

Utilización de estatinas en la artritis reumatoidea: análisis según la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos 2019

Use of statins in rheumatoid arthritis: analysis according to the Clinical Practice Guideline of the Sociedad Argentina de Lípidos 2019

Dr. Walter Masson¹, Dr. Emiliano Rossi¹, Dr. Rodolfo N. Alvarado², Dr. Guillermo Cornejo-Peña¹, Dr. Juan I. Damonte¹, Dr. Norberto Fiorini¹, Dra. Lorena M. Mora-Crespo¹, Dra. Mayra A. Tobar-Jaramillo², Dra. Marina Scolnik²

¹ Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

² Servicio de Reumatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Resumen

Antecedentes: Los pacientes con artritis reumatoidea (AR) presentan mayor riesgo cardiovascular. Recientemente, la Sociedad Argentina de Lípidos (SAL) publicó una guía para el tratamiento de las dislipidemias que contempla a esta población.

Objetivos: En primer lugar, describir el perfil lipídico en una población con AR; en segundo lugar, analizar qué proporción de pacientes con indicación de estatinas, según la guía SAL, recibía correctamente dicho tratamiento.

Métodos: Se realizó un estudio de diseño transversal. Se analizaron el perfil lipídico, el cumplimiento de las metas lipídicas y las indicaciones para el tratamiento con estatinas según la guía SAL 2019.

Resultados: Se incluyeron 420 pacientes (media de edad: 69.7 años; 85.5% mujeres; 18.1% en prevención secundaria). Los niveles de colesterol total (175.8 [42.8] mg/dl frente a 192.5 [35.8] mg/dl; $p = 0.002$) y HDLc (48.5 [10.4] mg/dl frente a 56.7 [12.8] mg/dl; $p < 0.001$) fueron menores en los hombres en comparación con las mujeres. El índice de Castelli (3.6 frente a 4.1; $p = 0.007$) y la razón triglicéridos/HDLc (2.9 frente a 2.2, $p = 0.02$) fueron menores en el sexo femenino. En general, el uso de estatinas alcanzó el 29.1% (prevención secundaria: 48.7%; prevención primaria: 24.7%). Solo el 19.4% de los pacientes con antecedentes cardiovasculares recibía estatinas de alta intensidad. El 53.7% de los pacientes con diabetes o hipercolesterolemia familiar, con una edad menor de 75 años, recibía estatinas (el 12.2%, la dosis adecuada).

Conclusión: Al aplicar la guía SAL 2019 en esta población con AR, se observó una enorme brecha entre la indicación esperada de estatinas y la observada. El trabajo multidisciplinario podría favorecer el tratamiento de esta población determinada.

PALABRAS CLAVE: artritis reumatoidea, guía de práctica clínica, dislipidemia, estatinas

Abstract

Background: Patients with rheumatoid arthritis (RA) show a higher cardiovascular risk. Recently, the Argentine Society of Lipids (SAL) published a guide for the management of dyslipidemias, which includes management in this population.

Objectives: (1) Describe the lipid profile in a population with RA; (2) analyze what proportion of patients with an indication for statins according to the SAL guidelines, received this treatment correctly.

Methods: A cross-sectional study was performed. The lipid profile and the fulfillment of lipid goals were analyzed. Indications for statin treatment were analyzed according to the 2019 SAL guideline.

Results: In total, 420 patients were included (mean age 69.7 years, 85.5% women, 18.1% in secondary prevention). Total cholesterol levels (175.8 [42.8] mg/dl vs. 192.5 [35.8] mg/dl, $p = 0.002$) and HDLc (48.5 [10.4] mg/dl vs. 56.7 [12.8] mg/dl, $p < 0.001$) were lower in men compared to women. Castelli index (3.6 vs. 4.1, $p = 0.007$) and the triglycerides/HDLc ratio (2.9 vs 2.2, $p = 0.02$) were lower in females. Globally, statin use was 29.1% (secondary prevention: 48.7%; primary prevention: 24.7%). Only 19.4% of patients with a cardiovascular history received high-intensity statins. In total, 53.7% of patients with diabetes or familial hypercholesterolemia younger than 75 years of age received statins (12.2% adequate dose).

Conclusion: Applying the 2019 SAL guideline in this population with RA, a huge gap was observed between the expected statin indication and the observed one. Multidisciplinary work could favor the management of this particular population.

KEYWORDS: rheumatoid arthritis, clinical practice guide, dyslipidemia, statins

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica que afecta aproximadamente del 0.5% al 1.0% de la población.¹ En múltiples investigaciones se ha informado que los pacientes con AR presentan morbimortalidad cardiovascular en exceso.^{2,3}

Los mecanismos fisiopatológicos que explican el aumento del riesgo cardiovascular serían multifactoriales.^{4,5} El proceso inflamatorio mediado por citoquinas, la acción de los autoanticuerpos (anticuerpos antiproteínas citrulinadas y factor reumatoideo) y la mayor prevalencia de factores cardiovasculares tradicionales de riesgo, parecen contribuir significativamente en la aparición de enfermedad cardiovascular en esta población. Con respecto a este último punto, la dislipidemia adquiere ciertas características especiales en esta población, en parte por la influencia del proceso inflamatorio y, en parte, por el efecto del tratamiento antirreumático.⁶

Sin embargo, a pesar de que es sabido que los pacientes con AR tienen mayor riesgo cardiovascular, la estratificación del riesgo en este grupo constituye un verdadero desafío.⁷ Las escalas tradicionales de riesgo utilizadas para estimar el riesgo cardiovascular tienen grandes limitaciones y suelen subestimarlos cuando se aplican en esta población, debido a que no se crearon específicamente para pacientes con AR y, por lo tanto, no contemplan algunos factores de riesgo no tradicionales, como la inflamación. La menor frecuencia de intervenciones en la prevención cardiovascular, como la administración de estatinas, podría ser el resultado de esta evaluación deficiente.

Recientemente publicada, la guía de práctica clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos (SAL) sobre diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en adultos 2019, establece claramente qué grupos de pacientes deben recibir estatinas, así como la intensidad del tratamiento.⁸ Entre estos grupos se encuentran los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, como la AR.

Los objetivos del presente estudio fueron, en primer lugar, describir el perfil lipídico en una población

con AR; en segundo, analizar qué proporción de pacientes con indicación de estatinas, según la guía SAL, recibía correctamente este tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de diseño transversal a partir de una base de datos secundaria. Entre el 1 de enero de 2010 y el 30 de diciembre de 2019 se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de AR (criterios ACR/EULAR 2010).⁹ La muestra se obtuvo de 2 hospitales universitarios y una red de 21 centros periféricos asociados y distribuidos en la Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes incluidos para obtener información sobre las características de la AR, los factores cardiovasculares de riesgo y el tratamiento recibido en el momento de la última consulta reumatológica registrada.

Se analizaron las variables clínicas y de laboratorio (perfil lipídico con 12 horas de ayuno, que incluyó colesterol total, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad [HDLc] y triglicéridos). El colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) se calculó a partir de la fórmula de Friedewald. Como marcador de resistencia a la insulina se eligió la relación triglicéridos/HDLc. El número de remanentes se estimó mediante la fórmula colesterol total - LDLc - HDLc. El colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad (no HDLc) se calculó mediante la fórmula colesterol total - HDLc, y el índice de Castelli se estableció mediante la relación colesterol total/HDLc.

Basados en las recomendaciones dadas por la guía de práctica clínica de la SAL sobre diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en adultos 2019,⁷ se consideró el siguiente algoritmo para seleccionar a los pacientes con indicación de estatinas:

- a) En pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, administrar estatinas de alta intensidad.
- b) En pacientes sin enfermedad cardiovascular, pero con diagnóstico de diabetes o hipercolesterolemia familiar (HF) y edad menor de 75 años, administrar estatinas de alta intensidad.
- c) En pacientes sin enfermedad cardiovascular, pero con diagnóstico de diabetes o HF y edad mayor o

igual a 75 años, administrar estatinas de intensidad moderada.

d) En pacientes sin enfermedad cardiovascular, diabetes o HF, pero con un puntaje de riesgo $\geq 20\%$ (pacientes de alto riesgo) y edad mayor de 40 años, administrar estatinas de intensidad moderada. Para el presente trabajo se utilizó el puntaje de riesgo de Framingham.¹⁰

d) En pacientes sin enfermedad cardiovascular, diabetes o HF y un puntaje de riesgo $< 20\%$, pero con una condición de alto riesgo cardiovascular, como alguna enfermedad inflamatoria crónica, administrar estatinas de intensidad moderada.

Para este trabajo no se contempló la presencia de ateromatosis subclínica, ya que no se contó con dicha información en la mayoría de los pacientes.

Se consideraron estatinas de intensidad moderada a los siguientes esquemas diarios: 10 mg de rosuvastatina, 20 mg de atorvastatina, 20 a 40 mg de simvastatina, 2 a 4 mg de pitavastatina y 80 mg de fluvastatina. También, se consideraron esquemas terapéuticos de alta intensidad a los 20 a 40 mg/día de rosuvastatina y a los 40 a 80 mg/día de atorvastatina.

Análisis estadístico

Los datos continuos se compararon entre los grupos mediante la prueba de la *t* cuando la distribución fue normal, o con la prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon cuando no lo fue. El análisis de los datos categóricos se realizó mediante la prueba de chi al cuadrado. Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar, mientras que las categóricas se expresaron como porcentajes. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. Se utilizaron paquetes de *software* STATA 13.0 para el análisis estadístico.

Consideraciones éticas

El protocolo fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la institución.

RESULTADOS

En total se incluyeron en el estudio 420 pacientes (media de edad: 69.7 ± 13.8 años; 85.5% mujeres).

La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en la población fue del 7.6%; el 51.4% de los pacientes era hipertenso. La prevalencia de tabaquismo activo fue del 6.4%; el 18.1% de la población presentaba antecedentes de enfermedad cardiovascular. El tiempo medio desde el diagnóstico de AR fue de 12.6 ± 7.7 años. Las características basales de la población se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de la población.

Variables continuas, media (DE)	n = 420
Edad, años	69.7 (13.8)
Presión arterial sistólica, mmHg	123.8 (14.8)
Índice de masa corporal, kg/m ²	26.5 (5.5)
Tiempo desde el diagnóstico de AR, años	12.6 (7.7)
CDAI	7.4 (7.1)
SDAI	7.9 (9.9)
DAS28	2.9 (1.2)
HAQ	0.8 (0.6)
Variables categóricas, %	
Mujeres	85.5
Tabaquistas activos	6.4
Hipertensos	51.4
Enfermedad cardiovascular previa	18.1
Diabetes mellitus tipo 2	7.6
Insuficiencia renal crónica	10.0
Obesidad	22.3
Tratamiento	
Corticoides	46.9
DMARD de síntesis	72.6
DMARD biológicos	30.7
Estatinas	29.1
Aspirina	14.0
Terapia antihipertensiva	47.9
Hipoglucemiantes	6.2
Factor reumatoideo positivo	66.6

DE, desviación estándar; AR, artritis reumatoidea; CDAI, índice clínico de actividad de la enfermedad (*clinical disease activity index*); DAS28, puntaje de actividad de la enfermedad (*disease activity score*); DMARD, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (*disease modifying antirheumatic drug*); HAQ, cuestionario de discapacidad (*health assesment questionnaire*); SDAI, índice simplificado de actividad de la enfermedad (*simplified disease activity index*).

En el total de la población, los niveles promedio de colesterol total, HDLc y triglicéridos fueron 190.0 (37.3) mg/dl, 55.6 (12.8) mg/dl y 116.7 (54.0) mg/dl, respetivamente.

Los niveles de colesterol total (175.8 [42.8] mg/dl frente a 192.5 [35.8] mg/dl; $p = 0.002$) y HDLc (48.5 [10.4] mg/dl frente a 56.7 [12.8] mg/dl; $p < 0.001$)

Tabla 2. Perfil lipídico de la población con artritis reumatoidea.

Variables, media (DE)	Población total n = 420	Población sin estatinas n = 298	Hombres n = 61	Mujeres n = 359	p*
Colesterol total, mg/dl	190.0 (37.3)	193.0 (34.0)	175.8 (42.8)	192.5 (35.8)	0.002
LDLc, mg/dl	114.4 (31.9)	116.4 (29.1)	113.1 (32.7)	114.7 (31.9)	0.79
HDLc, mg/dl	55.6 (12.8)	56.4 (12.9)	48.5 (10.4)	56.7 (12.8)	< 0.001
Triglicéridos, mg/dl	116.7 (54.0)	111.2 (55.1)	127.6 (63.9)	114.8 (52.1)	0.18
No HDLc, mg/dl	138.8 (34.9)			138.5 (34.1)	0.74
Índice de Castelli	3.5 (1.0)	140.4 (31.9)	140.6 (40.3)	3.6 (1.0)	0.007
Relación triglicéridos/HDLc	2.3 (1.6)	2.2 (1.7)	2.9 (1.9)	2.2 (1.5)	0.02
Colesterol remanente, mg/dl	23.8 (16.9)	23.1 (16.3)	25.3 (14.7)	23.5 (17.2)	0.57
Variables categóricas, %					
Pacientes en prevención primaria y LDLc < 100 mg/dl	30.3	27.8	26.1	30.8	0.44
Pacientes en prevención secundaria y LDLc < 70 mg/dl	17.1	12.5	17.9	15.4	0.50
Pacientes en prevención primaria y no HDLc < 130 mg/dl	39.6	37.4	40.1	34.7	0.62
Pacientes en prevención secundaria y no HDLc <100 mg/dl	19.1	12.5	12.9	33.4	0.09

* Valor de p para la diferencia entre hombres y mujeres.

DE, desviación estándar; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; no HDLc, colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad.

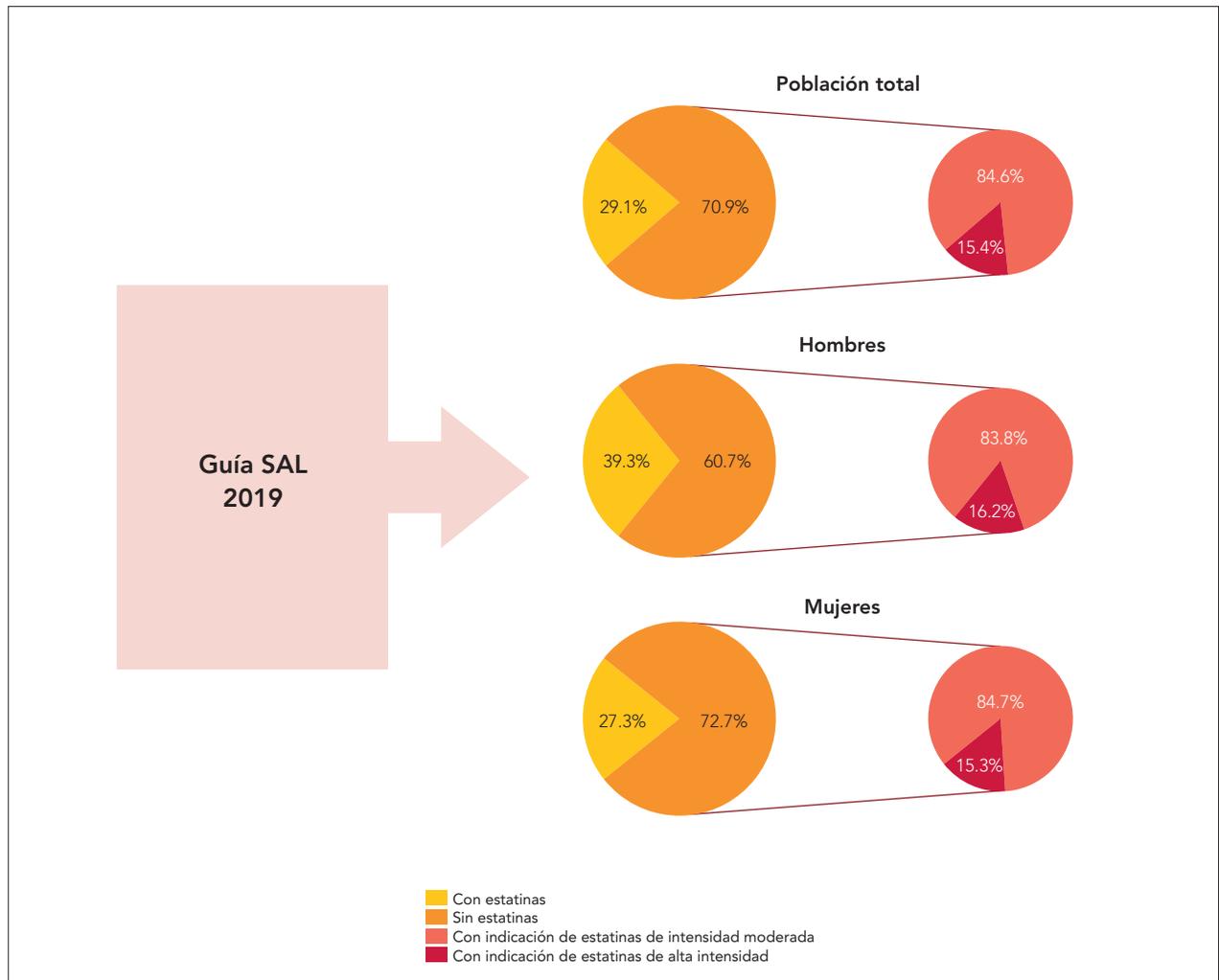


Figura 1. Proporción de pacientes que recibían estatinas y porcentaje de pacientes sin tratamiento hipolipemiante con indicación de estatinas luego de aplicar la Guía SAL 2019.

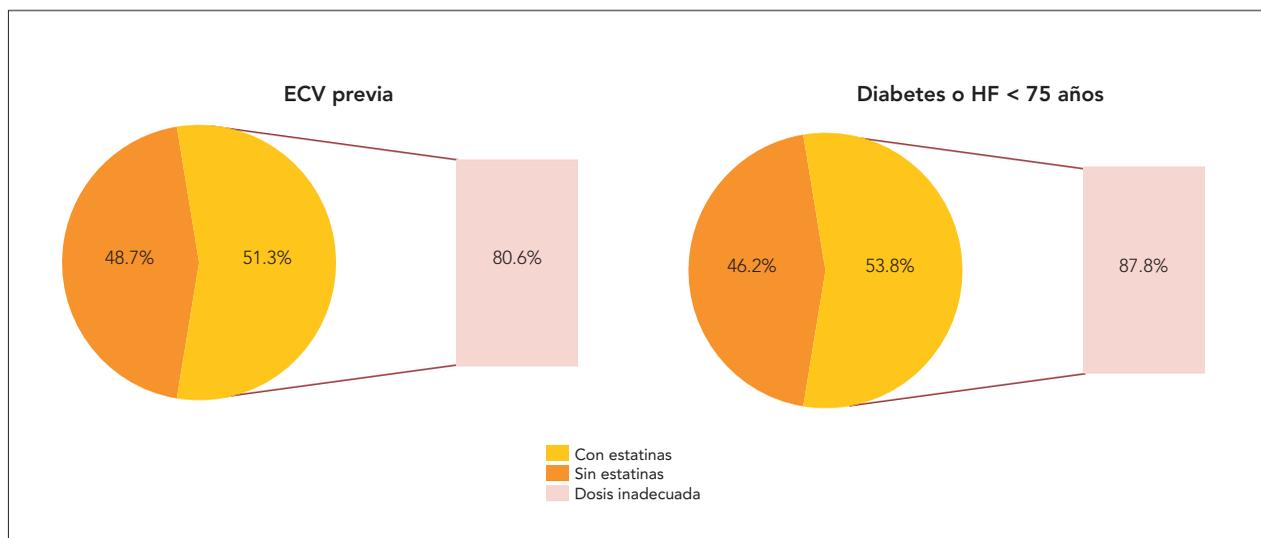


Figura 2. Proporción de pacientes con estatinas en los grupos considerados de mayor riesgo por la Guía SAL 2019. ECV, enfermedad cardiovascular; HF, hipercolesterolemia familiar.

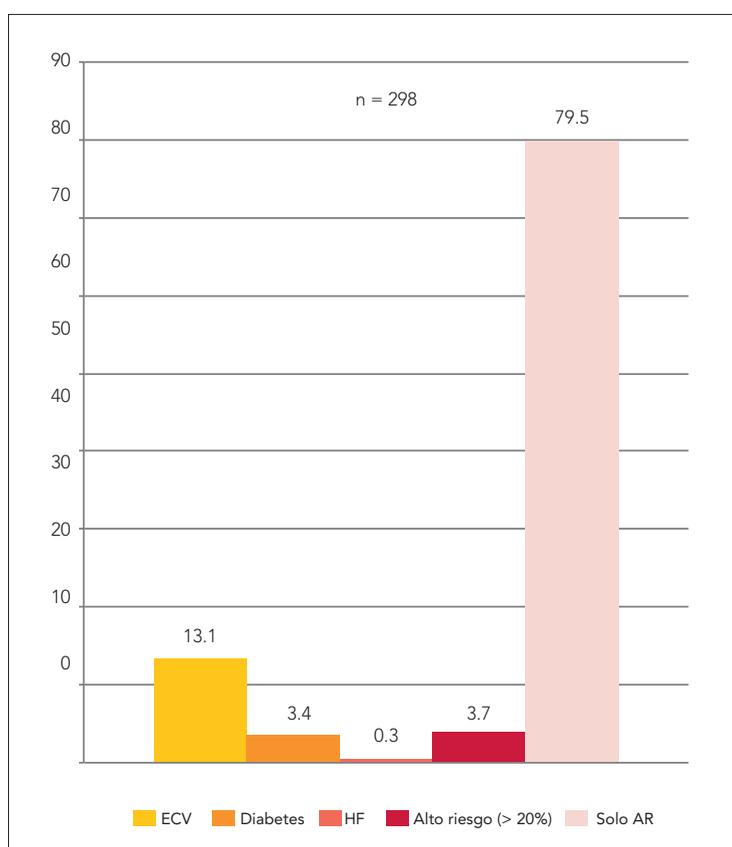


Figura 3. Motivos por los cuales los pacientes no tratados con estatinas deberían recibir este tratamiento luego de aplicar la Guía SAL 2019. AR, artritis reumatoidea; ECV, enfermedad cardiovascular; HF, hipercolesterolemia familiar.

fueron menores en los hombres en comparación con las mujeres. El índice de Castelli (3.6 frente a 4.1; $p = 0.007$) y la razón triglicéridos/HDLc (2.9 frente a 2.2, $p = 0.02$), el marcador de resistencia

a la insulina, fueron menores en el sexo femenino. El perfil lipídico en la población total, en los pacientes no tratados con estatinas y según el sexo, puede observarse en la Tabla 2.

En general, el uso de estatinas fue del 29.1%. La representación gráfica del uso esperado y observado de estatinas acorde con la Guía SAL 2019, en la población total y según el sexo, se muestra en la Figura 1.

Se observó mayor uso de estatinas en los pacientes en prevención secundaria, en comparación con los sujetos en prevención primaria (48.7% frente a 24.7%; $p < 0.001$). Sin embargo, solo el 19.4% de los pacientes con antecedentes cardiovasculares recibían estatinas de alta intensidad. El 53.7% de los pacientes con diabetes o HF y edad menor de 75 años recibían estatinas, aunque solo el 12.2% recibía la dosis adecuada (estatinas de alta intensidad) (Figura 2).

En los pacientes con AR que no recibían estatinas se aplicó el algoritmo basado en la Guía SAL 2019 para determinar quiénes deberían recibir este tratamiento y cuáles fueron los motivos para su indicación. Las razones por las que se debió indicar estatinas se muestran en la Figura 3.

DISCUSIÓN

Nuestro trabajo evaluó el perfil lipídico de una población con AR y analizó la aplicación de la nueva guía de la SAL en esta población determinada.

Los pacientes con AR, en comparación con aquellos sin esta enfermedad, y a pesar de tener mayor riesgo cardiovascular, suelen presentar un nivel plasmático menor de colesterol total y LDLc (mayor catabolismo).^{7,11} Más aún, se ha demostrado que los cambios lipídicos pueden preceder a las manifestaciones clínicas características de la AR. Asimismo, luego de administrar el tratamiento específico para la enfermedad, los valores lipídicos pueden aumentar.¹² Sin embargo, la información sugiere que la utilización de los fármacos antirreumáticos ejerce efecto beneficioso sobre el riesgo cardiovascular.¹³ Esta relación particular entre los valores lipídicos, la actividad de la enfermedad (inflamación) y el riesgo cardiovascular se denomina paradoja lipídica. Más allá de la “cantidad” de colesterol, la “calidad” del perfil lipídico cambia según el estado inflamatorio. En informes previos se indicó que los pacientes con mayor inflamación presentan mayor oxidación del LDLc en la pared arterial, empeoramiento en el eflujo del colesterol desde los tejidos hacia el hígado y mayor formación de partículas pequeñas y densas.¹⁴ Es claro, entonces, que el contexto proinflamatorio predispone a un perfil más aterogénico.

En nuestro trabajo, los valores lipídicos observados no fueron tan elevados. En comparación con las mujeres, los hombres mostraron niveles menores de colesterol total y HDLc, pero un índice de Castelli mayor y una relación triglicéridos/HDLc más elevada. Estos datos sugieren que, en los pacientes con AR, tal como se observa en la población general, el comportamiento de los lípidos sería diferente según el sexo.¹⁵ Sin embargo, una gran proporción de pacientes, independientemente del sexo o si tenían antecedentes cardiovasculares o no, no cumplía con las metas de LDLc y no HDLc más frecuentemente aconsejadas por las diferentes normas.

La estimación del riesgo cardiovascular es un paso relevante recomendado por todas las guías de prevención cardiovascular. En líneas generales,

los pacientes con mayor riesgo cardiovascular deberán recibir las intervenciones más intensivas. Sin embargo, los métodos tradicionales para la evaluación del riesgo cardiovascular no son precisos cuando se aplican en pacientes con AR.¹⁶ Estas herramientas predictivas no se crearon a partir de estudios que incluyeron específicamente pacientes con AR y, en consecuencia, la estimación del riesgo suele subestimarse, ya que los factores cardiovasculares tradicionales de riesgo no explican de manera completa el aumento del riesgo cardiovascular en esta población. Por eso, la guía de práctica clínica desarrollada por la SAL estableció que los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas constituyen una población de mayor riesgo cardiovascular y, en consecuencia, deben recibir estatinas de intensidad moderada. Si, además, se suma diabetes o HF (en pacientes menores de 75 años) o se detecta enfermedad cardiovascular, entonces se deben indicar estatinas de alta intensidad.

En el presente estudio, al contrario de la recomendación establecida por la Guía SAL 2019, la gran mayoría de los pacientes con AR –que no tenía antecedentes cardiovasculares, diabetes o HF– no recibía estatinas. Asimismo, los pacientes con AR de mayor riesgo, como aquellos en prevención secundaria o con diagnóstico de diabetes o HF, tampoco recibían estatinas o las dosis adecuadas. Más aún, en los individuos en los que estos fármacos sí se indicaron, la gran mayoría recibió dosis inadecuadas.

Los datos previos muestran que, a pesar del mayor riesgo cardiovascular, la detección y el tratamiento de las dislipidemias en los pacientes con AR son subóptimos.^{17,18} Asimismo, el tratamiento recomendado por las guías para alcanzar los objetivos de prevención cardiovascular es inadecuado en los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas.¹⁹

Por todo lo expuesto, consideramos que en la población con AR, además del tratamiento óptimo de la condición inflamatoria subyacente de acuerdo con las normas reumatológicas actuales, los factores individuales de riesgo cardiovascular, particularmente la dislipidemia, deben evaluarse en forma regular y guiar la estratificación del riesgo

y la necesidad de tratamiento con estatinas. En nuestra opinión, es necesario trabajar en equipo con reumatólogos, cardiólogos, lipidólogos y médicos generalistas para optimizar la prevención de las enfermedades cardiovasculares en pacientes con AR.

CONCLUSIÓN

La estratificación del riesgo cardiovascular y la interpretación del perfil lipídico en los pacientes con AR puede ser un verdadero desafío. Al aplicar la Guía SAL 2019 para el tratamiento de las dislipidemias en adultos se observó una enorme brecha entre la indicación de estatinas esperada y la observada. El trabajo multidisciplinario podría favorecer el tratamiento orientado a la prevención cardiovascular en esta población determinada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Di WT, Vergara F, Bertiller E, Gallardo M, Gandino I, Scolnik M, et al. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in a health management organization in Argentina: a 15-year study. *J Rheumatol* 43(7):1306-1311, 2016.
2. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 71(9):1524-1529, 2012.
3. Wang H, Li X, Gong G. Cardiovascular outcomes in patients with co-existing coronary artery disease and rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 99(14):e19658, 2020.
4. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ* 361:k1036, 2018.
5. Kahlenberg JM, Kaplan MJ. Mechanisms of premature atherosclerosis in rheumatoid arthritis and lupus. *Annu Rev Med* 64:249-263, 2013.
6. Castañeda S, Vicente-Rabaneda EF, García-Castañeda N, Prieto-Peña D, Dessein PH, González-Gay MA. Unmet needs in the management of cardiovascular risk in inflammatory joint diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 16(1):23-36, 2020.
7. McGrath CM, Young SP. Lipid and metabolic changes in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 17(9):57, 2015.
8. Elikir G, Cúneo C, Lorenzatti A, Aimone D, Berg G, Corral P, et al. Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre Diagnóstico y Tratamiento de las Dislipemias en Adultos 2019. Córdoba: Sociedad Argentina de Lípidos, 2019. https://7be948bb-6c55-43c7-b002-dd43225d11c9.filesusr.com/ugd/c4ab3f_2ce3beb-d47774974855fc7e13ee1b8f7.pdf.
9. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 62(9):2569-2581, 2010.
10. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham heart study. *Circulation* 117(6):743-753, 2008.
11. Toms TE, Panoulas VF, Kitas GD. Dyslipidaemia in rheumatological autoimmune diseases. *Open Cardiovasc Med J* 5:64-75, 2011.
12. 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* 74(3):480-489, 2015.
13. Charles-Schoeman C, Fleischmann R, Davignon J, Schwartz H, Turner SM, Beysen C, et al. Potential mechanisms leading to the abnormal lipid profile in patients with rheumatoid arthritis versus healthy volunteers and reversal by tofacitinib. *Arthritis Rheumatol* 67(3):616-625, 2015.
14. Liao KP, Playford MP, Frits M, Coblyn JS, Iannaccone C, Weinblatt ME, et al. The association between reduction in inflammation and changes in lipoprotein levels and HDL

cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis. *J Am Heart Assoc* 4(2):e001588, 2015.

15. Gerdtz E, Regitz-Zagrosek V. Sex differences in cardiometabolic disorders. *Nat Med* 25(11):1657-1666, 2019.

16. Colaco K, Ocampo V, Ayala AP, Harvey P, Gladman DD, Piguet V, et al. Predictive utility of cardiovascular risk prediction algorithms in inflammatory rheumatic diseases: a systematic review. *J Rheumatol* 47(6):928-938, 2020.

17. Semb AG, Ikdahl E, Hisdal J, Olsen IC, Rollefstad S. Exploring cardiovascular disease risk evaluation in patients with inflammatory

joint diseases. *Int J Cardiol* 223:331-336, 2016.

18. Navarro-Millán I, Cornelius-Schechter A, O'Beirne RJ, Morris MS, Lui GE, Goodman SM, et al. Views of primary care physicians and rheumatologists regarding screening and treatment of hyperlipidemia among patients with rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol* 4:14, 2020.

19. Ikdahl E, Wibetoe G, Rollefstad S, Salberg A, Bergsmark K, Kvien TK, et al. Guideline recommended treatment to targets of cardiovascular risk is inadequate in patients with inflammatory joint diseases. *Int J Cardiol* 274:311-318, 2019.