



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo original

Aterosclerose subclínica em pacientes com espondilite anquilosante: há um papel para a inflamação?

Renato Leandro Mattar Valente^a, Jamil Mattar Valente^b, Gláucio Ricardo Werner de Castro^c,
Adriana Fontes Zimmermann^c, Sonia Cristina de Magalhães Souza Fialho^{c,*},
Ivânio Alves Pereira^c

^aDivisão de Medicina Interna, Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil

^bDivisão de Cardiologia, Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil

^cDivisão de Reumatologia, Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil

INFORMAÇÕES

Histórico do artigo:

Recebido em 1 de setembro de 2012

Aceito em 13 de dezembro de 2012

Palavras-chave:

Espondilite anquilosante

Aterosclerose subclínica

Risco cardiovascular

RESUMO

Objetivos: Avaliar a prevalência de aterosclerose subclínica em pacientes com espondilite anquilosante (EA) em comparação com controles com fatores de risco cardiovasculares similares.

Métodos: Foram recrutados 42 pacientes consecutivos com EA e 42 controles equiparados para idade ($43,3 \pm 11,7$ vs. $43,7 \pm 11,3$, $P = 0,89$), gênero, tabagismo, diabetes mellitus e hipertensão arterial. Qualquer participante seria excluído se estivesse presente uma história pessoal de doença cardiovascular (CV). Foi preenchido um questionário registrando dados demográficos e histórias médica e de medicação. Foram determinados: pressão arterial, circunferência abdominal, altura e peso. O perfil lipídico foi determinado em uma amostra de sangue com 12 horas em jejum. Foi realizada uma análise ultrassonográfica da artéria carótida comum por um observador desconhecido da pesquisa. Foi medida a distância entre a interface lúmen-íntima e a borda de ataque da interface média-adventícia (EIM) e os participantes também foram avaliados para presença de placas.

Resultados: A análise comparativa dos fatores de risco demográficos e cardiovasculares entre pacientes com EA e controles não revelou diferenças estatisticamente significativas. Também não foram observadas diferenças significativas entre grupos para TC, HDL-C, T-C/HDL-C, LDL-C, triglicerídeos ou frequência de dislipidemia. As medidas de EIM não foram diferentes em EA e controles ($0,62 \pm 0,09$ vs. $0,61 \pm 0,09$, $P = 0,39$) e nem as frequências de placas (19% vs. 17%, $P = 0,78$).

Conclusões: A aterosclerose subclínica avaliada por meio de imagens ultrassonográficas da carótida não foi mais prevalente no grupo EA, em comparação com os controles com riscos cardiovasculares similares. Nossas observações podem implicar que os fatores de risco CV podem ter mais influência no sistema CV versus a própria EA. Esses achados devem ser confirmados em uma população maior, por meio de um estudo prospectivo.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

E-mail: fialhoson@gmail.com (S.C.M.S. Fialho).

Subclinical atherosclerosis in ankylosing spondylitis: is there a role for inflammation?

ABSTRACT

Keywords:

Ankylosing spondylitis
Subclinical atherosclerosis
Cardiovascular risk

Objectives: To evaluate the prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis (AS) in comparison to controls with similar cardiovascular risk factors. **Methods:** Forty-two consecutive patients with AS and 42 controls matched for age (43.3 ± 11.7 vs. 43.7 ± 11.3 , $P = 0.89$), gender, smoking, diabetes mellitus and arterial hypertension were enrolled. Participants were excluded if a personal cardiovascular disease (CV) history was present. A questionnaire recording demographic data, medical and medication history was fulfilled. Blood pressure, abdominal circumference, height and weight were measured. Lipid profile was determined in a 12-hour fasted blood sample. Ultrasound analysis of the common carotid artery was performed by one blind observer. The distance between the lumen-intima interface and the leading edge of the media-adventitia interface (IMT) was measured and participants were also evaluated for the presence of plaques.

Results: The comparative analysis of demographic and cardiovascular risk factors between AS patients and controls did not reveal statistically significant differences. Also, no significant differences between groups were observed for TC, HDL-C, T-C/HDL-C, LDL-C, triglycerides, or dyslipidemia frequency. IMT measures were not different in AS and controls (0.62 ± 0.09 vs. 0.61 ± 0.09 , $P = 0.39$) as well as plaques frequencies (19% vs. 17%, $P = 0.78$).

Conclusions: Subclinical atherosclerosis assessed through carotid ultrasound imaging was not more prevalent in the AS group when compared to controls with similar cardiovascular risks. Our observations may imply that CV risk factors may have more influence on the CV system than AS itself. These findings should be confirmed in a larger population with a prospective study design.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

Espondilite anquilosante (EA) é uma doença reumática inflamatória crônica. Suas manifestações musculoesqueléticas envolvem tanto inflamação como lesão estrutural. As manifestações extra-articulares características são aortite, defeitos da condução cardíaca, fibrose pulmonar e doença intestinal inflamatória, indicando que EA é doença sistêmica.

EA é principalmente conhecida por causar uma vida inteira de dor, comprometimento das funções físicas, incapacitação para o trabalho e diminuição da qualidade de vida, e não pelo próprio encurtamento da vida. No entanto, pacientes com EA também padecem de mortalidade prematura.¹ Os percentuais padronizados de mortalidade (PPMs) associados a casos de EA são aproximadamente 50% mais altos do que na população geral.^{2,3} Os quatro estudos de não injeção publicados até agora citaram PPMs de 1,33,^{4,5} 1,5⁶ e 1,8.⁷

Em grande parte, a maior mortalidade pode ser atribuída a doenças cardiovasculares (CV).³ Um estudo recentemente publicado com base em grande população demonstrou mais cardiopatia isquêmica (índice de prevalência 1,2), vasculopatia periférica (índice 1,6), aterosclerose (índice 1,5), insuficiência cardíaca congestiva (1,8) e mais fatores de risco cardiovasculares (índices de prevalência entre 1,3 e 1,7) em pacientes com EA versus controles saudáveis.⁸

Não está claro se o maior risco cardiovascular em pacientes com EA pode ser exclusivamente explicado por fatores de risco cardiovasculares tradicionais. Com efeito, vêm crescendo as evidências de que o processo inflamatório subjacente em problemas inflamatórios crônicos lembra os processos

inflamatórios crônicos que contribuem para vários estágios da aterosclerose, desde a formação inicial do ateroma até a instabilidade da placa e a formação de trombo.⁹ Contudo, não sabemos se pacientes com EA sem fatores de risco para doença CV demonstram sinais precoces de lesão nas grandes artérias, em comparação com controles; e, se for o caso, quais são os determinantes de tais anormalidades dos grandes vasos. Esse conhecimento pode se revelar útil para o desenvolvimento da estratificação do risco, estratégias de intervenção e para melhor compreensão da doença.

Pode-se lançar mão da ultrassonografia de alta resolução para medir a espessura da íntima-média (EIM) e também a elasticidade vascular da artéria carótida. Aumento da EIM da carótida reflete lesão aterosclerótica e prognostica a ocorrência de doença CV (cl clinicamente evidente) na população geral.^{10,11} Portanto, esse estudo foi planejado para determinar se sinais de aterosclerose subclínica são mais evidentes em uma amostra de pacientes com EA, em comparação com controles sem a doença, mas com riscos cardiovasculares similares. Foram publicados outros estudos avaliando EIM em pacientes com EA e em controles, mas os resultados foram contraditórios¹²⁻¹⁸ e serão discutidos mais adiante.

Métodos

População em estudo: quarenta e dois pacientes consecutivos com EA, que compareceram à clínica ambulatorial do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil. Todos os pacientes preencheram os critérios diagnós-

ticos de Nova Iorque (modificados) para EA.¹⁹ Funcionaram como controles 42 voluntários (da equipe do hospital, ou pacientes que compareceram à Clínica Geral para funcionários da Universidade) equiparados para idade, gênero, tabagismo (fumantes, ou que fumaram nos últimos cinco anos), diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica. Todos os participantes deram consentimento informado e as comissões de ética institucional do Hospital Universitário aprovaram o protocolo do estudo.

Excluímos qualquer paciente ou controle se houvesse histórico pessoal de doença CV (infarto do miocárdio, angioplastia coronariana transluminal percutânea, cirurgia para cardiopatia isquêmica, derrame, ataque isquêmico temporário, endarterectomia da carótida, cirurgia reconstrutiva de artéria periférica, ou amputação de membro).

Os pacientes e controles foram examinados por um médico pesquisador. Foi preenchido um questionário que registrou dados demográficos e a história médica e de medicações. Foram determinados pressão arterial, circunferência abdominal, altura e peso. Calculamos o índice de massa corporal, como a relação entre peso e altura ao quadrado. Consideramos o paciente/controle como diabético se referisse uso de medicação hipoglicêmica ou em presença de pelo menos dois testes glicêmicos acima dos 126 mg/dL. Consideramos o paciente/controle como hipertenso se referisse uso de medicamentos anti-hipertensivos ou se tivesse pressão sistólica > 140 mmHg ou pressão diastólica > 90 mmHg medida em duas ocasiões diferentes. Consideramos o paciente/controle como dislipidêmico se referisse uso de medicamentos hipolipemiantes ou se apresentasse pelo menos uma das opções a seguir: LDL-C (lipoproteína de baixa densidade) > 130 mg/dL; triglicerídeos > 150 mg/dL; HDL-C (lipoproteína de alta densidade) < 40 mg/dL.

Foram determinadas as variáveis laboratoriais em uma amostra de sangue (jejum de 12 horas): CT (colesterol total), HDL-C, LDL-C, triglicerídeos (todos analisados por técnicas enzimáticas); proteína C reativa (PCR, por método nefelométrico), e velocidade de sedimentação eritrocitária (VHS, pelo método de Westergreen).

As determinações arteriais foram realizadas em um ambiente quieto depois de 15 minutos de repouso e com os participantes na posição supina. A análise ultrassonográfica da artéria carótida comum (bilateral) foi realizada por um cardiologista desconhecido das características clínicas ou laboratoriais dos participantes. As mensurações foram realizadas utilizando um ultrassom de alta resolução em modo B ATL HDI 3000 (Phillips Bothel, WA, EUA) com uma sonda linear de 5-12 MHz. A distância entre a interface lúmen-intima e a borda de ataque da interface média-adventícia da parede distante corresponde à EIM. Depois da localização da artéria carótida comum, foram realizadas medidas da secção transversal num ponto 10 mm proximal ao bulbo carotídeo. Durante a mensuração, foram excluídos locais com placa aterosclerótica mural. Foram feitas três medidas em cada lado. Foi calculada a média para cada lado (direito ou esquerdo) e, finalmente, foi obtida a média dos dois lados (média). Definimos placa como um espessamento focal da parede vascular de 50% em relação aos segmentos adjacentes, com protrusão voltada para o lúmen, ou EIM > 1,5mm.

A distribuição de cada variável contínua foi gráfica e estatisticamente examinada para normalidade. Os dados nu-

méricos estão sumariados como média ± desvio-padrão (DP). Variáveis sem distribuição normal foram comparadas com a aplicação do teste não paramétrico de Wilcoxon para diferenças. Variáveis com distribuição normal foram comparadas utilizando os testes de Student. Dados categóricos entre grupos foram comparados pelo teste do qui-quadrado ou pelo teste exato de Fischer, quando cabível. Alguns resultados foram avaliados levando em conta os valores normais estabelecidos, tendo sido subsequentemente classificados como elevados ou reduzidos. Estabelecemos a significância estatística em $P < 0,05$. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o programa NCSS.

Resultados

Uma análise comparativa de fatores de risco demográficos e cardiovasculares entre pacientes com EA e controles não revelou diferenças estatisticamente significativas, conforme está explícito na tabela 1. A idade média dos pacientes com EA foi $43,3 \pm 11,7$ anos e o tempo médio de duração da doença foi 15,9 anos.

Também não observamos diferenças significativas entre grupos para TC, HDL-C, T-C/HDL-C, LDL-C, triglicerídeos, ou frequência de dislipidemia, conforme ilustra a tabela 2. Os pacientes com EA tiveram elevação significativa em PCR (38,1% vs. 14,3%, $P = 0,01$), mas não em VHS.

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas em EA e em controles

	EA (n = 42)	Controles (n = 42)	P
Idade (anos) ± DP	43,3 ± 11,7	43,7 ± 11,3	0,89
Homem, n (%)	26 (61,9)	26 (61,9)	1,0
Caucasiano, n (%)	35 (83,3)	40 (95,2)	0,08
Fumante, n (%)	8 (19,04)	8 (19,04)	1,0
HFCV, n (%)	14 (33,3)	12 (28,57)	0,64
HA, n (%)	15 (35,7)	11 (26,2)	0,35
DM, n (%)	3 (7,1)	3 (7,1)	1,0
IMC (kg/m ²) ± DP	26,5 ± 3,9	27,6 ± 4,5	0,25
CA (cm) ± DP	90,1 ± 12,3	91,6 ± 12,8	0,58

EA, espondilite anquilosante; DP, desvio-padrão; HFCV, história familiar cardiovascular; HA, hipertensão arterial; DM, diabetes melito; IMC, índice de massa corporal; CA, circunferência abdominal

Tabela 2 – Perfil laboratorial em EA e em controles

	EA (n = 42)	Controles (n = 42)	P
Colesterol total (mg/dL) ± DP	194,8 ± 36,0	196,8 ± 36,4	0,81
HDL-C (mg/dL) ± DP	52,7 ± 10,9	52,1 ± 14,9	0,82
LDL-C (mg/dL) ± DP	120,1 ± 32,4	119,3 ± 35,1	0,92
Triglicérides (mg/dL) ± DP	109,7 ± 49,9	126,8 ± 103,7	0,88
CT/HDL ± DP	3,8 ± 0,9	4,0 ± 1,3	0,36
Dislipidemia, n (%)	25 (59,5)	26 (62)	0,82
PCR elevada, n (%)	16 (38,1)	6 (14,3)	0,01
VHS (mm/1 ^h) ± DP	22,2 ± 17,7	20,3 ± 16,8	0,29

EA, espondilite anquilosante; DP, desvio-padrão; PCR, proteína C-reativa; VHS, velocidade de hemossedimentação.

Na tabela 3 demonstramos o uso de medicações nos dois grupos. 31% versus 11,9% dos pacientes com EA estavam sendo medicados com hiperlipemiantes ($P = 0,03$). Anti-TNF estava sendo utilizado por 66,6% de todos os pacientes com EA. Não foi observada diferença nas medidas de EIM em pacientes com EA e nos controles ($0,62 \pm 0,09$ vs. $0,61 \pm 0,09$, $P = 0,39$). Também não foi observada diferença na frequência de placas (tabela 4).

Discussão

Considerando que inflamação tem sido cada vez mais identificada como a razão pela qual pacientes reumáticos têm risco CV elevado,²⁰ no presente estudo selecionamos uma população de pacientes com EA equiparados para cinco importantes fatores de risco CV, para que esse tópico fosse ventilado mais adequadamente.

Nosso estudo revelou que o risco de CV entre pacientes com EA, segundo indicação por EIM, não é diferente do risco nos controles sem a doença. Por outro lado, Peters et al. chegaram a uma EIM maior em pacientes com EA, em comparação com controles.¹² No entanto, os autores também detectaram um perfil de fatores de risco CV elevado em pacientes com EA, e alguns desses fatores de risco (lipídios e IMC) estavam associados com EIMs da carótida mais elevados e com maior rigidez arterial. Não foi observada associação entre propriedades dos grandes vasos e índices de Bath para EA ou valores de PCR. Dentro dessa linha, Mathieu et al.¹⁴ detectaram valores significativamente elevados para EIM no grupo com EA, em comparação com controles saudáveis. Mas depois do ajuste para fatores complicadores, restou apenas uma tendência subjacente em favor do aumento da EIM. EIM estava positivamente correlacionada com uso de tabaco e pressão arterial, mas não houve correlação com nível de PCR ou mSASS. No grupo de EA, EIM estava correlacionada com fatores de risco tradicionais, como fumo e pressão sistólica.

Tabela 3 – Uso de medicamentos em EA e em controles

	EA (n = 42)	Controles (n = 42)	P
Glicocorticoide, n (%)	8 (19)		
AINE, n (%)	22 (52,3)		
Sulfassalazina, n (%)	6 (14,3)		
Metotrexato, n (%)	5 (11,9)		
Anti-TNF, n (%)	28 (66,6)		
Hipolipemiante ^a , n (%)	13 (31,0)	5 (11,9)	0,03

EA, espondilite anquilosante; AINE, medicamentos anti-inflamatórios não esteroides.

^aTodos os hipolipemiantes utilizados pertenciam ao grupo das estatinas.

Tabela 4 – Ultrassom da carótida em EA e em controles

	EA (n = 42)	Controles (n = 42)	P
IMT (mm) \pm DP	$0,62 \pm 0,09$	$0,61 \pm 0,09$	0,39
Placas, n (%)	8 (19,0)	7 (17,0)	0,78

EA, espondilite anquilosante; DP, desvio-padrão

Embora o modelo de estudo transversal não permita uma boa estimativa da agressão inflamatória cumulativa e embora a pequena série de pacientes esteja associada com baixo poder estatístico, seus resultados sugerem que um perfil de risco CV adverso pode causar, pelo menos em parte, a maior EIM observada por esses autores, não havendo evidência suficiente apoiando um papel de inflamação biológica.

Gonzales et al. recrutaram 64 pacientes com EA e 64 controles equiparados sem morbidade cardiovascular. Os pacientes com EA exibiram maior EIM da carótida, em comparação com os controles (média \pm DP, $0,74 \pm 0,21$ mm vs. $0,67 \pm 0,14$ mm; $P = 0,01$; diferenças de médias, 0,077; intervalo de confiança [IC] de 95%, 0,016-0,139). Nesse caso, embora os melhores preditores para placas carotídeas em pacientes com EA tenham sido velocidade de hemossedimentação (VHS) por ocasião do diagnóstico da doença (odds ratio [OR], 1,18; IC 95% 1,04-1,33; $P = 0,01$) e duração da doença (OR, 1,39; IC 95% 1,01-1,92; $P = 0,05$), não foi observada correlação significativa entre EIM da carótida e VHS ou proteína C-reativa.¹³

De fato, muitos dos fatores de risco tradicionais para doença cardiovascular estão presentes na população com EA versus população geral, por exemplo, incidência mais alta de hipertensão, lipídios elevados, aumento dos níveis de fibrinogênio e PCR e níveis mais baixos de atividade física. IMC e colesterol total e triglicérides tiveram correlação positiva com EIM e/ou rigidez arterial.²¹

Concordando com nossos achados, Choe et al. observaram que a EIM da carótida e os parâmetros relacionados com as propriedades elásticas arteriais em pacientes jovens com EA mas sem fatores de risco cardiovasculares clinicamente evidentes não foram diferentes dos observados em controles saudáveis equiparados para gênero e idade. Os níveis séricos de TNF- α , IL-6 e MCP-1 não refletiram o grau de aterosclerose carotídea subclínica.¹⁵ Além disso, recentemente Capkin et al. avaliaram 67 pacientes com EA e 34 voluntários saudáveis (controles) equiparados para idade, gênero, índice de massa corporal (IMC), situação de fumante, perfis lipídicos e pressão arterial. Esses autores não observaram diferença em EIM-C entre grupos.

Nosso estudo tem algumas limitações. Não foi analisado o índice de atividade da doença. Contudo, isoladamente a medida da atividade da doença não permite que sejam extraídas quaisquer conclusões sobre a agressão inflamatória possivelmente associada com aterosclerose. Do mesmo modo, 66,6% dos pacientes estavam em tratamento com anti-TNF. Uma sub-análise comparando pacientes com EA sugeriu que o grupo em tratamento com anti-TNF ($n = 28$) não era diferente do grupo tratado com medicamentos não biológicos ($n = 14$). Mas no tocante à EIM, apresentavam menos placas (10,7% vs. 35,7%, $P = 0,09$). Embora esse estudo não tenha sido planejado para tratar exatamente desse tópico, nosso achado levanta a questão – se anti-TNF desempenha algum papel para um desfecho cardiovascular mais auspicioso. Estudos sobre cardiopatia isquêmica relacionando mortalidade e morbidade em seguida ao tratamento com anti-TNF chegaram a resultados variáveis. Ferrante et al.²² observaram redução significativa na EIM da carótida em pacientes com AR tratados com anti-TNF depois de transcorridos dois anos, mas não no grupo tratado exclusivamente com metotrexato, embora tenham sido observadas melhorias significativas nas medidas de atividade

da doença, PCR e níveis de fibrinogênio com os dois tipos de tratamento. Mas acredita-se que o tratamento com anti-TNF tenha o potencial de não apenas reduzir a inflamação, mas também de modificar os fatores de risco cardiovasculares tradicionais e a disfunção endotelial em pacientes com AR.^{23,24} Além disso, um terço dos pacientes com EA estavam sendo medicados mais frequentemente com hipolipemiantes (31% vs. 11,9%), embora não houvesse maior prevalência de dislipidemia (conforme definição por esse estudo) em pacientes com EA. Contudo, é sabido que a melhora vascular com o uso de estatinas independe das ações redutoras de colesterol desses medicamentos – fato que foi associado às suas propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras.²⁵ Analogamente ao tratamento com anti-TNF, por causa do modelo do presente estudo não podemos ser conclusivos sobre a contribuição das estatinas para um possível desfecho cardiovascular mais favorável nesses casos de EA.

Em conclusão, nossas observações concordam com os achados de outros, podendo implicar que os fatores de risco CV têm mais influência no sistema CV do que a própria EA. Entretanto, não podemos ser conclusivos, por causa do uso de medicações anti-TNF e hipolipemiantes. Esses achados precisam ser confirmados em uma população maior, com um estudo de modelo prospectivo. Também é preciso que se dê alta prioridade a outras pesquisas que abordem a patogênese do aumento do risco cardiovascular em pacientes com EA, pois é provável que muitos fatores de risco sejam modificáveis.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(Suppl. 28):S16-S22.
- Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(Suppl.51):S35-S61.
- Zochling J, Braun J. Mortality in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(Suppl.51):S80-S84.
- Kapover E, Little AH, Graham DC, Rosen PS. Ankylosing spondylitis: survival in men with and without radiotherapy. *Arthritis Rheum*. 1980;23:57-61.
- Khan MA, Khan MK, Kushner I. Survival among patients with ankylosing spondylitis: a life-table analysis. *J Rheumatol*. 1981;8:86-90.
- Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1993;52:174-6.
- Radford EP, Doll R, Smith PG. Mortality among patients with ankylosing spondylitis not given x-ray therapy. *N Engl J Med*. 1977;297:572-6.
- Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2006;33:2167-72.
- Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 2008;121(Suppl):S21-S31.
- O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol*. 2002;90:18L-21L.
- Bots ML, Dijk JM, Oren A, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness, arterial stiffness and risk of cardiovascular disease: current evidence. *J Hypertens*. 2002;20:2317-25.
- Peters MJ, van Eijk IC, Smulders YM, Serne E, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Signs of accelerated preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2010;37(1):161-6.
- Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Filloy JA, Dierssen T, Vaqueiro I, Blanco R, et al. The high prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis without clinically evident cardiovascular disease. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(6):358-65.
- Mathieu S, Joly H, Baron G, Tournadre A, Dubost J, Ristori JM, et al. Trend towards increased arterial stiffness or intima-media thickness in ankylosing spondylitis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Rheumatology*. 2008;47(8):1203-7.
- Choe JY, Lee MY, Rheem I, Rhee MY, Park SH, Kim SK. No differences of carotid intima-media thickness between young patients with ankylosing spondylitis and healthy controls. *Joint Bone Spine*. 2008;75:548-53.
- Malesci D, Niglio A, Mennillo GA, Buono R, Valentini G, La MG. High prevalence of metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2007;26:710-4.
- Sari I, Okan T, Akar S, Cece H, Altay C, Secil M, et al. Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2006;45:283-6.
- Capkin E, Kiris A, Karkucak M, Durmus I, Gokmen F, Cansu A, et al. Investigation of effects of different treatment modalities on structural and functional vessel wall properties in patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2011;78(4):378-82.
- van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361-8.
- Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining low "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;108:2957-63.
- Malesci D, Niglio A, Mennillo GA, Buono R, Valentini G, La MG. High prevalence of metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2007;26:710-4.
- Ferrante A, Giardina AR, Ciccia F, Parrinello G, Licata G, Giardina E, et al. Long-term anti-tumor necrosis factor therapy reverses the progression of carotid intima-media thickness in female patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2009;30(2):193-8.
- Spanakis E, Sidiropoulos P, Papadakis J, Ganotakis E, Katsikas G, Karvounaris S, et al. Modest but sustained increase of serum high density lipoprotein cholesterol levels in patients with inflammatory arthritides treated with infliximab. *J Rheumatol*. 2006;33:2440-6.
- Hürlimann D, Forster A, Noll G, Enseleit F, Chenevard R, Distler O, et al. Anti-Tumor necrosis factor- α treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2002;106:2184-7.
- Hermann F, Forster A, Chenevard R, Enseleit F, Hürlimann D, Corti, et al. Simvastatin improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:461-4.