun koronario goiztiarra zein garun isuria izateko arriskua aldakorra izango da, populazio orokorrarena baino altuagoa delarik. (25)

4.5.2.2. Zitokinak

Artritis erreumatoidean ohikoak diren zitokina proinflamatorioen eta C proteina erreaktiboaren maila altuek gertaera kardiobaskular aterotronbotikoekin erlazioa izan dezakete. Horregatik, artritis erreumatoidea duten pertsonak arteriosklerosia garatzeko joera gehiago dute, eta beraz, baita miokardioko infartu edo garun isurirako ere. Gainera, zitokina hauen ekoizpen sistemikoa (TNF- α , IL-6, IL-17) funtsezkoa da artritis erreumatoidedun pazienteetan bai artikulazioak zein erraiak kaltetzeko. (3.Irudia)



3. Irudia. Gaixotasunaren ezaugarri espezifikoaren eta ohiko arrisku faktore kardiobaskularren arteko hartu-eman. TNF: tumore nekrosi faktorea; IL: interleukina; HDL: dentsitate altuko lipoproteina; LDL: dentsitate baxuko lipoproteina; anti-CCP: peptido zitrulinatu ziklikoaren aurkako antigorputza.

Ondorengo zitokinen maila altuak aurki daitezke, hantura kronikoa dela eta, artritis erreumatoidea duten pazienteetan (**3.Taulan laburtuta**):

- **TNF- α :** TNF- α mailak areagotuta egon ohi dira artritis erreumatoidean eta erlazionatuta daude gaixotasun kardiobaskularrekin. Artritisik ez duten pazienteetan ere, garrantzitsua izan daiteke lesio arteriosklerotiko tradizionalen sorreran eta garapenean, izan ere, endotelioko zelulen azaleko adhesio molekulen, zelula mononuklearren endoteliorako adhesioa eragiten duten proteina kimiotatikoaren eta apar zelulen eraketan laguntzen duten makrofagoetako zabor hartzaileen espresioaren areagotzea eragiten du. Gainera, ikerketa desberdinetan ikusi da TNF- α neutralizatzen duten antigorputzek partzialki itzularazi ditzaketela aldaketa hauek. Beraz, honek iradokitzen du zitokina hauek plakaren garapena aktiboki bultzarazten duela. Hala ere, oraindik beharrezkoa da eragin hauen inguruan gehiago ikertzea. (3,14)
- **IL-6:** IL-6 areagotuta egon ohi da artritis erreumatoidean eta gaixotasunaren patogenesisian laguntzen du. Plaka arteriosklerotikoetan aurkitu daiteke, honen

seinalizazio bidearen inhibizioak plaken eraketa prebeni dezake. Interleukina honen maila altuek erlazioa dute koronarietako kaltzioaren igoeran artritis erreumatoidedun pazienteetan. Gainera, tozilizumabekin (IL-6ren antigorputz neutralizatzailearekin) tratatu diren pazienteetan hobekuntzak eman dira intsulina sentikortasunean eta lipoproteinen mailen jaitsieran, ez ordea triglizeridoen kasuan, hauen mailak nabarmen igotzen baitira. Hori dela eta, ez dago guztiz argi arrisku kardiobaskularra esanguratsuki gutxitzen duen. (3,14)

- **IL-17:** IL-17ak zerikusia du artritis erreumatoidean ematen den artikulazioen hanturan. Horretaz gain, artritis erreumatoide ezarria duten pazienteetan endotelioko funtzio mikrobaskularraren eta konpliantza arterial makrobaskularraren gutxitzeen markatzaile goiztiarra da. Gainera, IL17 eta TNF-aren konbinazioak eragin protronbotikoa du plaketen agregazioaren indukzioa eragiten duelako eta faktore prokoagulatzaile eta antikoagulatzaileen arteko oreka kaltetzen duelako. (3,26)

3.Taula. Arteriosklerosiarekin eta autoimmunitatearekin erlazionaturiko hantura-zitokinak. TNF: tumore nekrosi faktorea; IL: interleukina.

Zitokina	Arteriosklerosia	Artritis erreumatoidea
TNF-α	- Endotelioko gainazalean atxikipen molekulen \uparrow - Hantura zelulak horma baskularrerantz erakarri - Apar zelulen eraketa \uparrow - Intsulinarekiko erresistentzia \uparrow	- Artritisaren patogenesisian inplikaturata - Zitokina honen inhibizioa gertakari kardiobaskularrentzat babeslea
IL-17	- Arratoietan IL-17 seinalizazioaren ausentzia arteriosklerosiaren garapenarentzat faktore babeslea	- Artritisaren patogenesisian inplikaturata - Endotelioaren funtzio mikrobaskularra eta konpliantza makrobaskularra iragarri - Eragin protronbotikoak
IL-6	- Plaka arteriosklerotikoetan mailak \uparrow - Arratoietan arteriosklerosia azkartu - Seinalizazioaren inhibizioak plakaren garapena \downarrow - Seinalizazioaren blokeoak triglizerido mailak \uparrow	- Artritisaren patogenesisian inplikaturata - Kaltzio koronarioen SCORE-ekin korrelazioa - Ez-ohiko lipido profilen agerpenean lagundu

4.5.2.3. Autoantigorputzak

Faktore erreumatoide (FR) eta antigorputz antinuklear (ANA) autoantigorputzen presentzia arrisku kardiobaskularrarekin eta hilkortasun orokorrarekin erlazioatuta dago, bai gaixotasun erreumatikoa duten pazienteetan zein ez dutenetan. Faktore erreumatoidearen presentzia gertakari kardiobaskularren arrisku faktore moduan proposatu da populazio orokorrean. Bestalde, erlazio estua dagoela ikusi da faktore erreumatoidearen eta endotelioaren funtzioaren gutxitzearen artean, luzaroan artritis erreumatoidea pairatu duten pazienteetan.

Peptido zitruulinatu ziklikoaren aurkako antigoputzak (anti-CCP) ere hantura sistemikoarekin eta lipido profil proaterogenikoarekin erlazioatu izan dira, eta ikusi da progresio erradiografikoa eta hilkortasuna aurreikusten dutela.

Hala ere, ezezaguna da zehazki artritis erreumatoidean ikusten diren antigorputz espezifikoek duten eragina arrisku kardiobaskularrean. (2,3,27)

4.5.2.4. Immunitate asaldurak

Hantura kronikoarekin erlazionaturiko bide immunologikoak garrantzitsuak dira bai arrisku kardiobaskularrari eta baita artritis erreumatoideari dagokienez ere. II. motako histokonpatibilitatearen konplexu nagusiaren HLA-DR, -DQ eta -DP azpimotak T zelularen menpeko erantzun immuneen erregulatzaileak dira, eta ehunetako antigeno hauen endotelioko adierazpen aberranteek gaixotasun autoimmuneak eragiten dituztela ikusi da.

Hantura kronikoko inguru batean, T zelulek fenotipo bereziak izan ohi dituzte, esaterako CD28 molekularren adierazpen falta azalean. CD4⁺CD28⁻ diren T zelulak aurkitu dira hantura kronikodun gaixotasunetan, esaterako artritis erreumatoidean, bereziki gaixotasun moderatu-larria eta hedatua duten pazienteetan, eta paziente hauetan korrelazio bat ematen da arrisku kardiobaskularren indikatzaile goiztiarrekin. T zelula mota horiek ahalmen zitotoxikoa dute, IFN- γ maila altuen eraketa eragiten dute eta Natural Killer (NK) zelulen markatzaileak adierazten dituzte, esaterako, CD56. CD4⁺CD28⁻ T zelula horiek arteria koronarioetako plaka ezegonkorretan ere isolatu daitezke, beraz, zelula hauek gaixotasun kardiobaskularren eta gaixotasun autoimmuneen arteko erlazioan zerikusia dutela ondoriozta daiteke.

Hanturaren aurkako tratamenduek, adibidez, TNF inhibitzaileek, CD28aren adierazpenaren igoera eragiten dute artritis erreumatoidedun pazienteetan, horregatik T zelulen fenotipo konkretu horren adierazpena TNF menpekoa dela ondoriozta daiteke, TNF- α ren arrisku kardiobaskularraren gaineko beste eragin bat suposatu dezakeelarik. (1,3,28,29)

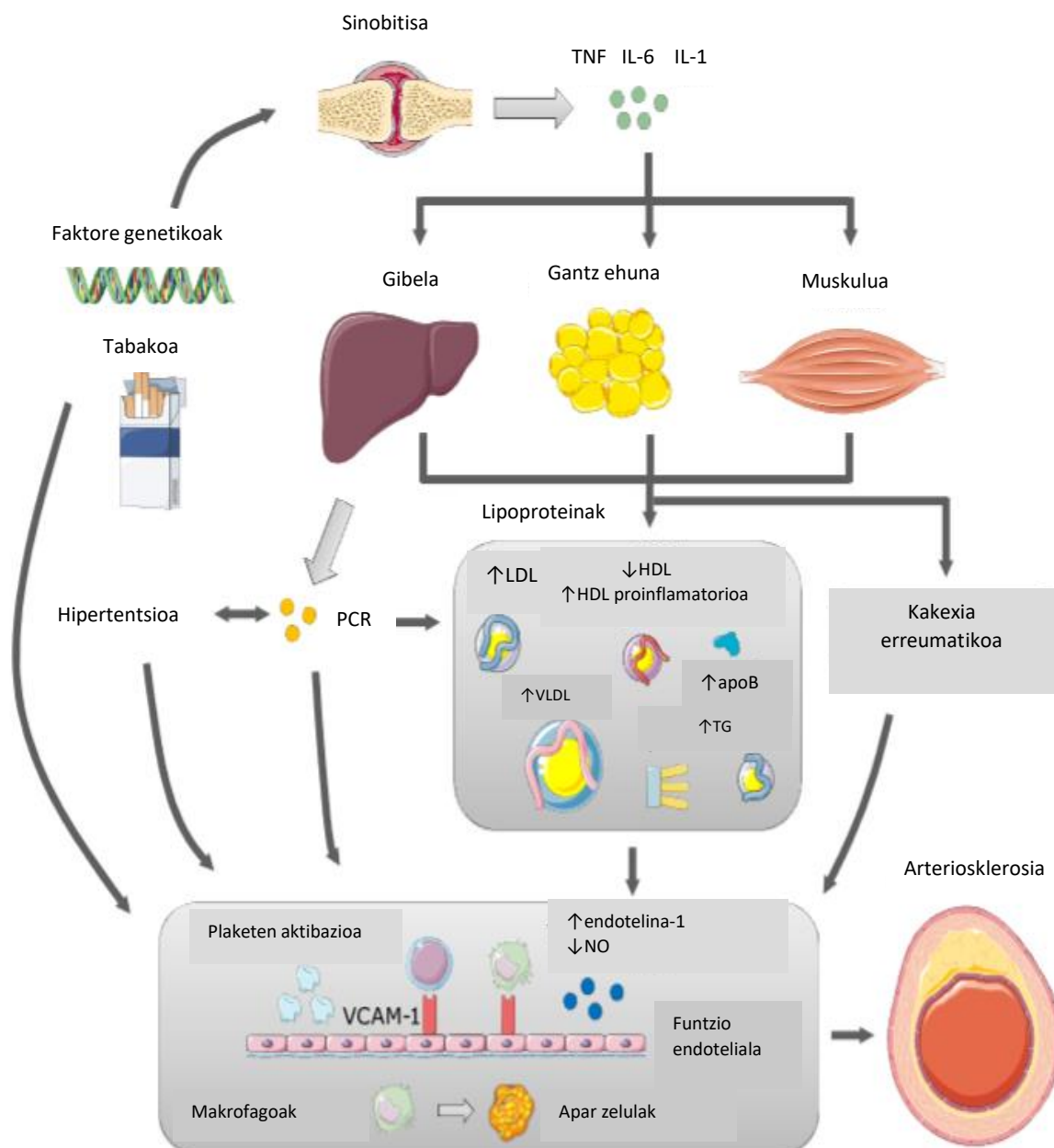
4.5.2.5. Beste aldagaiak

Arrisku kardiobaskularrarekin erlazionatuta egon daitezkeen beste faktoreetako batzuk ondorengoak dira: hipotiroidismoa, faktore tronbogenikoak, kakexia, gaixotasun periodontala, hezur trabekularraren galera para-artikularra eta azido uriko serikoa handituta. (4)

4.6. ARTRITIS ERREUMATOIDEAREN IRAUPENA

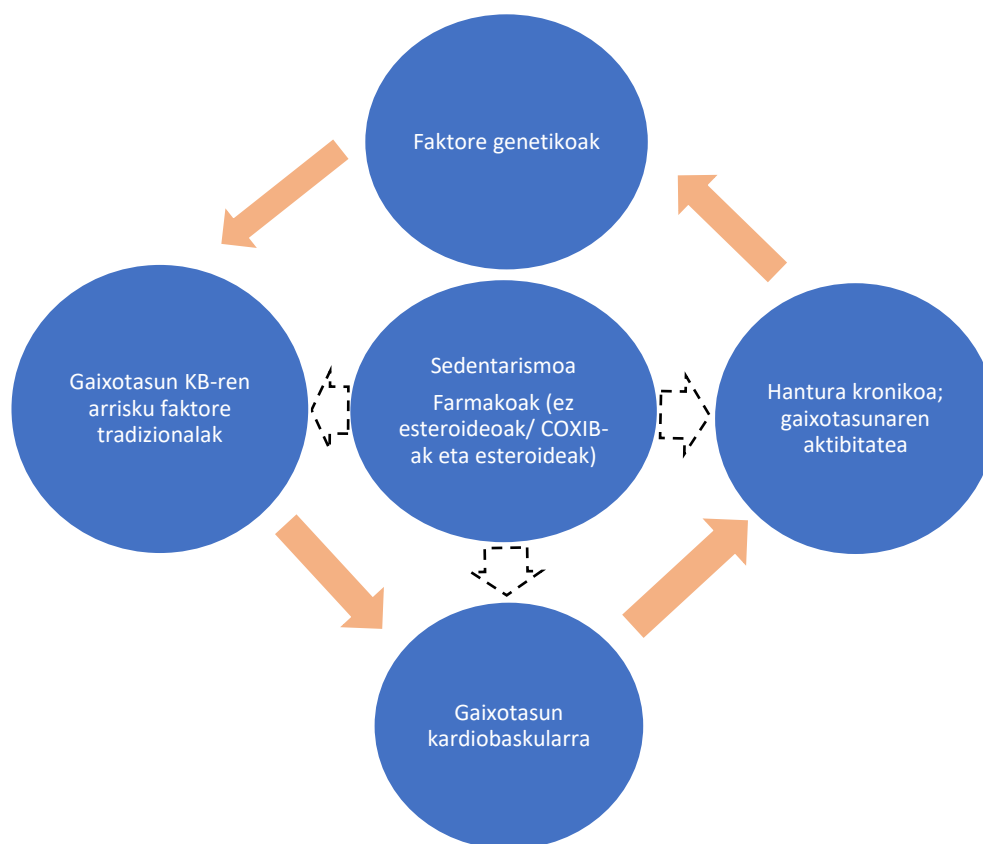
Hainbat ikerketek agerian utzi dute gaixotasunaren iraupena zenbat eta luzeagoa izan hilkortasuna orduan eta handiagoa dela. Honen azalpena hantura kronikoa denboran mantentzea izan daiteke, izan ere, endotelioan ematen diren aldaketa fisiopatologikoek arteriosklerosi azkartua eragin dezakete eta gertaera kardiobaskularrak emateko probabilitatea areagotu. (4)

Hala ere, badirudi iraupenak berak ez duela arrisku kardiobaskularrean independenteki eragiten, baina bai gaixotasunaren aktibitatea luzaroan mantentzeak eta denboran zeharreko gaixotasunaren agerraldi kantitateak. (18)



4. Irudia. Artritis erreumatoidedun pazienteetan arteriesklerosiaren garapenean eragina duten mekanismo patogenikoen eskema, laburpen gisa. Bai ingurugiroak eta baita faktore genetikoek ere eragina dute AR eta arteriosklerosiaren garapenean. Zitokinak jariatzen dira dagoen hantura kronikoaren ondorioz eta honek C proteina erreaktiboaren (PCR) ekoizpenean eta lipoproteinen eta gorputzeko gantzaren konposaketaren eraldaketan eragiten du. Faktore hauek endotelioaren aktibazioan eta arteriosklerosiaren garapenean eragiten dute. TNF: tumore nekrosi faktorea; IL: interleukina; HDL: dentsitate altuko lipoproteina; LDL: dentsitate baxuko lipoproteina; VLDL: oso dentsitate baxuko lipoproteina; apoB: B apolipoproteina; TG: triglizeridoak; NO: nitrogeno oxidoa; VCAM-1: odol hodietako zelulen itsaspen molekula-1.

4.7. PREBENTZIO ESTRATEGIAK



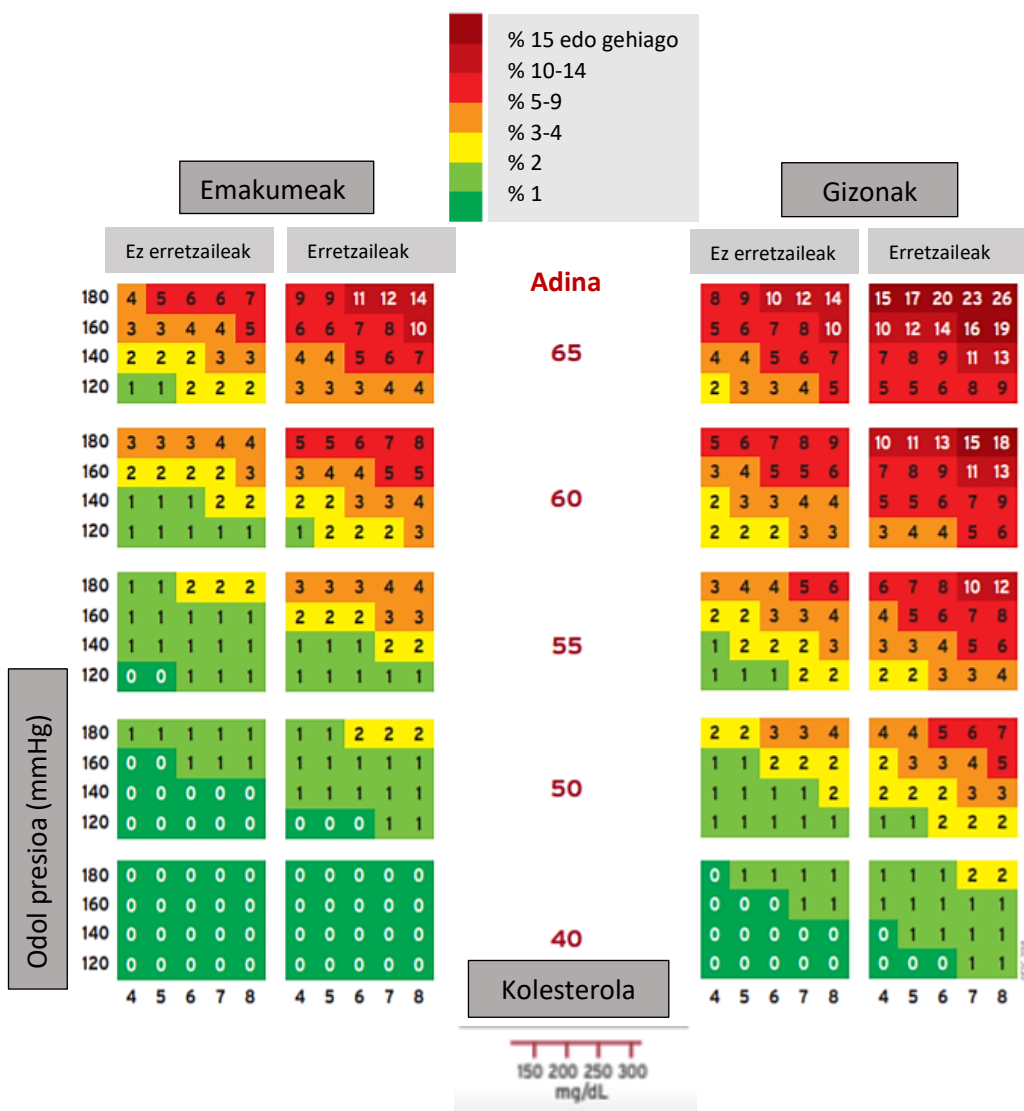
5. Irudia. Hanturazko gaixotasun erreumatikoetan gaixotasun kardiobaskularren patogenesisian zerikusia duten aspektu desberdinak. Hauek kontuan hartzea funtsezkoa da prebentzio egoki bat egiteko. Lerro jarraia duten geziek erlazio iraunkorra adierazten dute eta lerro etena dutenek erlazio aldakorra. KB: kardiobaskular; COXIB: 2. motako ziklooxigenasaren inhibitzaile espezifikoa.

4.7.1. Arrisku eskalak

Artritis erreumatoidean, gaixotasun kardiobaskularren arriskua oso handia da, eta horregatik, paziente hauek behar duten arrisku kardiobaskularren maneiuak erasokorra eta zehatza izan behar du.

Orokorrean, paziente baten arrisku kardiobaskularren profila zehazteko erabili beharreko aldagaiak ondorengoak dira: sexua, adina, erretzailea den, odol presioa, lipidoen balioak eta diabetes mellitusa. Arrisku predikzioa kalkulatzeko zenbait algoritmotan aldagai hauek erabiltzen dira, esaterako, Framingham edo Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) algoritmoetan. Hauek, 10 urterako arrisku kardiobaskularra kalkulatzeko erabiltzen dute, eta balio konkretu bat gainditzean, Framingham-en

kasuan % 10eko arriskua 10 urtetara bai hilgarriak zein ez hilgarriak diren gertakarietarako eta SCOREren kasuan % 5eko 10 urtetarako arriskua hilgarriak diren gertakarietarako, bizi estiloaren aldaketak eta lipido mailak gutxitzeko tratamenduak gomendatzen dira. (18) (6. Irudia)



6. Irudia. Systematic coronary risk evaluation (SCORE). European populazio orokorrean gomendatutako arrisku eskala da. Sexuaren, adinaren, odol presioaren, kolesterol totalaren eta tabakoaren araberako arrisku kardiobaskularren sailkapen bat egiten du.

Gainera, hipertentsioa duten pazienteen estratifikazioa egitea ere gomendatzen da eta antihipertentsiboak erabiltzea hipertentsio graduaren eta arrisku kardiobaskular totalaren arabera. Horrela, 3. graduko hipertentsioa duten pazienteak tratatzea

gomendatzen da, baina baita arrisku kardiobaskular altua duten 1. eta 2. mailako hipertentsiodun pazienteak ere. Hala ere, gaur egun ez dago artritis erreumatoiderako espezifikoa den arrisku kardiobaskularraren predikzio eredurik, ezin delarik jakin zehazki zein den paziente hauen arriskua. (18)

Aipatutako hipertentsioa arrisku faktore modifikagarri garrantzitsuenetako bat da arrisku kardiobaskularrean. Hainbat mekanismok eragin dezakete tentsioaren igoera, esaterako, zenbait farmako antirreumatikoren erabilerak (kortikoesteroideak, hanturaren aurkako ez-esteroideak, ziklosporina edo leflunomida). Oso garrantzitsua da hipertentsioa azpidiagnostikatu eta azpitratatuta dagoela kontuan izatea artritis erreumatoidedun pazienteetan. Hala ere, tratamendua ez da desberdina izan behar populazio orokorrarekin alderatuz. (18)

4.7.2. EULARek ezarritako prebentziorako printzipioak

- Medikuek populazio orokorrarekin alderatuz artritis erreumatoidea duten pazienteek duten arrisku kardiobaskularraren igoera ezagutu behar dute. Paziente hauek duten miokardio infarturako arrisku maila populazio orokorrarena baino % 50 altuagoa da, zehazki artritisik ez duten eta 10 urte nagusiago diren pertsonen parekoa. Aipatu bezala, arrisku kardiobaskular hau diabetes mellitus duten pazienteenarekin alderatu daiteke.
- Erreumatologoek arrisku kardiobaskular horren maneia bermatu behar dute eta beharrezkoa balitz, kardiologia edo bestelako espezialitateetara bideratu.
- Farmako ez-esteroideoen eta kortikoesteroideen erabilera kontrolatzea beharrezkoa da eta espezifikoa diren tratamendu gomendioak jarraitu behar dira. Farmako hauek, gaixotasunaren ekintza eta hantura murrizten dute, baina biak arrisku kardiobaskularraren igoerarekin daude erlazionatuta. Beraz, beharrezkoa da ebaluazio eta tratamendu pertsonalizatuak ezartzea. (18,30)

4.7.3. Arrisku faktore tradizionalak

Arrisku altuko taldeetan, esaterako gaixotasun erreumatikodun pazienteetan, oso garrantzitsua da arrisku kardiobaskularraren faktore tradizionalak kontrolatzea. Horretarako, 3 modu proposatzen dira:

- Arrisku kardiobaskularraren monitorizazio erregularra egitea eta populazio orokorrean proposatutako itu tratamenduak erabiltzea beharrezkoa izanez gero. Hau oso garrantzitsua da, izan ere, artritis erreumatoidearen arazo muskulu-eskeletikoez gain, arrisku kardiobaskularra kontutan hartzea ere funtsezkoa da pazienteen maneiu egokirako. Hori dela eta, pazientearen tabako aurrekariaren, odol presioaren determinazioaren, lipido mailen eta diabetearen screening-aren kontrola egitea oso garrantzitsua da.
- Tratamendu eraldatuak erabiltzea, beste arrisku altuko taldeetan erabiltzen direnen antzekoak (adibidez, diabetikoetan).
- Eraldatutako arrisku puntuazioaren algoritmo bat erabiltzea, gaixotasun erreumatiko larria duten pazienteen arrisku kardiobaskularraren igoera kontuan hartuta, eta algoritmo horretan oinarritutako tratamendua ezartzea. Beharrezkoa da honelako eraldatutako estrategien entsegu kliniko kontrolatuak egitea, ondoren praktikan erabili ahal izateko. (1,3)

EULARek (*European League Against Rheumatism*) 5 urtero gutxienez behin arrisku kardiobaskularraren kontrola egitea gomendatzen du, eta horrela beharrezkoa denean bizi estilo gomendioak edo prebentzio tratamendua hastea errazten da. Ez dago urteroko jarraipena hobea izatearen ebidentziarik, ikusi baita ez duela arriskuaren kontrola hobetzen. Hala ere, praktika klinikoan urteroko jarraipena egiten da orokorrean. (18)

Arrisku taldeak desberdinak izan daitezke erabilitako algoritmoaren arabera. Behin pazienteak sailkatuta, arrisku talde baxukoak berriro 5 urtetara aztertu daitezke. Hala ere, arriskua ertaina bada, screening-a goiztiarragoa izatea beharrezkoa da, bereziki gaixotasunaren aurreratzea azkar ematen bada. Arrisku altua dutenetan arrisku faktore guztiak tratatzea beharrezkoa izango da. Gainera, tratamenduan erabilitako farmakoa aldatzen denean arrisku kardiobaskularra berriz ezartzea beharrezkoa izango da. (18)

Hala ere, arrisku eskala hauetan ez dira kontuan hartzen artritis erreumatoidean garrantzi handia duten arrisku faktore ez-tradizionalak. Hori dela eta, arriskua gutxiesteko aukera handia dago. Horregatik, EULARek proposatzen duen maneiua ondokoa da: 10 urte baino gehiagoko iraupeneko artritis erreumatoidea duten pazienteetan, faktore erreumatoidea edo peptido zitrulintu ziklikoaren aurkako

antigorputza positiboa dutenetan zein artikulazioz kanpoko manifestazioren bat dutenetan, populazio orokorrean erabiltzen diren sailkapenetako emaitzak 1,5 aldiz biderkatzea. (3,18) Badirudi biderkatze honek ere ez dituela behar bezala sailkatzen hainbat paziente, baina beste zenbait algoritmo zehatzagoekin saiatu den arren, gaur egun oraindik ez da hau baino algoritmo edo sailkatze metodo hoberik aurkitu, beraz oraindik gomendio hau hobesten da. (18,31)

Arrisku kardiobaskularraren kalkulu ezegokia hainbat arrazoigatik eman daiteke. Alde batetik, artritis erreumatoidea duten pazienteetan gertakari kardiobaskular isilak ematea ohikoagoa da populazio orokorrarekin alderatuz. Beste arrazoietako bat artritis erreumatoidea bereziki emakumeek pairatzea izan daiteke, gertakari kardiobaskularrak emakumeetan beranduago ematen baitira. Hala ere, gaur egun ez dakigu zehatz emakumeen eta gizonen artean arrisku faktoreen desberdintasunik dagoen. (12)

Gaur egun erabili daitekeen beste screening metodo bat karotiden ultrasoinuen bidezko azterketa da. Metodo honen bidez, plaka arteriosklerotiko asintomatikoen detekzioa egiten da eta karotidaren intima eta media geruzen mehetzea aztertzen da. Neurketa honetan, kontuan hartzen da cIMT > 0,90 mm izatea edota karotidan plaken presentzia antzematea. Plaka hauen presentziak arrisku kardiobaskularra nabarmen areagotzen du eta oso lotuta dago etorkizuneko sindrome koronario akutuen agerpenarekin. Horregatik, unean uneko gidek screening metodo hau gomendatzen dute arrisku kardiobaskular moderatua duten pazienteekin eta artritis erreumatoidedun pazienteak talde hauetan daudela kontsideratzen da. Teknika honek ARdun paziente askoren sailkatze egokiago bat egiten du, neurketa positiboa baldin bada SCORE eskalan egokitutako arrisku taldetik hurrengora igarotzen direlako (arrisku altuagokora) eta horrela arrisku faktoreen tratamendu egokiago bat burutu daiteke. (18,32)

4.7.4. Ariketa fisikoa, dieta eta bizi estiloa

Orokorrean, artritis erreumatoidea duten pazienteek ariketa fisiko gutxi egiten dute populazio orokorrarekin alderatuz. Ariketa fisiko murriztuak erlazioa du bizi itxaropenaren murriztearekin; ariketa fisiko erregularrak, berriz, arrisku kardiobaskularrarekin erlazonaturiko hilkortasunaren murrizketa bat eragiten du. Pisu murrizketa eragiteaz gain, ariketak PCR mailen murrizketa eragin dezake, eta modu

horretan, hantura kronikoaren eragin kaltegarriak gutxitu ditzake. Gainera, ikusi da 3 hilabetetara funtzio mikrobaskular zein makrobaskularraren hobekuntza bat eragiten duela. (1,18)

Bestalde, ez da ikusi ariketa fisikoak eragin kaltegarriarik duenik, beraz, intentsitate altuko ariketa fisikoa ez dago kontraindikaturik. Hala ere, artritisa eragiten duen ezintasunak asko zailtzen du ariketa fisiko erregularra egin ahal izatea, baina horregatik oso garrantzitsua litzateke pazientearen gaitasunen araberako ariketa fisiko zehaztua egitea eta hezkuntza, fisioterapia eta egituratutako eguneko zaintzak zein errehabilitazioa haien egoerak hobera egiteko. (1,18)

Elikadura mota ere garrantzitsua da. Bereziki gomendatutako dieta mota mediterranea da, fruten, barazkien, zerealen eta lekaleen kontsumoa altua delako. Gainera, haragi gutxiago eta arrain gehiago jaten da eta oliba olioia erabiltzen da. Ez dago ebidentzia berezirik elikadura mota honek ARan arrisku kardiobaskularraren hobekuntza eragiten duenik, baina ikusi da populazio orokorrean gertakari nagusien intzidentzia murrizten duela. (18)

Beharrezkoa da paziente hauei tabakoa uzteko esatea eta beharrezkoa balitz hau egiten laguntzeko programa egokietara bideratzea. (18)

4.7.5. Estatinak

Estatinek gaixotasun kardiobaskularren morbiditate eta hilkortasuna murrizten dute, betiere lehen mailako prebentzioan, ez ordea bigarrean. (1,3,33,34)

Nahiz eta kontestu honetan lipidoen mailetan duten eraginagatik erabiltzen diren, hanturaren aurkako efektuak eta immunomodulatzaileak ere badituztela ikusi da, esaterako, leukozitoen zitokinen jariatzearen, MHC-II mailen eta oxigenoaren espezie errektiboaren murriztea eragiten dutelako. Estatinekin tratatutako pazienteetan C proteina errektiboaren eta eritrozitoen sedimentazio indizearen jaitsiera eman dela ikusi da, eta baita handitutako artikulazioen kopuruarena eta gaixotasunaren aktibitatearena ere. Beraz, estatinekin artritisa gaineke eragin moderatu, baina estatistikoki esanguratsua izan dezaketela ikusi da. (1,33)

Hala ere, artritisa duten paziente guztiek ez dute kolesterol maila alturik eta beraz ez dute estatinen bidezko tratamendurik jasotzen. Paziente hauekin egindako entsegu

kliniko kontrolatuetan, ikusi da lehen mailako aldagai nagusian ez dutela eragin esanguratsurik, baina beharrezkoak dira epe luzeagorako ikerketak hau hobeto ikertu ahal izateko eta farmako hauen epe luzerako segurtasuna aztertzeke artritisen beste farmakoekin konbinatuta. Hau guztia dela eta, beharrezkoa litzateke artritis erreumatoidea duten pazienteetan protokoloen itu mailak aztertu eta eraldatzea. (1)

4.7.6. Terapia anti-erreumatikoa

4.7.6.1. Hanturaren kontrako farmako ez-esteroideoak

Hanturaren aurkako farmako ez-esteroideoei dagokienez, ezaguna da arrisku kardiobaskularren igoera bat eragiten dutela populazio orokorrean, bai ez selektiboak direnek zein COX-2 inhibitzaileek (COXIBek). Hala ere, ez da populazio orokorrarekin alderatuz arrisku handiagoa ematen ARdun pazienteetan, baina kontuan hartu behar da paziente hauek berez izan dezaketen arrisku kardiobaskularra. Beraz, garrantzitsua da pazienteak indibidualki aztertzea eta farmako hauek kontu handiz erabiltzea, baita hauen erabileraren inguruko ikerketa gehiago burutzea ere. Naproxenoak du arrisku profil seguruena eta diklofenakoa eta ibuprofenoa ez daude gomendatuta bihotz gaitz ezarria duten pazienteetan. (1,3,18)

4.7.6.2. Glukokortikoideak

Kortikoesteroideak askotan erabiltzen dira gaixotasun erreumatikoetan, oso eragin handia baitute hanturaren eta artritisen aktibitatearen aurka, baina hauen maila altuekin egiten den tratamenduak sistema kardiobaskularrean eragin kaltegarriak ditu (endotelio disfuntzioa, hipertentsioa eta glukosaren metabolismoaren disregulazioa). Beraz, epe luzean hauen erabilera mugatzea beharrezkoa da, eragiten dituen aldaketak direla-eta. (1,3)

Azken ikerketen arabera, arrisku kardiobaskularren igoera dosi- eta iraupen-menpekoa da. Gainera, glukokortikoideek paziente hauetan duten efektua paradoxikoa da, izan ere, arrisku kardiobaskularra areagotzen dute lipidoetan, glukosaren tolerantzian, insulina ekoizpenean eta erresistentzian, odol presioan eta obesitatean duten efektua dela eta, baina aldi berean, hanturaren eta zelulen proliferazioaren gutxitze garrantzitsua eragiten dute, eta honek glukosa intolerantzia eta dislipemiaren hobekuntza bat eragin dezake. (4,35)

Gainera, gaixotasun aktiboa duten pazienteetan, nahiz eta arrisku kardiobaskularraren igoera eragin, igoera hau konpentsatuta egon daiteke eragiten duen hanturaren gutxipena kontuan hartzen bada. (18)

Beraz, epe luzera dosi altuen erabilera kontraindikaturik dagoen arren, dosi baxuekin ez dago arrisku kardiobaskularraren igoeraren ebidentzia esanguratsurik, eta horregatik kasu bakoitza aztertzea eta tratamendu pertsonalizatua ezartzea gomendatzen da. (35)

4.7.6.3. Gaixotasunaren farmako modulatzailerik ez-biologikoak

Gaur egun ikusi da farmako modulatzailerik, bai biologikoek zein ez biologikoek, arrisku kardiobaskularraren jaitsiera bat eragiten dutela, eta jaitsiera hori are handiagoa dela epe luzera.

Metotrexatoari dagokionez, artritis erreumatoidedun pazienteen kasuan hilkortasunaren % 70eko jaitsierarekin dago erlazionatuta, eta heriotza kardiobaskularraren murriztea ere eragiten duela ikusi da, zehazki arriskuaren % 21a. Eragin hau bigarren mailakoa izan daiteke, kolesterolaren atzerazko garraioa handitzen baitu, apar zelulen formazioa inhibitzen baitu eta hanturaren aurkako eragin garrantzitsuak baititu.

Hidroxiklorokinak ere, lipido profilen eta gluzemia indizearen hobekuntza eta tronbosi arriskuaren jaitsiera eragiten du. (1,3,35,36)

4.7.6.4. Gaixotasunaren farmako modulatzailerik biologikoak

TNF inhibitzaileek lehen gertakari kardiobaskularraren arriskua jaisten dute (ikerketa desberdinetan ikusi denez arriskuaren % 30a), izan ere hanturan funtsezkoa den TNF inhibituz hantura sistemikoa kontrolatzen dute. Horrela, miokardioko infartua zein gertakari zerebrobaskularrak gutxitzen dituela ondoriozta daiteke. Hala ere, TNF aurkako farmako biologikoekin egindako epe luzerako ikerketetan ikusi da ezarritako bihotz gutxiegitasun larria duten pazienteetan gutxiegitasun akutu arriskua areagotzen dutela, beraz, gaur egun kontraindikazio bat da oraindik eta honen inguruko ikerketa gehiago beharrezkoak dira. (1,5,35)

Terapia biologikoen kasuan, IL-6 eta IL-1 inhibitzaileak ere badaude, onartuta dauden beste tratamenduek huts egiten dutenean erabil daitezkeenak zenbait herrialdetan. Artritis erreumatoidearen gaineko eragin positiboa dutela ikusi den arren, ez da hain argia terapia biologiko hauek arrisku kardiobaskularrean duten eragina. Ikerketa batzuek eragin onuragarria izan dutela adierazi duten arren, beharrezkoa da oraindik gehiago ikertzea, emaitza argiagoak eskuratzeko. (37,38)

4. Taula. Gaixotasun erreumatikoen aurkako farmakoen laburpena eta haien erlazioa arrisku kardiobaskularrekin. COXIB: 2. motako ziklooxigenasaren inhibitzaile espezifikoak; TNF: tumore nekrosi faktorea; IL: interleukina; LDL: dentsitate baxuko lipoproteina.

FARMAKOA	ERAGINA BIOMARKATZAILEENGAN	ARRISKU ERAGINA KARDIOBASKULARRETAN	GERTAKARI
Glukokortikoideak	Odol-presioa ↑, triglizeridoak ↑, glukosa ↑, C proteina erreaktiboa ↓		Luzaroan emandako dosi altuek: kalteak ↑
Hanturaren aurkako ez-esteroideak/ COXIB-ak	Odol presioa ↑, tronbosi arriskua ↑, funtzio renala ↓		Kalteak ↑, hala ere artritis erreumatoidean hobekuntza ere eragin dezake
Metotrexatoa	C proteina erreaktiboa ↓, adenosina ↑		Behaketa ikerketetan arriskua ↓
Hidroxiklorokina	LDL mailak ↓, tronbosi arriskua ↓		Arriskua ↓
Anti-TNFα	C proteina erreaktiboa ↓, LDL ↑, triglizeridoak ↑		Bihotz gutxiegitasuna larriagotu; miokardio infartuaren arriskua ↓
Anti IL-6	C proteina erreaktiboa ↓, fibrinogenoa ↓, LDL ↑, triglizeridoak ↑		Ez dago daturik
Anti IL-1	C proteina erreaktiboa ↓, fibrinogenoa ↓, IL-6 ↓		Ez dago daturik

5. EZTABAIDA

Argi dago artritis erreumatoidea duten pazienteetan arrisku kardiobaskularraren igoera bat ematen dela, gaixotasun honetan ematen den morbiditate eta hilkortasunaren igoerarekin zuzenki erlazionatuta dagoelarik. Hala ere, gai honen inguruko ikerketa gehiago beharrezkoak dira.

Alde batetik, populazio orokorrean arrisku kardiobaskularrarekin zuzenki erlazionatuta dauden arrisku faktoreez gain, artritis erreumatoidearen ondorioz ematen direnak ere garrantzitsuak dira. Gaixotasunaren faktore espezifiko horiei dagokienez, hantura kronikoa da garrantzitsuena, PCR eta zitokinen ekoizpen sistemikoaren laguntzaz, arteriosklerosiaren garapena azkartzeko ingurugiro egoki bat eragiten duelako.

Beste faktore batzuen eragin zehatza, ordea, ez da hain ezaguna, esaterako, gertakari kardiobaskularren maiztasun igoerarekin erlazionatuta hainbat gene identifikatu dira, baina gene hauek haien artean zein ingurugiroarekin zehazki duten erlazioa eta mekanismo eragilea ez dira ondo ezagutzen.

Bestalde, gaixotasun honetan ager daitezkeen autoantigoputzek (bereziki FR eta anti-CCP) gertakari hauetan zerikusia dutela ikusi da eta baita immunitate asaldurek ere, baina ez da duten eragina zehazki ezagutzen. Horregatik, hauen inguruko ikerketa gehiago ere beharrezkoak dira.

Gainera, beste faktore batzuk erlazionatuta daudela ere ikusi da (hipotiroidismoa, faktore tronbogenikoak, kakexia, gaixotasun periodontala, hezur trabekularraren galera para-artikularra ...), baina hauetan ere, egindako ikerketak urriak dira, duten erlazio zehatza ezin delarik ezagutu.

Prebentzioari dagokionez, ez da artritis erreumatoidea duten pazienteen arrisku kardiobaskularra baloratzera bideratutako algoritmo espezifiko egokirik eratu, populazio orokorraren algoritmo modifikatua erabiltzen delarik. Modu honetan, gaixotasunarekin erlazionatuta dauden arrisku faktoreak ez dira egoki aztertzen eta arriskua gutxiesteko zein sailkapen desegoki bat egiteko aukera dago. Hori dela eta, algoritmo espezifikoagoen bilaketa beharrezkoa da. Gaur egun karotiden ultrasoinuen bidezko geruzen neurketa eta plaka arteriosklerotiko asintomatikoen detekzioa ere

badaukagu, arrisku eskala modifikatuaren bidez sailkatutako pazienteak hobeto baloratzeko aukera ematen digularik, eta horrela pazienteari bideratutako tratamendu egokiago bat burutzeko aukera dugu.

Tratamenduei dagokienez ere, tratamenduak desberdinak dira gaur egun artritis erreumatoiderako eta arrisku kardiobaskularrerako. Esaterako, estatinen kasuan, lipidoen mailetan duten eraginagatik erabiltzen dira arrisku kardiobaskularra duten pazienteetan, baina ikerketa desberdinetan ikusi da hanturaren aurkako efektuak eta immunomodulatzailerak dituela eta beraz artritis erreumatoidean nolabaiteko hobekuntza suposa dezakeela. Hala ere, artritis erreumatoidean ez da sistematikoki pautatzen.

Gaixotasunaren farmako modulatzailerak dagokienez, bereziki garrantzitsua litzatzeke biologikoek duten eragin zehatzaren inguruan gehiago ikertzea, bai artritis erreumatoideari zein arrisku kardiobaskularrari dagokionez, tratamenduan aurrerakuntza nabaria suposa dezaketelako etorkizunean.

6. ONDORIOAK

Gaur egun, egindako ikerketei esker argi dago artritis erreumatoidea eta gertakari kardiobaskularrak oso erlazionatuta daudela elkarrekin, eta hau bereziki hantura kronikoan ematen den egoeraren ondoriozkoa da. Honen adierazle da, artritis erreumatoidean ematen diren heriotzen gehiengoa bihotz afekzioen ondorioz ematen direla, bereziki bihotz gaixotasun iskemikoaren ondorioz.

Hantura kroniko egoera horretan, zelula mononuklearren pilatzea, adhesio molekulen areagotzea eta hanturaren aldeko zitokinen eta matrizearen entzima degradatzaileak ekoiztea ematen da eta honek arteriosklerosia areagotzen eta azkartzen du. Beraz, TNFak eta gainontzeko zitokinek (IL-6, IL-17) eragin handia dute arrisku kardiobaskular horren sorreran, eta horregatik hauen aurkako tratamenduek arrisku hori gutxitzen dutela ikusi da.

Beraz, nahiz eta populazio orokorrean arrisku kardiobaskularra ohiko arrisku faktoreei lotuta egon, artritis erreumatoidean erlazio hau ez da hain argia eta beste arrisku faktore ez-tradizional batzuk ere badaude, gertakari hauek hobeto azaltzen dituztenak. Arrisku faktore tradizionalen barruan, tabakoa faktore independente eta kaltegarri bat

da. Dislipemien kasuan, ordea, ez da ohiko patroia ematen, baizik eta kolesterol totala, HDL eta LDL mailak baxuak izan ohi dira eta triglizeridoak altu egon ohi dira, erlazio paradoxiko bat ezarriz. Farmako anti-erreumatikoen profil lipidikoaren eraldaketa bat eragiten dute, kolesterol total/HDL ratioa hobetuz.

Aipatutako arrisku faktore ez tradizionalei dagokienez, ikusi da erlazio genetiko bat badagoela, bereziki, HLA-DRB1 aleloaren, disfuntzio endotelialaren eta hilkortasun kardiobaskularren artean. Bestalde, artritis erreumatoidearen faktore intrinsekoek oso eragin handia dutela ikusi da, aipatutako hantura sistemikoak eta zitokinek eragiten duten kalte zuzenaz gain, autoantigorputzen presentzia eta disfuntzio endoteliala erlazionatuta baitaude, bai gaixotasuna pairatzen dutenetan zein populazio orokorrean. Gainera, hantura kroniko egoeran immunitate asaldurak ere ematen dira, $CD4^+CD28^-$ diren T zelulak aurkitu baitira, eta hauek ere badute zerikusia arrisku igoera horretan. Artritis erreumatoidearen iraupena faktore independente bat ez den arren, hantura egoera luzaroan mantentzeak arrisku kardiobaskularra igotzen du, beraz prebentzioa eta tratamendua ezinbestekoak dira.

Prebentziorako, ohiko arrisku faktoreak erabiliz arrisku kardiobaskularra kalkulatzeko algoritmoek ez dute oso ondo estimatzen artritis erreumatoidedun pazienteek duten arriskua. Horregatik, hainbat modifikazio proposatu dira baina gaur egun onartuta dagoena algoritmo hauetan lortutako arrisku estimazio hori 1,5 aldiz biderkatzea da. Arrisku estimazio hori baxua bada kontrolak 5 urterik behin egitea gomendatzen da eta ertaina edo altua bada, estuago kontrolatu edo arrisku faktoreak tratatzea gomendatzen da. Gomendioak hauek badira ere, normalean kontrolak urterokoak izan ohi dira ARdun pazienteetan.

Gaur egun kontsideratzen den beste screening metodo bat karotiden ultrasoinuen bidezko plaka arteriosklerotiko asintomatikoen detekzioa eta neurketa da, dagoeneko ezarrita dagoena, eta SCORE arrisku eskala modifikatuaren bidez mailakatutako pazienteen sailkapen egokiago bat egitea baimentzen du.

Honetaz gain, ariketa fisikoa, dieta eta bizi estiloaren inguruko heziketa egoki bat jasotzea, populazio orokorrean bezala, funtsezkoa da.

Tratamenduari dagokionez, estatinek gaixotasun kardiobaskularren morbiditate eta hilkortasuna murrizteaz gain, ikusi da hanturaren aurkako efektuak eta

immunomodulatuzaileak ere badituela. Hala ere, gaur egun estatinen bidezko tratamendua berdina da populazio orokorrean eta ARdun pazienteengan. Horregatik, aurkitutako efektu posible horien inguruko ikerketa gehiago beharrezkoak dira.

Terapia anti-erreumatikoari dagokionez, hanturaren aurkako farmako ez esteroideok eta kortikoesteroideek sistema kardiobaskularrean eragin kaltegarriak dituztela ikusi da, nahiz eta aldi berean hanturaren aurkako oso eraginkorrak izan. Beraz, hauen erabilera pazientearen arabera baloratu beharrekoa da eta betiere ahalik eta dosi eraginkor txikienean eta denbora laburrenean.

Gaixotasunaren farmako eraldatuzaileek, bai biologikoek zein ez-biologikoek, morbiditate eta hilkortasun kardiobaskularra murrizten dutela ikusi da, eta beraz haien erabilera funtsezkoa da, bai gaixotasuna beraren agerraldiak murrizteko eta baita gertakari kardiobaskularren arriskua gutxitzeko.

7. ERREFERENTZIA BIBLIOGRAFIKOAK

1. Turesson C, Jacobsson LT, Matteson EL. Cardiovascular co-morbidity in rheumatic diseases. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(3):605–14.
2. Liang KP, Maradit-Kremers H, Crowson CS, Snyder MR, Therneau TM, Roger VL, et al. Autoantibodies and the Risk of Cardiovascular Events. *J Rheumatol.* 2009;36(11):2462–9.
3. Kahlenberg JM, Kaplan MJ. Mechanisms of Premature Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis and Lupus. *Annu Rev Med.* 2013;64(1):249–63.
4. Amaya-Amaya J, Sarmiento-Monroy JC, Mantilla R-D, Pineda-Tamayo R, Rojas-Villarraga A, Anaya J-M. Novel risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Immunol Res.* 2013;56(2–3):267–86.
5. Dixon WG, Symmons DPM. What effects might anti-TNFalpha treatment be expected to have on cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis? A review of the role of TNFalpha in cardiovascular pathophysiology. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(9):1132–6.
6. Stamatelopoulos KS, Kitas GD, Papamichael CM, Chrysoshoou E, Kyrkou K, Georgiopoulos G, et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis versus diabetes: a comparative study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(10):1702–8.
7. Castañeda S, Nurmohamed MT, González-Gay MA. Cardiovascular disease in inflammatory rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30(5):851–69.
8. Kremers HM, Crowson CS, Therneau TM, Roger VL, Gabriel SE. High ten-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients: A population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2008;58(8):2268–74.
9. Lauper K, Gabay C. Cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol.* 2017;39(4):447–59.
10. Castañeda S, Martín-Martínez MA, González-Juanatey C, Llorca J, García-Yébenes MJ, Pérez-Vicente S, et al. Cardiovascular morbidity and associated risk factors in Spanish patients with chronic inflammatory rheumatic diseases attending rheumatology clinics: Baseline data of the CARMA Project. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44(6):618–26.

11. Jagpal A, Navarro-Millán I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. *BMC Rheumatol.* 2018;2:10.
12. Crowson CS, Rollefstad S, Ik Dahl E, Kitas GD, van Riel PLCM, Gabriel SE, et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):48–54.
13. Prasad M, Hermann J, Gabriel SE, Weyand CM, Mulvagh S, Mankad R, et al. Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(3):168–76.
14. Hashizume M, Mihara M. Atherogenic effects of TNF-alpha and IL-6 via up-regulation of scavenger receptors. *Cytokine.* 2012;58(3):424–30.
15. Ahmed HMMS, Youssef M, Mosaad YM. Antibodies against oxidized low-density lipoprotein are associated with subclinical atherosclerosis in recent-onset rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2010;29(11):1237–43.
16. Low ASL, Symmons DPM, Lunt M, Mercer LK, Gale CP, Watson KD, et al. Relationship between exposure to tumour necrosis factor inhibitor therapy and incidence and severity of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(4):654–60.
17. Chogle AR, Chakravarty A. Cardiovascular events in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis : emerging concepts, early diagnosis and management. *J Assoc Physicians India.* 2007;55:32–40.
18. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, et al. 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(1):17–28.
19. Naerr GW, Rein P, Saely CH, Drexel H. Effects of synthetic and biological disease modifying antirheumatic drugs on lipid and lipoprotein parameters in patients with rheumatoid arthritis. *Vascul Pharmacol.* 2016;81:22–30.
20. López-Mejías R, Castañeda S, González-Juanatey C, Corrales A, Ferraz-Amaro I, Genre F, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with rheumatoid arthritis: The relevance of clinical, genetic and serological markers. *Autoimmun Rev.* 2016;15(11):1013–30.

21. Farragher TM, Goodson NJ, Naseem H, Silman AJ, Thomson W, Symmons D, et al. Association of the HLA-DRB1 gene with premature death, particularly from cardiovascular disease, in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(2):359–69.
22. Giles JT, Post WS, Blumenthal RS, Polak J, Petri M, Gelber AC, et al. Longitudinal predictors of progression of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(11):3216–25.
23. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Carotid Intima-Media Thickness Predicts the Development of Cardiovascular Events in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;38(5):366–71.
24. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(3):722–32.
25. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J.* 2015;36(8):482–9.
26. Marder W, Khalatbari S, Myles JD, Hench R, Yalavarthi S, Lustig S, et al. Interleukin 17 as a novel predictor of vascular function in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(9):1550–5.
27. Edwards CJ, Syddall H, Goswami R, Goswami P, Dennison EM, Arden NK, et al. The autoantibody rheumatoid factor may be an independent risk factor for ischaemic heart disease in men. *Heart Br Card Soc.* 2007;93(10):1263–7.
28. Michel JJ, Turesson C, Lemster B, Atkins SR, Iclozan C, Bongartz T, et al. CD56-expressing T cells that have features of senescence are expanded in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(1):43–57.
29. Gerli R, Schillaci G, Giordano A, Bocci EB, Bistoni O, Vaudo G, et al. CD4+CD28- T lymphocytes contribute to early atherosclerotic damage in rheumatoid arthritis patients. *Circulation.* 2004;109(22):2744–8.
30. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Alvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):948–59.

31. Crowson CS, Gabriel SE, Semb AG, van Riel PLCM, Karpouzas G, Dessein PH, et al. Rheumatoid arthritis-specific cardiovascular risk scores are not superior to general risk scores: a validation analysis of patients from seven countries. *Rheumatol Oxf Engl*. 2017;56(7):1102–10.
32. Corrales A, Gonzalez-Juanatey C, Peiro ME, Blanco R, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: results of a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):722–7.
33. Danninger K, Hoppe UC, Pieringer H. Do statins reduce the cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis? *Int J Rheum Dis*. 2014;17(6):606–11.
34. Garshick M, Underberg JA. The Use of Primary Prevention Statin Therapy in Those Predisposed to Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(12).
35. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):480–9.
36. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, Solomon DH, Hernan MA, Ridker PM, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2011;108(9):1362–70.
37. Shetty A, Hanson R, Korsten P, Shawagfeh M, Arami S, Volkov S, et al. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis and beyond. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:349–64.
38. Gibbons LJ, Hyrich KL. Biologic therapy for rheumatoid arthritis: clinical efficacy and predictors of response. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther*. 2009;23(2):111–24.