

Kardiovaskulär primärprevention vid inflammatorisk reumatisk sjukdom – Traditionella riskfaktorer

Innehållsförteckning:

Kardiovaskulär primärprevention vid inflammatorisk reumatisk sjukdom – Traditionella riskfaktorer	1
RÖKNING	3
Rökning som kardiovaskulär riskfaktor vid reumatiska sjukdomar.....	3
Definition	3
Evidens för primärprevention i normalpopulation	3
Riskökning av rökning för reumatisk sjukdom	3
Riskökning av rökning avseende kardiovaskulär morbiditet hos reumatiker	4
Eventuella samband mellan rökning och inflammation	4
Evidens för primärprevention vid reumatisk sjukdom saknas fortfarande.	4
Konklusion	5
HYPERTONI	6
Hypertoni, definition	6
Evidens för primärprevention i normalpopulationen	6
Förekomst av hypertoni vid reumatisk sjukdom	6
Finns korrelation mellan hypertoni och systemisk inflammation?	7
Betydelse av hypertoni för kardiovaskulär sjukdom vid reumatiska sjukdomar	7
Finns evidens för primärprevention avseende hypertoni vid reumatisk sjukdom?	7
Evidens för primärprevention avseende hypertoni vid annan sjukdom	8
Konklusion	8
Tabell 1. Hypertoni – förekomst vid RA.....	9
Tabell 2. Hypertoni och KVS-risk vid RA.....	10
Tabell 3. Hypertoni – förekomst vid SLE	11
Tabell 4. Hypertoni och KVS-risk vid SLE	12
Kardiovaskulär primärprevention vid inflammatorisk reumatisk sjukdom -	13
BLODFETTER	13
Vad är höga blodfetter.....	13
Tabell 5. Målnivåer för blodfetter enligt SCORE systemet	13
Primärprevention i normalbefolkningen	14
Blodfetter hos patienter med reumatisk sjukdom i jämförelse med normalbefolkningen	14
Blodfetter och systemisk inflammation.....	16
Bidrar höga blodfetter till kardiovaskulär sjukdom hos patienter med reumatisk sjukdom?	16
Primärprevention för patienter med reumatisk sjukdom.....	16
Primärprevention vid diabetes.....	16
Behandlingsstudier	16
Konklusion	17
Tabell 6. Studier på blodfetter vid reumatoid artrit och psoriasisartrit	18
Tabell 7. Studier på Blodfetter vid SLE	19
DIABETES MELLITUS OCH NEDSATT GLUKOSTOLERANS	20
Definitioner, klassifikation och diagnostik	20
Evidens för kardiovaskulär primärprevention genom behandling av diabetes och prediabetes.....	21

Förekomst av diabetes och prediabetes vid reumatisk sjukdom	22
Sambandet mellan insulinresistens och systemisk inflammation	23
Betydelse av diabetes och prediabetes för kardiovaskulär sjukdom vid reumatiska sjukdomar	24
Primärprevention avseende diabetes vid annan inflammatorisk sjukdom eller kronisk njursjukdom	25
Konklusion	25
ÖVERVIKT OCH BUKFETMA	27
Definitioner	27
Koppling till kardiovaskulär sjukdom	27
Evidens för kardiovaskulär primärprevention genom behandling av övervikt och bukfetma	27
Förekomst av övervikt och bukfetma vid reumatisk sjukdom	27
Betydelse av övervikt och bukfetma för kardiovaskulär sjukdom vid reumatiska sjukdomar	28
Konklusioner	28
<i>Kardiovaskulär primärprevention vid inflammatorisk reumatisk sjukdom -</i>	29
ALKOHOLKONSUMTION	29
Alkoholkonsumtion och hälsa i allmänpopulation	29
Alkoholkonsumtion och hälsa vid reumatisk sjukdom	30
Konklusion	31
<i>Kardiovaskulär primärprevention vid inflammatorisk reumatisk sjukdom –</i>	32
LÅG FYSISK AKTIVITET	32
Definition	32
Primärprevention avseende låg fysisk aktivitet i normalpopulationen	32
Skiljer sig den fysiska aktivitetsnivån vid reumatisk sjukdom jämfört med normalpopulationen	32
Finns ett samband mellan låg fysisk aktivitet och systemisk inflammation?	32
Finns evidens för att riskfaktorn bidrar till den ökade risken för kardiovaskulär sjukdom vid reumatisk sjukdom?	32
Konklusion	33
PSYKOSOCIAL STRESS	34
Psykosocial stress och hälsa i allmänpopulation	34
Psykosocial stress och hälsa vid reumatisk sjukdom	34
Konklusion	35
REFERENSER	36

Kardiovaskulär primärprevention vid inflammatorisk reumatisk sjukdom -

RÖKNING

*Ola Nived
Gunnar Sturfelt*

Rökning som kardiovaskulär riskfaktor vid reumatiska sjukdomar

Definition

Rökning definieras olika i olika studier men med vanliga gemensamma nämnare där man oftast separerar rökare, före detta rökare och icke rökare. Mängden tobakskonsumtion konverteras vanligtvis till enheten cigaretter per dag. Begreppet passiv rökning studeras också, men definitionerna blir med nödvändighet vaga och svårtolkade.

Evidens för primärprevention i normalpopulation

Stark evidens från många studier och flera metaanalyser. Kan exemplifieras med Nurses health study där 77 782 kvinnor som var kardiovaskulärt friska och inte hade cancer 1980, med startåldrar mellan 34 och 59 år, följts upp under 24 år avseende mortalitet och i relation till rökning, övervikt, inaktivitet, dålig kost och alkoholintag. Riskökningen för för tidig kardiovaskulär död för 5 riskfaktorer relativt 0 riskfaktorer blev 8 (Konfidensintervall 5-13) och för rökning anges att 28% av dödsfallen huvudsakligen beror på rökning enbart och 55% på rökning i kombination med andra riskfaktorer. Alkoholintag bortföll dock som riskfaktor i analysen [1].

Från samma studie har tidigare publicerats evidens för nyttan av primärprevention då risken för mortalitet om livsstilen modifierades så att 0 riskfaktorer förelåg medförde en relativ risk för mortalitet på 0,17 (Konfidensintervall 0,07 – 0,41) [2].

Riskökning av rökning för reumatisk sjukdom

Epidemiologiskt har rökning kunnat knytas till ökad risk att utveckla RA [3], RA-vaskulit [4], psoriasis, men ännu inte psoriasisartrit [5], SLE [6], jättecellsartrit [7], svår fibromyalgi [8, 9], medan varierande fynd föreligger vid artrossjukdomar [10-12] och ANCA-positiv vaskulit [13]. Högre frekvens av rökare föreligger också bland patienter med ankyloserande spondylit än hos kontroller [14]. För osteoporos föreligger en alldeles färsk metaanalys som konkluderar att tillräcklig evidens inte föreligger för att fastslå rökningens betydelse [15], medan andra stora material påvisar rökning som en viktig riskfaktor för exempelvis collum femoris-fraktur [16].

Att rökare och före detta rökare är mera prevalenta vid insjuknande i RA än hos ålders-, BMI och menopausmatchade kontroller har bland annat visats i ovan nämnda Nurses health study där 48 % av kvinnorna som utvecklade RA tillhörde rökargruppen, medan motsvarande siffra bland kontrollerna var 38 % [17].

Vid RA finns dessutom en riskökning att insjukna i grundsjukdomen visad även bland före detta rökare och passiva rökare, och effekten kvarstår åtminstone 20 år [18]. Det är också

visat att både duration av rökning och intensitet i rökvanor samvarierar dosrelaterat och lineärt med risken att få RA [19]. Det är också visat, bland annat från Sverige, att rökare har högre risk för ökad svårighetsgrad av sin RA än icke rökare [3, 20]. Motsvarande fynd finns i studier avseende jättecellsartrit [21]. Däremot förefaller det vid SLE endast vara aktuella rökare som har ökad risk att insjukna [6], men sjukdomsaktiviteten är högre hos SLE patienter som röker [22].

Riskökning av rökning avseende kardiovaskulär morbiditet hos reumatiker

Kunskaperna om kardiovaskulär morbiditet och mortalitet hos rökare med reumatiska sjukdomar är begränsad, men riskökningar för rökare är klart visade vid RA [23], SLE [24-29] och sannolika vid jättecellsartrit [21] samt spondylartropatier [30].

Rökning är inte en lika stark riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom vid RA som i normalbefolkningen, med relativa risker 1.32 för RA patienter och 2.0 för matchade icke RA kontroller. Dock är även den mindre relativa riskökningen i absoluta tal kliniskt betydelsefull för RA patienterna [23].

Eventuella samband mellan rökning och inflammation

Cigarettrok innehåller hundratals av potentiellt toxiska ämnen med bara delvis kända effekter i kroppen. Roken både innehåller fria radikaler och kan via olika mekanismer aktivera kroppsegna fria radikaler. Redan 1998 visades att rökning ökar frekvensen av reumatoida faktorer [31]. Senare har bland annat från Sverige påvisats att tobaksrökning är associerad med ökad bildning av citrullinerade peptider hos genetiskt disponerade och åtföljande antikropps bildning mot dessa [32], men betydelsen av rökning i kombination med shared epitope har ifrågasatts i en studie av tre RA-cohorter i USA som indikerar att även andra miljöfaktorer bör studeras för att förstå citrullineringens mekanismer [33].

Även ökad bildning av exempelvis antikroppar mot DNA [34], fosfolipider [35] och oxiderat LDL [36] har påvisats hos rökare.

Mekanistiskt är visat att rökning ökar kvoten av TNF alfa/ löslig TNF alfa-receptor. Med andra ord ökas TNF alfa-aktiviteten [37]. Detta kan kopplas till högre sjukdomsaktivitet och severitet i en okontrollerad studie från Grekland av tidiga RA patienter som röker jämfört med icke rökande RA patienter [38].

Förutom ovan nämnda associationer mellan rökning och autoantikroppar, som via inflammation skulle kunna leda till möjlig kärlskada, finns även hypoteser om direktverkan av toxiner från tobak på kärl via exempelvis metalloproteinaser [39].

Evidens för primärprevention vid reumatisk sjukdom saknas fortfarande.

Överdödligheten i kardiovaskulär sjukdom hos många grupper patienter med reumatisk sjukdom har hypotetiskt kopplats till förekomst av inflammation, som diskuteras som en riskfaktor i sig förutom de klassiska Framinghamfaktorerna. RA och SLE patienter som drabbas av kardiovaskulär sjukdom uppvisar färre av de klassiska riskfaktorerna än matchade kontroller [40, 41].

Konklusion

Mot ovanstående bakgrund förefaller det trots allt logiskt att vid autoimmun sjukdom starkare avråda från rökning än hos frisk normalbefolkning. Rökning är en i högsta grad påverkbar riskfaktor. Studier som klart visar nyttan av rökstopp vid reumatisk sjukdom saknas dock ännu. Sannolikt bör rekommendation om rökstopp ges till flertalet patienter med reumatologiska diagnoser, möjligen med tidigare nämnt undantag, ANCA-positiv vaskulit, där kärlskador, fortfarande dock bara i en studie, rapporteras uppkomma i mindre utsträckning hos rökare.

Kardiovaskulär primärprevention vid inflammatorisk reumatisk sjukdom -

HYPERTONI

Solveig Wållberg Jonsson

Hypertoni, definition

Hypertoni definieras som ett systoliskt blodtryck (BT) ≥ 140 mm Hg och/eller ett diastoliskt tryck ≥ 90 mm Hg, uppmätt under standardiserade betingelser i vila vid minst tre tillfällen [42, 43]. Med denna definition har över hälften av Sveriges befolkning > 60 år hypertoni. Risken för kardiovaskulär sjukdom (CVD) ökar kontinuerligt. En ökning av systoliskt BT med 20 mm Hg eller av diastoliskt BT med 10 mm Hg över nivån 115/75 fördubblar risken att insjukna i CVD [44, 45].

Evidens för primärprevention i normalpopulationen

En sänkning av blodtrycket (BT) minskar risken för kardiovaskulär sjuklighet och död [46-49]. Ingen nedre gräns för riskminskning har identifierats [45]. Detta gäller för såväl systoliskt som för diastoliskt tryck, men det systoliska har större prognostisk betydelse hos medelålders och äldre [45]. Effekterna på stroke, hjärtsvikt och njurskada är större än på koronarsjukdom, där andra riskfaktorer har större betydelse, men som ändå är vanligast absolut sett. Effekterna av behandling är större vid kraftig blodtrycksstegring. Flera studier har dock dokumenterat behandlingseffekter även vid mild hypertoni, d.v.s. BT motsvarande 140-159/90-99.

De flesta behandlingar är dåligt dokumenterade hos personer över 80 år. Kliniska studier omfattande personer upp till 80-85 år har dock visat att hypertoni-behandling av äldre är effektiv och kostnadsbesparande och kan rekommenderas. En detaljerad sammanställning av olika studier och deras resultat har publicerats i SBU:s rapport från 2004 [50].

Förekomst av hypertoni vid reumatisk sjukdom

Beträffande förekomst av hypertoni vid RA finns ett ganska stort antal studier varav flertalet nyligen sammanställts i en review [51]. Uppgiften hypertoni-frekvens varierar vid RA mellan 3,8 och 73 % ! Skillnaderna beror bl.a. på variation i ålder, definition av hypertoni och typ av population. Den allra äldsta, Turner et al [52], visar minskad förekomst vid RA. Senare studier, från nittio-talet och framåt, visar varierande resultat. Minskad förekomst av hypertoni beskrivs även i en enkätstudie av Wolfe et al [53]. Singh et al [54] fann i en stor hälsoekonomisk studie lägre förekomst av behandling för hypertoni. I båda dessa fall skedde jämförelsen dock med artrospatienter, inte normalbefolkning. Några studier har visat prevalens- och incidenssiffror jämförbara med normalbefolkningen [3, 23, 55-57]. I Goodsons studie bestod materialet dock av patienter med "inflammatorisk polyartrit" [3]. I del Rincons artikel var patienter och kontroller matchade för rökning. Några studier visar ökad förekomst [58-62]. I en artikel [63] utan kontrollgrupp hade 79,5 % BT $\geq 140/\geq 90$. Av dessa var 39,4 % odiagnostiserade (framför allt yngre) och hos endast 21,8 % av dem som fick antihypertensiva var behandlingen optimal (framför allt äldre med tidigare kardiovaskulär sjukdom). Hos 80 patienter med nydebuterad RA (i medeltal 16 mån efter första symtom på RA) var systoliskt blodtryck högre jämfört med ålders- och könsmatchade kontroller [64].

Vid SLE har högre blodtryck beskrivits jämfört med kontroller i tvärsnittsstudier [29, 65, 66]. I studien av Bruce var 10-årsrisken för CVD enligt Framingham ändå lägre än hos kontroller, vilket författarna anser talar för underskattning av KV risk vid SLE. Petri fann ökad förekomst av behandlingskrävande respektive tidigare hypertoni hos SLE-patienter med koronarsjukdom jämfört med SLE-patienter utan koronarsjukdom [67]. I en stor inceptionskohort utan kontroller [68] med patientmedelålder 34,5 år fann man hypertoni (>140/90) hos 33 %. I samma kohort beskrevs att blodtryckskontrollen förbättrades signifikant över en sexårsperiod [69]. I en studie där en liten grupp SLE-patienter med respektive utan CVD jämfördes med kontroller fann man ingen skillnad i blodtryck [70]. Roman et al [71] fann vid jämförelse mellan RA, SLE och kontroller högst BT hos kontroller!

Finns korrelation mellan hypertoni och systemisk inflammation?

I en prospektiv kohort ur normalbefolkningen fann man en relation mellan CRP och utveckling av hypertoni [72]. I en studie på RA där man speciellt undersökte detta [63] fanns ingen association mellan förekomst av hypertoni och inflammationsmarkörer. Flera studier har dock visat att traditionella riskfaktorer och inflammatorisk aktivitet potentiellt ökar risken för ateroskleros [73, 74].

Betydelse av hypertoni för kardiovaskulär sjukdom vid reumatiska sjukdomar

Avseende prediktiv betydelse av hypertoni vid RA finns några studier av prospektiv karaktär, dock ingen på nydebuterade patienter. Tre retrospektiva kohorter fann att hypertoni var signifikant prediktor för första kardiovaskulära (KV) event [75, 76] (multipel regression) respektive KV död [23, 77] (univariat analys) under 16 respektive 15 års uppföljning. Två av dessa hade inceptionskaraktär [23, 75, 77]. I en retrospektiv enkätstudie var behandlad hypertoni oberoende riskfaktor för KV event efter i medeltal 5,4 år [78]. I två tvärsnittsstudier har hypertoni beskrivits som oberoende prediktor för karotisplack vid RA [73, 74]. I ytterligare en studie var hypertoni associerad till plack i univariat analys [79]. I en retrospektiv fall-kontrollstudie från Holland hade patienter med RA och behandlad hypertoni ökad KV morbiditet [80]. I en färsk registerbaserad studie hade patienter med RA och registrerad hypertoni ökad mortalitet totalt i CVD, i MI samt i stroke [81]. I en lika färsk nested fall-kontrollstudie var hypertoni (univariat) prediktor för first-ever stroke [82].

Avseende SLE har man i tvärsnittsstudier beskrivit hypertoni som oberoende prediktor för aterosklerotiska plack [83, 84] och för IMT [65] (univariat analys). En studie fann oberoende samband mellan behandlad hypertoni och nära förestående KV event [29].

Finns evidens för primärprevention avseende hypertoni vid reumatisk sjukdom?

Mycophenolatmofetil har visats kunna ge blodtryckssänkning (systoliskt, diastoliskt och medel-BT) hos patienter med RA eller psoriasis [85]. Urowitz kunde visa att signifikant flera SLE-patienter fick antihypertensiv behandling vid jämförelse över en sexårsperiod. Dock skilde sig inte förekomsten av hypertoni signifikant mellan perioderna [69].

Evidens för primärprevention avseende hypertoni vid annan sjukdom

Fem studier visar att absolut och relativ behandlingseffekt är större vid behandling av hypertoni hos individer med samtidig diabetes typ 2 [50]. Även vid förvärvad hypertensiv organskada (st. post CVS, hypertensiv hjärtsjukdom, koronarsjukdom, hjärtsvikt, perifer kärlskada, aterosklerotisk njursjukdom) är antihypertensiv behandling av särskilt värde [50]. Flera stora studier har även visat att behandlingseffekten av antihypertensiva är sämre vid hyperkolesterolemi och även vid övervikt varför kolesterolsänkande behandling och viktreduktion bör eftersträvas samtidigt med behandling av hypertoni [50]. Även progress av njurskada hejdas av antihypertensiv behandling vid diabetes [86] och njursjukdom [87] vilket motiverar det lägre målvärdet, 130/80, vid dessa tillstånd.

Konklusion

Värdet av att behandla hypertoni, såväl systolisk som diastolisk, i avsikt att minska utveckling av CVD är väl dokumenterat i normalbefolkningen [45, 49]. Hos patienter med RA [23, 75] och SLE [41] är de traditionella riskfaktorerna mindre framträdande. Samlad dokumentation talar dock för en association mellan förekomst av hypertoni och utveckling av CVD vid RA [88] även om prospektiva studier är få och interventionsstudier som kan stödja farmakologisk behandling specifikt vid reumatisk sjukdom saknas. Vid SLE är dokumentationen mera motsägelsefull [25, 28].

Patienter med reumatisk sjukdom och samtidig hypertoni skall kontrolleras i enlighet med nationella riktlinjer för hypertoni-behandling. Om högt BT ska behandlas eller inte hos den enskilde patienten beror således på patientens sammanlagda risk för framtida CVD. SCORE är den metod som rekommenderas i europeiska riktlinjer och som ligger till grund även för svenska rekommendationer. Tio-årsrisk för KV död beräknas enligt SCORE utifrån ålder, kön, totalkolesterol (eller kvoten totalkolesterol/HDL) systoliskt BT och rökning. För patienter med målorganskada (vänsterkammarmhypertrofi, njursjukdom), diabetes mellitus, manifest kärlsjukdom (kranskärlssjukdom, stroke/TIA, perifer kärlsjukdom), hjärtsvikt, förmaksflimmer tillkommer specifika rekommendationer. Vid beslut om intervention bör patienter med SLE och RA med extraartikulärt engagemang eller persisterande SR/CRP-stegring i Läkemedelsverkets algoritm jämföras med patienter som har en målorganskada för att skärpa behandlingsindikationen.

Ett beslutsstöd för val av terapi hos normalbefolkningen finns på www.inlinedss.se. En nätbaserad brittiskt riskkalkylator, QRISK2 [89] tar förutom de traditionella riskfaktorerna samt kronisk njursjukdom även hänsyn till reumatologisk sjukdom. Denna kalkylator baseras dock snarare på Framinghamriskskattning än på SCORE.

Då interventionsstudier saknas för patienter med reumatisk sjukdom kan några evidensbaserade behandlingsråd inte ges avseende specifika preparatval för dessa grupper. Av rekommenderade förstahandsmedel vid hypertoni torde ACE-hämmare dock vara att föredra före tiaziddiuretika. ACE-hämmare kan teoretiskt sänka en ökad sympatisk aktivitet vid RA [90] medan tiazider har dyslipidemiska och diabetogena effekter. Detta gäller även för betablockare som numera dock inte är förstahandsmedel i svenska allmänna terapirekommendationer.

Tabell 1. Hypertoni – förekomst vid RA

Ref	Material	Förekomst
Turner et al 1954 [52], RA-diagnos tveksam?		BT ↓
Mc Entegardt et al 2001 [61]	76 RA / 641 ctrls	diast BT ↑
Solomon et al 2003 [57], Nurse health study	527 RA/114.342 nonRA	BT ↔ (p=0.067)
Goodson et al 2004 [3] Nydebuterade, infl polyartrit	91 RA/182 ctrls	syst/diast ↔
del Rincon et al 2001 [62]	236 RA /4635 nonRA	syst BT ↑
del Rincon et al 2003 [56]	204/102	syst BT ej dif (matchade för ickerökning)
Wolfe et al 2003 [53], Enkätstudie	9093 RA / 2479 artros	BT ↓ jftrt OA
Singh et al 2003 [54], NHANES III, Hälsoekonomi		BT ↓ jftrt OA
Han et al 2006 [60]	28.208/ x4 ctrls	BT ↑
Gonzales et al 2008 [23]	606 RA/ 606 ctrls	BT ↔
Södergren et al, Manuscript Nydebuterade	80RA /44 ctrls	syst BT ↑
Alkaabi et al 2003 [58], Case-control	40 RA / 40 ctrls	syst BT↑, syst BT(↑)
Warrington et al 2005 [55]	79 RA+ CAD/130 non-RA + CAD	BT ↔
Chung et al 2005 [59], Case-control	141 RA (70 tidig, 71 etabl)/86 ctrls	68%/39%/38% hypertoni (uppmätt/hypertonibeh) etabl RA vs ctrls, p<0.001
Panoulas et al 2007 [63] Tvärsnittsstudie.	400 RA, ingen kontrollgrupp	Hypertoni hos 70.5%; 39,4% av dessa odiagnosticerade. Endast 21,8% av de behandlade fick optimal behandling

Tabell 2. Hypertoni och KVS-risk vid RA

Ref	Cohort	Risk
Wällberg Jonsson 1997 [76] Retrospektiv kohort, 16 år	606 RA	Hypertonibeh $\square$ CVD morbiditet $\uparrow$
Wällberg Jonsson 1999 [75] Retrospektiv, ”inception”, 16 år	211 RA	Hypertonibeh $\square$ CVD morbiditet/mortalitet $\uparrow$
Maradit-Kremers et al 2005 [77] Retrospektiv kohort, ”inception”, 15 år	603 RA	Registrerad BT $\uparrow$ $\square$ CVD mortalitet $\uparrow$ (univariat)
Gonzales et al 2008 [23], Retrospektiv kohort	603 RA, 603 nonRA	Registrerad BT $\uparrow$ $\square$ Hjärtassocierad död $\uparrow$
del Rincon et al 2005 [74], Tvärsnittsstudie	631 RA	Hypertonibeh /mätt BT $\uparrow$ $\square$ Carotisplaque $\uparrow$
Roman et al 2006 [79], Tvärsnittsstudie	98 RA (98 ktrler)	Hypertoni $\square$ Carotisplaque $\uparrow$ (univariat)
Dessein et al 2007 [73], Tvärsnittsstudie	91 RA	Hypertonibeh /mätt BT $\uparrow$ $\square$ Carotisplaque $\uparrow$
Assous et al 2007 [78], Prospektiv, 5,4 år	239 RA	Hypertonibeh $\square$ KV event $\uparrow$
Van Halm 2006 [80]	72 RA+CVD/ 54 RA + nonCVD	Hypertonibeh $\square$ KVS-morbiditet $\uparrow$
Naranjo 2008 [81], Tvärsnittsstudie, multinationell	4363 RA	Registrerad mortalitet för KVS, MI, stroke $\uparrow$
Naderishvili 2008 [82]	41 RA / 820 ctrls	”Hypertoni” $\square$ First ever stroke $\uparrow$

Tabell 3. Hypertoni – förekomst vid SLE

Ref	Material	Förekomst
Bruce et al 2003 [66]	250 SLE-pat vs 250 kontroller	BT ↑ (systoliskt BT)
Petri et al 1992 [67]	229 SLE-pat med jämfört utan CAD	Tidigare hypertoni ↑ Behandlingskrävande hypertoni ↑
Svenungsson et al 2001 [70]	26 SLE/26 SLE+ CVD/ 26 Ctrl	BT ej dif
Roman et al 2005 [71]	80 RA/101 SLE/105 Ctrl	Ctrl högst värden! (BT syst/diast)
Urowitz 2007 [68]	Inceptionskohort, Tvärsnitt, 918 SLE	Hypertoni hos 33%,
de Leeuw et al 2006 [65] Tvärsnittsstudie	92 SLE / 36 ctrl	Syst BT↑
Bessant et al 2006 [29] Prospektiv, kort	29 SLE / 58 nonSLE	Hypertonibeh ↑

Tabell 4. Hypertoni och KVS-risk vid SLE

Ref	Material	Risk
Manzi et al 1999 [84] Tvärsnittsstudie	175 SLE	Syst/diast BT↑ ∏ carotisplaque ↑
Selzer et al 2004 [83] Tvärsnittsstudie	214 SLE	Syst BT↑ ∏ carotisplaque ↑
de Leeuw et al 2006 [65] Tvärsnittsstudie	92 SLE / 36 ctrls	Syst BT↑ ∏ IMT↑
Bessant et al 2006 [29] Prospektiv, kort	29 SLE / 58 nonSLE	Hypertonibeh ∏ KV event ↑

Kardiovaskulär primärprevention vid inflammatorisk reumatisk sjukdom -

BLODFETTER

Elisabet Svenungsson

Vad är höga blodfetter

Det finns idag ingen konsensus om vad som är önskvärda lipidnivåer. I Socialstyrelsens nya riktlinjer rekommenderar man användning av det s.k. SCORE-systemet, där man väger samman flera olika riskfaktorer för att skatta risken för kardiovaskulär död under en 10-årsperiod i procent. Målnivåerna för blodfetter i SCORE systemet är beroende av förekomst av övriga riskfaktorer som ålder, kön, tidigare kardiovaskulär anamnes, förekomst av andra sjukdomar som kronisk njursjukdom/diabetes, systoliskt blodtryck och rökning. SCORE systemet gäller bara för personer som är yngre än 65 år.

SCORE är inte anpassat till reumatisk sjuka patienter, men det baseras på erfarenheter från ett stort antal europeiska patienter och det utgör de riktlinjer som idag används inom primärvården. Arbetsgruppen föreslår därför att vi i väntan på fler studier av reumatiskt sjuka använder SCORE.

Något förenklat delar man i SCORE in patienter i tre huvudgrupper:

1) Alla

2) Hög risk

Patienter som har någon ytterligare riskfaktor som hypertoni, rökning, övervikt (särskilt bukfetma), kronisk njursjukdom samt ärftlighet för kardiovaskulär sjukdom.

3) Mycket hög risk: Patienter med etablerad kranskärlssjukdom, annan aterosklerotisk sjukdom samt diabetes mellitus. För dessa gäller lägre målnivåer vid lipidsänkande behandling, vilket framgår av tabellen.

Läkemedelsverkets generella behandlingsmål vid primärprofylax till dessa grupper framgår av tabell 5.

Tabell 5. Målnivåer för blodfetter enligt SCORE systemet

Lipid fraktion	Alla	Rekommendation vid hög risk	Rekommendation vid mycket hög risk
Total kolesterol	<8,0 mmol/L	<5,0 mmol/L	<4,5 mmol/L
LDL	<6,0 mmol/L	<3,0 mmol/L	<2,5 mmol/L
TG		<2,0 mmol/L	
HDL		>1 mmol/L	

I SCORE-beräkningarna representeras blodfetter av total kolesterol, vilket inte ger en helt korrekt och jämförbar bild för reumatiskt sjuka patienter. Man bör minnas att det goda kolesterolet, "high density kolesterol" (HDL) tenderar att sjunka vid inflammation, medan det onda kolesterolet, "low density kolesterol" (LDL) är oförändrat/lågt vid aktiv sjukdom. Total kolesterol = LDL + HDL kan då vara normalt/sänkt trots att ett mer aterogent lipidmönster föreligger.

En avgörande fråga är hur man ska se på patienter med reumatisk sjukdom. Tillhör alla eller är det bara patienter som tillhör vissa definierade undergrupper av de reumatiska sjukdomarna, t.ex. SLE eller RA med extra-artikulära manifestationer, grupperna med hög eller mycket hög risk för kardiovaskulär sjukdom? Här finns ännu inga generella rekommendationer

Primärprevention i normalbefolkningen

Den första lipidsänkande studien var WHO Clofibratstudien 1965-70. Den visade att patienter med kolesterol i den övre tertilen som behandlades med clofibrat fick minskad kardiovaskulär dödlighet, men en ökad generell mortalitet [91]. Det har därefter kommit ett antal primärpreventiva studier där man utvärderat behandling med olika statinpreparat. Sammanfattningsvis visar dessa på ett övertygande sätt att behandling med statiner minskar risken för kardiovaskulär sjukdom med ca 25-30 %. Vinsterna är korrelerade till kolesterolsänkning och är störst hos patienter med diabetes, multipla riskfaktorer och höga kolesterolvärden. Få kvinnor ingår i dessa studier (0-20%), vilket är ett observandum, särskilt med tanke på att majoriteten av våra reumatiskt sjuka patienter utgörs av kvinnor. Resultaten finns sammanfattade i en metaanalys [92].

Blodfetter hos patienter med reumatisk sjukdom i jämförelse med normalbefolkningen

Påverkan på blodfettsmönstret är komplex vid reumatiska sjukdomar. Påverkan på blodfettsmönstret är komplex vid reumatiska sjukdomar. Aktiv RA, SLE och ankyloserande spondylit har en klar inverkan på blodfettsmönstret. Det onda LDL kolesterolet förefaller påverkas lite olika vid de olika reumatiska sjukdomarna. Gemensamt för sjukdomarna är dock att en sänkt halt av det goda HDL kolesterolet är kopplat till ökad sjukdomsaktivitet. På senare år har man dessutom noterat att sammansättningen av HDL vid inflammatoriska tillstånd som RA och SLE förändras så att HDL partiklarna förlorar flera av sina kärlskyddande egenskaper. Detta förändrade HDL, vars förekomst är ökad vid RA och SLE, brukar betecknas proinflammatorisk HDL (piHDL) [93]. Hos vissa SLE patienter bidrar dessutom nedsatt njurfunktion och/eller proteinuri till lipidrubbningar. Därutöver ses vid både RA och SLE en påverkan på lipidmönstret som orsakas av behandling. Särskilt steroider, anti-malariapreparat, TNF- α -blockad och cyklosporin påverkar blodfetterna.

RA

Van Halm et al. visade att redan 10 år före sjukdomsdebuten hade personer som senare utvecklade RA hade en mer kärlskadande lipidprofil än matchade populationskontroller. De "blivande RA patienterna" hade högre total kolesterol, TG, och apo B nivåer men lägre HDL [94].

Vid obehandlad RA ses i flertalet studier ett lipidmönster med sänkt HDL och sänkta eller oförändrade nivåer av total kolesterol (TC). Påverkan på LDL varierar mellan olika studier och troligen påverkar ålder, kön och menopausalt status utfallet [95]. Man får en större sänkning av HDL och LDL med ökande sjukdomsaktivitet. Triglycerider (TG) är oftast opåverkade, men i någon studie ses förhöjda värden jämfört med kontroller [96].

Trots att RA patienter som grupp snarast tenderar att ha låga total kolesterolvärden (associerade med akutfasreaktionen), visar flera studier att de RA patienter som har högre kolesterolvärden utvecklar mer ateroskleros. Detta är i överensstämmelse med studier i den övriga befolkningen. De RA patienter som har både höga kolesterolvärden och höga systemiska inflammationsparametrar förefaller ha särskilt hög risk att utveckla ateroskleros [74, 79].

För sammanfattning se tabell 6.

Psoriasisartrit

Liknande lipidmönster som vid RA med sänkt TC, sänkt LDL och sänkt eller oförändrat HDL [97]. Patienter med psoriasis och psoriasisartrit har oftare än normalbefolkningen metabolt syndrom [98].

Ankyloserande spondylit

Hos patienter med ankyloserande spondylit var högre sjukdomsaktivitet associerat med en sänkning av TC och en förhållandevis ännu större sänkning av HDL [14].

SLE

SLE sjukdomen i sig ger upphov till ett lipidmönster som ofta benämns "lupus dyslipoproteinemi". Det innebär en sänkning av HDL och en ökning av triglyceriderna (TG) men ingen eller liten påverkan på totalkolesterol eller LDL-nivåer. Detta mönster har visats i ett flertal studier och man har också visat att "lupus dyslipoproteinemin" blir mer uttalad vid högre sjukdomsaktivitet [99, 100].

Föreslagna mekanismer för detta lipidmönster är en inflammationsmedierad hämning av enzymet lipoproteinlipas samt antikroppar mot lipoproteinlipas och antikroppar mot apolipoprotein A.

För sammanfattning se tabell 7.

Steroider

Prednisolon ger en dosberoende ökning av framför allt totalkolesterol, LDL och HDL, men det orsakar även en viss ökning av triglyceridnivåerna. Petri et al 1994[101] anger att en dosökning på 10 mg prednisolon gav upphov till 7,5 % ökning av totalkolesterol. Hafström et.al. har visat att även behandling med låg dos prednisolon gav en signifikant ökning av LDL-kolesterol hos RA patienter [102].

Klorokinpreparat

Malariapreparat har en dokumenterad antiaterogen effekt på blodfetterna. De ger en ökning av det goda HDL-kolesterolet och sänker samtidigt total- och LDL-kolesterolet. Denna effekt kommer långsamt och man får vänta 3 månader på effekten som kan ta upp till 12 månader för att nå en stabil nivå [103, 104]. Experimentella data visar att klorokinfosfat ökar LDL-receptorns upptag av LDL-kolesterol [105].

TNF blockad

Det börjar nu komma allt fler studier som visar att TNF-blockad har effekt på blodfetterna. Det förefaller som om det tar åtminstone 6 månader av behandling innan blodfetterna stabiliseras. Resultaten är hittills delvis motsägelsefulla. Ett par studier rapporterar oförändrade eller höjda HDL-nivåer, men samtidigt höjs också totalkolesterolet vilket ger ett oförändrat aterogent index (TC/HDL) [106, 107]. I en 2 års jämförande studie mellan patienter som fick infliximab eller konventionell DMARD-behandling sågs på lång sikt en

sänkning av HDL med ett försämrat aterogent index jämfört med RA-patienter som fick konventionell behandling [108].

Det behövs fler studier som studerar lipideffekter av TNF-blockad över längre tidsperioder.

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion och nefrotiskt syndrom leder till förhöjda total- och LDL - kolesterolnivåer samt en mer måttlig förhöjning av triglyceriderna [109]. Hur njurfunktionen påverkar HDL-nivåerna är mer oklart.

Blodfetter och systemisk inflammation

Hos både RA och SLE varierar blodfetterna med sjukdomsaktiviteten. Det är intressant att lipidmönstren skiljer sig mellan sjukdomarna. Det finns visst stöd för att det beror på att den systemiska inflammationen inte ser likadan ut och att den därför också har delvis olika inverkan på blodfettsmönstren.

Bidrar höga blodfetter till kardiovaskulär sjukdom hos patienter med reumatisk sjukdom?

Få studier har hittills longitudinellt utvärderat blodfetternas betydelse för risk att drabbas av kardiovaskulära event. De få studier som finns har inte kunnat visa att blodfetterna har signifikant betydelse i jämförelse med de övriga riskfaktorer som studerats [25, 28, 76], dock är dessa studier betydligt mindre än de studier som gjorts i normal befolkning och det är möjligt att resultatet skulle bli annorlunda i större studier.

Det finns däremot flera studier som visar att höga blodfetter är associerade till tidig aterosklerosutveckling hos patienter med RA [107, 110] .

Primärprevention för patienter med reumatisk sjukdom

Det finns inga primärpreventiva studier som utvärderar blodfettsänkning på reumatiskt sjuka patienter.

Primärprevention vid diabetes

En studie visar att diabetiker som har ytterligare en riskfaktor, förutom sin diabetes, och som behandlades med 10 mg atorvastatin i 4 år fick färre kardiovaskulära event och minskad mortalitet [111].

Behandlingsstudier

Det finns endast ett par publicerade studier som utvärderar lipidsänkande behandling vid reumatiska sjukdomar. Mc Carey et al. visade i en dubbelblind, randomiserad studie att 40 mg atorvastatin hade både en lipidsänkande och en sjukdomsmodifierande effekt hos RApatienter [112]. Tikiz et.al rapporterade en inflammationsdämpande effekt hos RA patienter av 20 mg simvastatin [113]. Mäki-Petäjä et.al visade i en liten studie att både simvastatin och ezetimib (en lipidsänkare som verkar genom att blockera kolesterols upptag från tarmen) hade lika god inflammationsdämpande och lipidsänkande effekt [114]. Enligt abstract på ACR 2006 (Petri et al.) behandlades 100 SLE-patienter i vardera arm 40 mg atorvastatin/placebo under 2 år. Resultatet visade en sänkning av blodfetterna, men ingen effekt på aterosklerosmått (ultraljud av karotis). Elkan et.al studerade effekten av glutenfri vegankost under ett år till RA patienter. Hon visade att LDL-värdena sjönk som en följd av kosten [115].

Konklusion

Reumatiska sjukdomar påverkar blodfettsmönstret generellt; de förorsakar dock inte en ökning, kanske snarare en sänkning, av de farliga total- och LDL-kolesterolet. Gemensamt för alla reumatiska sjukdomar verkar dock vara att nivåerna av ”det goda kolesterolet” HDL sjunker vid ökad sjukdomsaktivitet. Lågt HDL anses vara en riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom. Höga kolesterolnivåer hos RA patienter, särskilt om de förekommer tillsammans med pågående systemisk inflammation, är kopplade till ökad förekomst av subklinisk ateroskleros.

Man har hittills inte prospektivt kunnat visa att något lipidmönster är associerat till ökad förekomst av kardiovaskulära event hos reumatiskt sjuka patienter. Dock är dessa studier betydligt mindre än motsvarande studier i normalbefolkningen.

Det finns få behandlingsstudier och de som finns är för små för att visa effekt på kardiovaskulära mått som event eller subklinisk ateroskleros.

Den ökade risken för kardiovaskulär sjukdom som föreligger vid reumatiska sjukdomar är väl dokumenterad och innebär generellt att man aktivt bör behandla övriga riskfaktorer, däribland höga blodfetter. Vilken målnivå man ska välja för lipidsänkande behandling måste bedömas individuellt och hänsyn tas till övriga riskfaktorer.

Tabell 6. Studier på blodfetter vid reumatoid artrit och psoriasisartrit

Författare	Material	Resultat vs ktrlr	Kommentar
Svensson 1987 [116]	48 RA referenser	TG ↔ HDL↓ LDL↓	Negativ korrelation med CRP. Normalisering av immunsuppression
Rantapää Dahlqvist 1991 [117]	93 RA 67 kontroller	TG↔ HDL↓ TC↓	Inflammatorisk aktiva patienter
Mc Entegart 2001 [61]	76 RA 641 kontroller	TG↔ TC↓	
Park 2002 [118]	53 RA (kvinnor) 53 kontroller	TG↔ HDL↔ LDL↔	Postmenopausala kvinnor
Del Rincon 2003 [56]	204 RA 102 kontroller	TC↓	
Boers 2003 [119]	155 tidig RA	TC↓ HDL↓↓	Ofördelaktigt aterogent index, förbättrat på DMARDs + steroider
Choi 2003 [120]	26 RA >60år 4758 kontroller	HDL↓↓ Apo A-1↓	Ej behandlade med DMARD eller steroider
Del Rincon 2005 [74]	631 RA	ND	TC↑ associerat till plack
Georgiadis 2006 [96]	58 RA 63 kontroller	TG↑ HDL↓ LDL↑	Tidig RA, <1år, ej DMARD HDL↑ med behandling
Roman 2006 [79]	98 RA 98 kontroller	TC↔	LDL↑, men ej HDL associerat till plack
Tam 2008 [97]	102 psoriasisartrit 82 kontroller	TC↓ TG↔ HDL↔ LDL↓	

Tabell 7. Studier på Blodfetter vid SLE

<i>Författare</i>	<i>Material</i>	<i>Resultat</i>	<i>Kommentar</i>
Borba 1997 [99]	36 SLE (kvinnor) 30 kontroller	TG↑ HDL↓ LDL↔	Större skillnader med sjukdomsaktivitet↑ Obehandlade patienter
Rantapää-Dahlqvist 1997 [121]	50 SLE 50 kontroller	TG↑ HDL↓ LDL↔	
Formiga 2001 [122]	53 SLE (kvinnor, premenopausala) 45 kontroller	TG↑ HDL↔ LDL↔	HDL ₂ ↓
Svenungsson 2001 [70]	26 SLE/CVD+ 26 SLE 26 kontroller	TG↑ HDL↓ LDL↔	Associerat med CVD
Svenungsson 2003 [100]	208 SLE	TG↑ HDL↓ LDL↔	Associerat med sjukdomsaktivitet + TNF
Asanuma 2006 [123]	74 SLE 85 kontroller	TG↑ HDL↔ LDL↓	
Von Feldt 2006 [124]	152 SLE 142 kontroller	TG↑ HDL↓ LDL↓	Ej associerat med koronarkärlsförkalk- ningar (EBCT)
Sarkissian 2006 [125]	139 pediatrik SLE inception kohort	TG↑ HDL↓ LDL↑	TG associerat med sjukdomsaktivitet LDL↑+ HDL↑ associerat med prednisolonbehandling

DIABETES MELLITUS OCH NEDSATT GLUKOSTOLERANS

*Lotta Ljung
Anna Södergren*

Definitioner, klassifikation och diagnostik

Diabetes mellitus är en grupp metabola sjukdomar som karaktäriseras av hyperglykemi beroende på nedsatt insulinsekretion och/eller insulinresistens. Den kroniska hyperglykemin är associerad med långsiktiga skador på olika organ, särskilt ögon, njurar, nervsystem, hjärta och blodkärl.

Klassifikationen av diabetes enligt WHO 1999 omfattar:

- Typ 1 (autoimmun betacellsdestruktion)
- Typ 2 (insulinresistens och relativ insulinbrist)
- Andra specifika typer av diabetes (t.ex. genetiska defekter såsom Maturity Onset Diabetes of the Young – MODY, sjukdomar i exokrina pankreas, endokrina sjukdomar, olika former av immunmedierad diabetes t.ex. insulinreceptor-antikroppar vid SLE eller Latent Autoimmune Diabetes of the Adults - LADA)
- Graviditetsdiabetes

Risken att utveckla diabetes typ 2 ökar med ålder, obesitas och låg fysisk aktivitetsnivå. Kvinnor med tidigare graviditetsdiabetes har en ökad risk för utveckling av diabetes typ 2. Utveckling av typ 2 diabetes sker framförallt hos individer med en genetisk predisposition, där sviktande β -cellsfunktion medför en vikande insulinproduktion. Rubbningar i både insulinsekretion och insulinkänslighet föreligger hos genetiskt predisponerade individer långt före debuten av diabetes. Ett antal olika gener associerade med β -cells dysfunktion är kända [126]. Den genetiska predispositionen är starkare för diabetes typ 2 än typ 1 [127].

Diagnosen diabetes kan sättas efter två fastande plasmaglukos (fP-glukos) $\geq 7,0$ mmol/L eller två slumpmässigt tagna P-glukos > 11 mmol/L. Vid tveksamhet om diagnosen kan en oral glukostoleranstest (OGTT) med 75 g glukos utföras och P-glukos analyseras efter 2 timmar. Vid OGTT är gränsvärdet för diabetes $\geq 11,1$ mmol/L, utom vid graviditetsdiabetes då gränsvärdet satts vid $\geq 10,0$ mmol/L. Gränsvärdena för diabetesdiagnos är arbiträra och har varit föremål för justeringar genom åren.

P-glukos 7,8-11,0 vid OGTT betecknas som nedsatt glukostolerans [128]. Ett fP-glukos $\geq 5,6$ mmol/L men $< 7,0$ mmol/L är förhöjt, utan att kriterierna för diabetes är uppfyllda. Individer med förhöjt fP-glukos har också nedsatt glukostolerans vid OGTT. Nedsatt glukostolerans och/eller förhöjt fP-glukos kallas också prediabetes, då risken för utveckling av diabetes är hög [127]. Tillståndet är en del av det s.k. metabola syndromet, en konstellation av symtom (obesitas, dyslipidemi, hypertoni och nedsatt glukostolerans). Prediabetes innebär en ökad risk för kardiovaskulär sjukdom (CVD) [129].

Insulinresistens är en grundläggande rubbning vid diabetes typ 2, men för säker diagnostik av tillståndet krävs mätning av glukosupptaget vid euglykemisk klamp, vilket i de flesta fall inte

är kliniskt tillgängligt. Vid vetenskapliga studier används ofta matematiskt skattad insulinresistens med index som HOMA [130] eller QUICKI [131].

Prevalensen för diabetes i Sverige är 3 %, varav 85-90 % utgörs av typ 2 diabetes. Diabetesincidensen ökar med stigande ålder. I en norrländsk populationsstudie var prevalensen i åldersgruppen 45-54 år 1,8 % (män) respektive 1,0 % (kvinnor) och i åldersgruppen 55-64 år 6,7 respektive 4,6 % 1999 [132].

Evidens för kardiovaskulär primärprevention genom behandling av diabetes och prediabetes

Diabetes är en heterogen grupp av sjukdomar med den glukosmetabola rubbningen gemensamt. Diabetessjukdomarna, liksom prediabetiska tillstånd, är starkt associerade med CVD [129, 133, 134]. Värdet av god glykemisk kontroll för att minska de mikrovaskulära komplikationerna vid diabetes är inte ifrågasatt. Avseende makrovaskulära komplikationer, såsom koronarsjukdom, har interventionsstudier ofta fokuserat på behandling av hypertoni och dyslipidemi, men flera aktuella studier avseende glukoskontroll för kardiovaskulär prevention har presenterats.

Vid diabetes typ 1 visade man i Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) och Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (EDIC) en minskad risk för en kardiovaskulär händelse med 42 % och en riskminskning med 57 % för icke-fatal myokardinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död i den intensivbehandlade gruppen, där behandlingen syftade till att uppnå normoglykemi genom intensifierad insulinbehandling [135].

Vid diabetes typ 2 utvärderades den primärpreventiva effekten av skärpt glykemisk kontroll i United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [136]. Studiedeltagarna hade nyupptäckt diabetes typ 2 och ingen känd CVD. Man kunde påvisa en signifikant minskad risk för hjärtinfarkt och total mortalitet vid metforminbehandling i en subgrupp obesa patienter, men ingen signifikans avseende makrovaskulär sjukdom för de övriga [136].

I ACCORD-studien avbröt man i förtid studien i den grupp som randomiserats till intensivbehandling för att uppnå HbA1C målet <5,0 %, jämfört med kontrollgruppens 6,0-7,0 %, då man kunnat konstatera en ökad dödlighet i den intensivbehandlade gruppen [137]. I ADVANCE-studien, med ett liknande studieupplägg, kunde inte någon ökat mortalitet konstateras, men inte heller någon signifikant effekt på den kardiovaskulära morbiditeten [138]. I båda dessa studier ingår patienter med tidigare känd CVD och värdet av intensiv behandling i primärpreventivt syfte kan därför inte bedömas.

Det primärpreventiva värdet av multipel riskfaktorkontroll vid typ 2-diabetes har visats i ett antal studier. En är uppföljningen av den danska studien Steno-2 där skärpta behandlingsmål för plasmaglukos, blodtryck och blodfetter gav en relativ riskreduktion för makrovaskulära komplikationer med 50 % efter åtta år. Studien syftade inte primärt till att diskriminera vilken av terapierna som mest bidrog till riskminskningen, men författarna konkluderar att användning av statiner och antihypertensiv medicinerings var av störst betydelse, följt av antidiabetika och acetylsalicylsyra [139].

Effekter av prevention av den kardiovaskulära riskfaktorn diabetes har visats för individer med ökad risk för diabetes, både med livstilsåtgärder och med läkemedel [140-143]. I studien genomförd av the Diabetes Prevention Program Research Group inkluderades 3234 personer

med nedsatt glukostolerans med uppföljning i medeltal 2,8 år och man kunde notera en reduktion av diabetesincidensen med 58 % i gruppen med livsstilsintervention (viktning 7 % och fysik aktivitet med måttlig intensitet 150 minuter/vecka) jämfört med kontrollgruppen. I gruppen som behandlades med metformin 850 mg dagligen sågs en incidensreduktion med 31 % [143]. I en post-hoc analys av STOP-NIDDM studien, en multicenterstudie där personer med nedsatt glukostolerans randomiserades till behandling med akarbos eller placebo, noterades en relativ riskreduktion på 49 % för kardiovaskulära event, f.f.a. hjärtinfarkt i den behandlade gruppen [144]. I en dansk översiktsartikel med fokus på diabetes typ 2-prevention i primärvården efterfrågas studier från klinisk praktik med också kostnadseffektivitet som utfallsmått. Vid prediabetes rekommenderas i första hand livsstilsintervention. Vid prediabetes och 10-års risk för CVD på 5-10 % övervägs dessutom lipidsänkande läkemedel, antihypertensiva och acetylsalicylsyra och vid risk >10 % rekommenderas läkemedelsbehandling. Man konkluderar att andelen individer med hög risk för CVD då kan reduceras med 50 % över en 5-årsperiod [145].

Förekomst av diabetes och prediabetes vid reumatisk sjukdom

Teoretiskt skulle det vara tänkbart med en ökad diabetesförekomst vid reumatisk sjukdom, med hänsyn till associationen mellan insulinresistens och inflammation samt användningen av glukokortikoider vid reumatisk sjukdom. Det är dock oklart om förekomsten av diabetes är ökad vid reumatisk sjukdom. Flera studier har indirekt berört frågan:

I en klinikbaserad population sågs högre prevalens av diabetes typ 2 vid reumatoid artrit (RA), psoriasisartrit (PsoA) och ankyloserande spondylit (AS) [60]. Andra kohortstudier har inte påvisat någon ökad prevalens vid RA och diabetesprevalensen vid RA var i dessa studier 4,8 resp. 7 % [23, 57]. Inte heller sågs någon ökad diabetesprevalens vid RA i en befolkningsbaserad studie [146]. Det är dock tveksamt om studien hade tillräcklig power för att kunna påvisa ett samband och till detta kommer en risk att underlaget inte omfattade de allvarligast sjuka RA-patienterna. Prevalensen av insulinberoende diabetes (diabetes typ 1) vid RA i en finsk kohortstudie med 1460 inremitterade patienter med RA var 0,6 %, vilket motsvarade prevalensen bland jämnåriga i den finska populationen [147]. I Norrlandsstudien där patienter med nydebuterad RA i Norra regionen följs avseende bl.a. komorbiditet var prevalensen för diabetes vid RA-debuten 6,9 % (n=700, 69 % kvinnor) och medelåldern 55,2 ±14,3 år. Efter 5 år var diabetesprevalensen 8,3 % (n=379, icke-signifikant skillnad jämfört med vid sjukdomsdebuten) (Wållberg-Jonsson pers. medd.). I de nyligen publicerade resultaten från QUEST-RA studien med 4 363 inkluderade patienter med RA från 15 länder sågs motsvarande prevalens av diabetes, 8 % (män 10 %, kvinnor 7 %). Individerna i studien hade en medelålder på 57 år och 78 % var kvinnor [81]. I en svensk studie sågs en ökad risk att utveckla anti-CCP positiv RA hos patienter med typ 1 diabetes [148].

I en prospektiv studie med avsikt att värdera förekomst av traditionella kardiovaskulära riskfaktorer före utvecklingen av inflammatorisk polyartrit (IP), sågs en liten ökning av diabetesförekomsten i gruppen som senare utvecklade IP. Antalet individer med diabetes i både gruppen som senare utvecklade IP och kontrollgruppen var dock litet [3].

Avseende systemisk lupus erytematosus (SLE) noterades i en kohortstudie en ökad prevalens av diabetes hos 250 patienter med SLE jämfört med kontroller, 5 % jämfört med 1 % [149]. I Svenungssons patientgrupper med SLE med (n=26) och utan CVD (n=26) och en populationsbaserad kontrollgrupp utan SLE eller CVD (n=26) sågs ingen signifikant skillnad i diabetesprevalens mellan grupperna [70]. Inte heller sågs någon ökad frekvens av diabetes vid

SLE i en amerikansk studie med 62 patienter med SLE och 38 ej populationsbaserade kontroller [150]. I kohorten bestående av samtliga kända patienter med SLE i norra regionen (n=287, medelålder 51.2 ± 15.4) fanns uppgift om diabetesförekomst för 276 patienter, av vilka 6,2 % hade diabetes (Rantapää-Dahlqvist pers. medd.). I inceptionskohorten i Systemic Lupus International Collaboratory Clinics (SLICC) hade 3,6 % av patienterna diabetes vid inklusion [68].

Patienter med psoriasis har i flera kohortstudier visats ha en ökad prevalens av diabetes och det metabola syndromet [151, 152] och i en israelisk befolkningsbaserad studie visades en signifikant association mellan psoriasis och diabetes, oberoende av ålder och kön [153]. I en tvärsnittsstudie från Hong Kong sågs en klar överrepresentation av diabetes hos psoriasisartrit (PsoA)-patienter, också sedan man justerat för body mass index (BMI) [97]. I en liten israelisk fall-kontrollstudie sågs ingen skillnad i diabetesförekomst mellan fall och kontroller efter matchning för ålder. Antal individer i grupperna var dock litet [154].

För ankyloserande spondylit och andra spondylartriter utom PsoA samt systemsjukdomar utom SLE är data avseende förekomst av diabetes och prediabetes otillräckliga.

Hyperinsulinemi, insulinresistens och/eller nedsatt glukostolerans är beskrivet vid flera reumatologiska sjukdomar. Vid aktiv RA visade Svenson et al. nedsatt glukostolerans och perifer insulinresistens mätt med euglykemisk klamp samt normalisering av värdena efter terapisvar [155]. Signifikant högre insulinresistens vid inflammatorisk artrit jämför med kontroller har också senare beskrivits [156]. Dessein visade också en minskad perifer insulinkänslighet, kalkylerat med QUICKI, hos RA-patienter med peroral kortisonbehandling, aktuell eller tidigare [157] samt i en senare studie, att bukfetma, antihypertensiv terapi, sjukdomsaktivitet och kortisonterapi förefaller påverka glukosmetabolismen, både insulinresistens och β -cellsfunction, kalkylerade med HOMA, vid RA [158]. En italiensk studie visade en hög frekvens av insulinresistens vid RA, 89 %, kalkylerat med HOMA, signifikant högre än i kontrollgruppen, 3 %, dock fanns ingen signifikant skillnad avseende förekomst av metabola syndromet [159]. En aktuell engelsk studie visade att BMI korrelerade till insulinresistens vid RA [160]. Efter 6 månaders behandling med infliximab vid RA och ankyloserande spondylit sågs en förbättring av insulinkänsligheten hos de mest insulinresistenta individerna vid båda diagnoserna [161].

Insulinresistens med HOMA, utan försämrade β -cellsfunction, påvisades hos icke-diabetiska SLE-patienter, utan att någon relation till pågående eller nylig kortisonterapi [162]. Vidare har det påvisats en ökad insulinresistens, mätt med HOMA, hos SLE patienter jämfört med friska kontroller [163].

Sambandet mellan insulinresistens och systemisk inflammation

En korrelation mellan insulinresistens och inflammation har påvisats i upprepade studier, både vid reumatisk sjukdom [155, 156] och i populationsbaserade studier. I the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS), en populationsbaserad, epidemiologisk, multicenter-studie med 1088 icke-diabetiker utan känd akut sjukdom, visade en korrelation mellan CRP och insulinkänslighet både vid normal och nedsatt glukostolerans [164]. Senare har man i samma studie visat en signifikant relation mellan CRP, fibrinogen och PAI-1 till utvecklingen av diabetes typ 2. Associationen mellan PAI-1 och diabetesincidens var oberoende av andra kända riskfaktorer för utveckling av diabetes [165]. I en fall-kontroll studie baserad på

kohorten i the Women's health study visades att nivåer av CRP och IL-6 predikterade utveckling av typ 2-diabetes [166].

Det finns flera tänkbara teoretiska orsaker till sambandet mellan inflammation och insulinresistens. Produktionen av cytokiner och adipokiner i fettväv och adipocyter i andra lokaler kan bidra till den låggradiga inflammation som ses vid obesitas. Sambandet mellan CRP och proinflammatoriska cytokiner och insulinresistens skulle kunna vara en association orsakad av mängden fettväv. Oxidativ stress vid övernutrition och hyperglykemi, med glykosylering och lipoxidering kan leda till ett inflammatoriskt tillstånd i sig. Vid inflammatorisk sjukdom är dock inte regelmässigt fetma en prominent faktor och i IRAS kvarstod associationen mellan inflammatoriska variabler och diabetesincidens också när man kontrollerade för BMI. TNF inducerar bildningen av IL-6 och båda cytokinerna hämmar lipoproteinlipas och stimulerar lipolys. TNF stimulerar också till fosforylering av insulinreceptorn, vilket leder till en hämmad funktion. Tänkbart är också att detta interfererar med insulinets anti-inflammatoriska effekt och rubbar homeostasen [167, 168]. Flera studier har visat att TNF-hämmare minskar insulinresistensen vid RA [161, 169, 170].

Betydelse av diabetes och prediabetes för kardiovaskulär sjukdom vid reumatiska sjukdomar

De flesta studier av kardiovaskulär komorbiditet vid reumatisk sjukdom har visat att traditionella riskfaktorer inte kan förklara den ökade incidensen.

Wållberg-Jonsson visade att diabetes mellitus, inte påverkade risk för död eller första kardiovaskulärt event i en kohort med RA [76]. Motsvarande utfall ses också i andra studier [62, 77, 78]. En försämrad överlevnad efter akut hjärtinfarkt respektive stroke vid RA har beskrivits, men förekomst av diabetes bidrog inte till den ökade mortaliteten [171, 172]. I QUEST-RA studien framkom diabetes som en oberoende riskfaktor i multivariat analys, dock endast för stroke och endast i länder med låg prevalens kardiovaskulär sjuklighet [81].

I "the Toronto Risk Factor Study" sågs en ökad frekvens av diabetes hos SLE-patienter, men den förklarade inte den ökade risken för CVD [149]. Inte heller i en annan studie, där diabetes tagits med i riskfaktoranalysen har visat att diabetes bidrar till riskökningen [173].

Diabetesprevalensen i gruppen med SLE och CVD skilde sig inte signifikant från prevalensen i gruppen med SLE utan CVD i studien från Stockholm [70] och motsvarande resultat ses i en nederländsk studie [65]. Bessant konkluderade att Framingham riskfaktorer bidrog till överrisken för SLE-patienter <40 år, men diabetes studerades inte specifikt [174].

I en liten israelisk fall-kontrollstudie med patienter med PsoA sågs en korrelation mellan förekomst av diabetes mellitus (och andra konventionella kardiovaskulära riskfaktorer) och intima-media-tjocklek [154]. I en kanadensisk prospektiv studie följdes en klinikbaserad kohort bestående av 648 patienter med PsoA i genomsnitt 8,3 år. Sjukdomsaktivitet och komorbiditet registrerades och i cox-regression sågs en signifikant korrelation mellan diabetes och hypertoni respektive diabetes och första kardiovaskulära eventet. Ingen kontrollgrupp fanns i denna studie [175].

Vid RA har en studie visat en minskad diabetesincidens vid hydroxiklorokinmedicinering över 4 år [176]. En ökad insulinsekretion och perifer insulinkänslighet antas vara bakgrunden. Vid SLE sågs en lägre frekvens klorokinmedicinering i gruppen som haft CVD, men skillnaden var inte signifikant (Bessant et al., 2006).

Den eventuella betydelsen av hyperinsulinemi eller nedsatt glukostolerans för kardiovaskulär sjukdom vid SLE och RA är ofullständigt utredd. I en studie med patienter med RA påvisades en signifikant korrelation mellan insulinresistens och subklinisk ateroskleros konstaterad med mätning av intima-media-tjocklek i karotisartär [159]. Man såg också en signifikant korrelation mellan insulinresistens och DAS28 respektive insulinresistens och kortison-dos. I multivariat linjär regressions analys framkom insulinresistens som den starkaste prediktorn för ateroskleros. I en studie där SLE patienter med och utan metabola syndromet jämförts, ses en högre pulsvågs hastighet (PWV), vilket är ett tidigt mått på ateroskleros, hos SLE patienter med det metabola syndromet jämfört med dem utan. Däremot sågs inget samband mellan HOMA index och PWV [177]. I en annan studie sågs dock en högre PWV hos SLE patienter med hyperinsulinemi, som ett indirekt mått på insulinresistens, är hos SLE patienter med normala insulinnivåer [163].

Primärprevention avseende diabetes vid annan inflammatorisk sjukdom eller kronisk njursjukdom

American Heart Association noterar att traditionella riskfaktorer är frekvent förekommande vid kronisk njursjukdom, men att betydelsen av de enskilda faktorerna är okänd. Interventionsstudier avseende förebyggande av diabetes saknas, men man föreslår att individer med njursvikt betraktas som tillhörande en högrisk grupp vid kardiovaskulär prevention [178].

Inga studier av primärprevention specifikt avseende diabetes eller nedsatt glukostolerans vid annan inflammatorisk sjukdom har hittats.

Konklusion

Värdet av glykemisk kontroll för prevention av kardiovaskulär sjuklighet vid diabetes mellitus är inte helt utrett. Kontroll av andra riskfaktorer vid diabetesbehandling förefaller ha ett starkare samband med kardiovaskulär protektion än kontroll av hyperglykemin ensamt. Ett visst stöd finns för att prevention av diabetes kan minska risken för utveckling av kardiovaskulär sjukdom på sikt. Diabetessjukdom är dock entydigt en stark riskfaktor för kardiovaskulär sjuklighet och vid mikrovaskulära komplikationer ökar risken, vilket är påtagligt både vid nefropati och vid retinopati.

Huruvida patienter med reumatisk sjukdom har en ökad risk för diabetes är för de flesta reumatologiska diagnoser inte klarlagt. Insulinresistens och nedsatt glukostolerans är visat vid aktiv RA och SLE och kopplingen mellan inflammation och insulinresistens är tydlig, även om bakgrunden inte är helt utredd. Data avseende diabetesförekomst vid RA och SLE är inte entydiga. Vid psoriasis finns en koppling till både diabetes och insulinresistens, vilket också förefaller gälla patientgruppen med artrit/sjukdom.

- Diabetes är en stark riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom, vilket också bör beaktas vid reumatiska tillstånd.
- Inflammation är associerad med insulinresistens och nedsatt glukostolerans, vilket ytterligare kan stärka indikationen att sträva efter en god inflammationskontroll vid inflammatorisk reumatisk sjukdom.
- Vid nedsatt glukostolerans eller prediabetes kan utveckling till diabetes förhindras och kontroll av övriga konventionella riskfaktorer har stor betydelse för att reducera risken för CVD. Individer med denna rubbning bör därför identifieras.

- Individer med psoriasis och individer med fetma/bukfetma har en öVERRISK för diabetes och prediabetes.
- Prevention av diabetes baseras i första hand på påverkbara livsstilsfaktorer – fysisk aktivitet, kontroll av övervikt, kostråd – åtgärder som överensstämmer väl med omhändertagandet av patienter med reumatisk sjukdom.
- Individer med reumatisk sjukdom och samtidigt förekommande diabetes ska kontrolleras i enlighet med nationella riktlinjer för diabetesvård.

Kardiovaskulär primärprevention vid inflammatorisk reumatisk sjukdom -

ÖVERVIKT OCH BUKFETMA

Carl Turesson

Definitioner

Body mass index (BMI): vikt (kg)/längd(m)²

Midjemått: Cirkumferens i höjd mitt mellan nedersta revbenet och höftbenskammen [179]

Stussmått: Cirkumferens i höjd med trokanter major [179]

Midje-stusskvot (Waist-hip ratio): Kvot mellan midja och stuss

Övervikt (WHO): BMI >25 kg/m²

Fetma (WHO): BMI >30 kg/m²

Bukfetma (WHO): Midje-stuss kvot > 0.90 för män, >0.85 för kvinnor [180]

Bukfetma (IDF): Midjemått > 94 cm för män, > 80 cm för kvinnor [181]

Koppling till kardiovaskulär sjukdom

Övervikt har föreslagits vara en riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom. I en stor fall-kontrollstudie var högt body mass index (BMI) en prediktor för hjärtinfarkt vid univariat analys [182]. Den signifikanta effekten för risken för hjärtinfarkt bortföll dock efter justering för traditionella riskfaktorer och midje-stusskvot (waist-hip ratio; WHR). Däremot var ökat WHR en oberoende riskfaktor för hjärtinfarkt (odds ratio för högsta vs lägsta kvintilen 2.52; 95 % konfidensintervall (95 % KI) 2.31-2.74; justerat för ålder, kön, hemregion och rökning) [182]. I en aktuell svensk studie ökade WHR risken för kardiovaskulär sjukdom hos kvinnor oberoende av BMI, men hos män endast vid normalvikt [183]. Detta passar med teorier om att just bukfetma har särskild betydelse för kardiovaskulär sjukdom, och att även om bukfetma är mindre vanligt hos kvinnor så har det större klinisk betydelse när det förekommer.

Evidens för kardiovaskulär primärprevention genom behandling av övervikt och bukfetma

Ett flertal studier visar att interventioner som syftar till vikttnedgång ger en förbättrad kardiovaskulär riskprofil, men effekten på totalmortalitet är alltså osäker [184]. Det saknas studier av intervention syftande till vikttnedgång och reducerad bukfetma för att minska risken för kardiovaskulär sjukdom hos patienter med reumatiska sjukdomar.

Förekomst av övervikt och bukfetma vid reumatisk sjukdom

Vikttnedgång och förlust av total kroppscellmassa hos patienter med RA har associerats med högaktiv inflammation, inklusive direkta effekter av TNF [185]. Av särskilt intresse i sammanhanget är att man vid DXA-mätning hos RA patienter i första hand observerat en förlust av "lean body mass" och i samband med detta en omfördelning av fett med ökad abdominell fetma [186]. Dessa omfördelningar är vanligast och mest uttalade hos äldre, normalviktiga kvinnor [187]. Liknande fynd har gjorts hos i svenska studier av patienter med etablerad RA med mestadels låg till måttlig sjukdomsaktivitet [188] och även vid tidig RA [189].

Det finns motstridiga uppgifter om förekomst av övervikt och bukfetma hos RA patienter jämfört med befolkningen i allmänhet. Detta kan variera i olika populationer och även förändras över tiden till följd av ändrade kost- och motionsvanor och ändrad behandling vid RA. I en färsk studie från Australien fann man högre BMI och midjemått hos patienter med RA jämfört med ålders- och könsmatchade kontroller [190]. I de svenska studierna av kroppssammansättning har man påvisat högre BMI hos kvinnor, men inte män, med tidig RA jämfört med kontroller [189] och bukfetma enligt IDFs definition hos hela 76 % av RA patienter [188].

En studie av konsekutiva öppenvårdspatienter förekom övervikt och bukfetma i lika hög utsträckning hos patienter med SLE som hos patienter med RA [191]. Till skillnad mot fynden hos RA patienter har man vid SLE observerat att förhöjd sjukdomsaktivitet är associerat med en ökning av BMI och totalt kroppsfettinnehåll [192]. Det är dock svårt att säkert skilja ut effekten av sjukdomsaktivitet från kortisoneffekt.

Betydelse av övervikt och bukfetma för kardiovaskulär sjukdom vid reumatiska sjukdomar

I den amerikanska Nurses' Health Study var BMI-nivåerna likvärdiga hos kvinnor med och utan RA som drabbats av hjärtinfarkt [17]. Paradoxalt nog har man dock i den populationsbaserade studien från Olmsted County påvisat en ökad risk för kardiovaskulär död hos patienter med RA med lågt BMI ($<20 \text{ kg/m}^2$) vid debut, medan det inte fanns någon riskökning för patienter med högt BMI ($>30 \text{ kg/m}^2$) [193]. Förändring till lågt BMI hos från början normalviktiga RA patienter var också associerat med en ökad risk för kardiovaskulär död (hazard ratio 2.09; 95 % KI: 1.50-2.92). I del Rincon och medarbetares studie från San Antonio, Texas, hade patienter med RA och påvisat plack i karotis i genomsnitt något lägre BMI än andra RA patienter (28.4 vs 29.2 kg/m^2 ; $p=0.02$) [74]. Ytterligare analyser med multivariat justering för andra riskfaktorer har bekräftat att lägre BMI är associerat med ökad risk för kardiovaskulär död vid RA [77, 194].

Det saknas studier som är specifikt inriktade på betydelsen av bukfetma för risken för kardiovaskulära händelser vid reumatisk sjukdom.

Konklusioner

WHR är en bättre prediktor för kardiovaskulär sjukdom än BMI i den allmänna befolkningen. Vid RA är lågt BMI en riskfaktor för kardiovaskulär död och viktförlust samt förlust av muskelmassa är associerat med aktiv sjukdom. Denna förändring kan dock åtföljas av en ökad abdominell fetma, vars betydelse inte är säkerställd. Vid SLE ses istället hos många patienter en viktuppgång vid hög sjukdomsaktivitet.

Det finns bristfälligt underlag angående betydelsen av bukfetma hos patienter med RA och SLE och angående interventionsstudier i dessa grupper.

Övervikt och bukfetma ingår inte i SCORE-systemet för skattning av risken för kardiovaskulär död, men bukfetma finns med i Läkemedelsverkets riktlinjer bland andra riskfaktorer som påverkar indikationen för intervention.

Utifrån det aktuella kunskapsläget är det lämpligt att ta hänsyn till förekomst av bukfetma vid intervention i enlighet med Läkemedelsverkets riktlinjer – utan modifierade interventionsgränser för patienter med RA och SLE.

Kardiovaskulär primärprevention vid inflammatorisk reumatisk sjukdom -

ALKOHOLKONSUMTION

Dan Henrohn

Alkoholkonsumtion och hälsa i allmänpopulation

Alkohol har i epidemiologiska studier befunnits associerad som riskfaktor för en rad sjukdomar inklusive flera cancerformer utan någon säker nedre konsumtionsnivå, men även som potentiell protektiv faktor för kardiovaskulär sjukdom [195]. I flera studier rapporteras J-formade kurvor, där låg till måttlig daglig alkoholkonsumtion leder till lägre risk för död eller kardiovaskulär sjukdom (hjärtinfarkt/stroke) jämfört med avhållsamhet från alkohol, och där ett högt intag av alkohol leder till ökad risk för såväl död som insjuknande i kardiovaskulär sjukdom [196-198]. I långtidsuppföljningen av en randomiserad kontrollerad interventionsstudie där interventionen bestod av rådgivning till män med hög alkoholkonsumtion noterade man en signifikant minskning i alkoholrelaterad död, medan ingen skillnad återfanns mellan grupperna för död i kranskärslsjukdom, cancer eller total död [199].

Slutsatsen att alkohol i låg till måttlig mängd har en skyddande effekt mot insjuknande i kranskärslsjukdom har ifrågasatts mot bakgrund av de metodproblem som, av kritikerna, uppfattas vara inbyggda i dessa epidemiologiska studier. Två huvudsakliga metodproblem har lyfts fram som kan bidra till att alkohol kan uppfattas ha en skyddande effekt; det ena är tendensen i gruppen av individer som dricker "hälsosamma" mängder alkohol att upprätthålla ett i övrigt hälsosamt levnadsmönster [200-203] och det andra är hypotesen om att dessa studier omfattas av ett systemfel på grund av felklassificering av de individer som i studierna anger avhållsamhet från alkohol, så kallade "abstainers" [204]. I denna grupp återfinns nämligen individer som slutat att dricka alkohol eller som minskat sitt alkoholintag och dricker alkohol mycket sällan på grund av tidigare alkoholism eller på grund av stigande ålder, med allt sämre hälsa och svaghet i kombination med ökad medicinering. Om dessa individer inkluderas och klassificeras som "abstainers" i en epidemiologisk studie så är det inte avhållsamheten från alkohol som, jämfört med individer som dricker måttliga mängder alkohol, "ökar" risken för kranskärslsjukdom utan mer sannolikt deras eftersatta hälsa som är förklaringen. Denna hypotes har studerats i en metaanalys, i vilken man exkluderade studier där denna felklassificering ansågs föreligga, och då kunde ingen skillnad i total dödlighet eller död i kranskärslsjukdom påvisas mellan individer som ej dricker alkohol och individer som dricker lätt till måttlig mängd alkohol [205].

Den kunskap vi idag har om alkoholens effekter på kardiovaskulär sjukdom bygger på observationsstudier, och det saknas randomiserade interventionsstudier som visar att alkohol kan påverka risken för morbiditet eller mortalitet i någon kardiovaskulär sjukdom. I en av slutsatserna i det vetenskapliga underlaget för Socialstyrelsens nationella riktlinjer för hjärtsjukvård skriver man att det saknas vetenskapligt stöd för att råda icke-alkoholnyttjande friska patienter att börja dricka måttligt med alkohol i syfte att förebygga hjärtkärlsjukdom [206].

Immunsystemets roll och den inflammatoriska processens betydelse för patogenesen till ateroskleros och bildandet av aterosklerotiska plaque har uppmärksammats [207, 208]. Utav inflammationsmarkörerna är CRP den substans som är mest välstuderad som markör för systemisk subklinisk inflammation, och förhöjda nivåer av CRP har visats vara en oberoende prediktor för framtida kranskärslsjukdom hos initialt friska män och kvinnor [209-211]. Alkohols effekter på biokemiska markörer för endotelfunktion och potentiella aterosklerotiska mekanismer har studerats [212]. Bland individer med låg till måttlig alkoholkonsumtion har man i observationsstudier påvisat en association till lägre CRP-nivåer jmf med hög eller ingen till mycket låg alkoholkonsumtion [213-215]. I en kohort studie där man följde äldre individer utan någon initial kranskärslsjukdom över en period om mer än 5 år i medel, så fann man att låg till måttlig alkoholkonsumtion var associerad till signifikant lägre incidens av kardiell händelse (kranskärslsjukdom och hjärtsvikt) och längre överlevnad i jämförelse med dem som aldrig eller mycket sällan drack alkohol [216]. Den kardioprotektiva effekten av alkohol var emellertid ej medierad via IL-6 eller CRP, däremot noterades att associationen var störst bland dem som hade de högsta nivåerna av IL-6 medan de med låga nivåer av IL-6 ej hade någon riskreduktion i total dödlighet eller för insjuknande i kranskärslsjukdom vid låg till måttlig alkoholkonsumtion.

Alkoholkonsumtion och hälsa vid reumatisk sjukdom

Liksom för allmän population saknas för patienter med reumatisk sjukdom randomiserade studier som visar på risken att insjukna eller dö i kardiovaskulär sjukdom till följd av alkoholkonsumtion.

En rad epidemiologiska studier har däremot ägnats åt att studera sambandet mellan alkoholkonsumtion och risken att insjukna i reumatoid artrit (RA) eller systemisk lupus erythematosus (SLE). Det finns flera epidemiologiska studier som visar att det råder en invers association mellan alkoholkonsumtion och RA samt SLE, vilket antyder att alkohol kan skydda mot insjuknande i RA [217-221] eller SLE [181-183]. För såväl RA som SLE finns det dock epidemiologiska studier som ej funnit någon association mellan alkoholkonsumtion och risken att insjukna i RA [184, 185] eller SLE [186-188]. SLE-patienters alkoholkonsumtion före insjuknandet i SLE och efter insjuknandet eller erhållen SLE-diagnos har studerats i en fall-kontroll studie, i vilken man fann att patienter i högre utsträckning slutade att dricka alkohol före och efter diagnos [222]. I denna studie framkom en invers association mellan aktuell alkoholkonsumtion och SLE, medan alkoholkonsumtion före SLE diagnos ej var associerad med risk för SLE. Associationen mellan alkoholkonsumtion och risken att insjukna i SLE har föreslagits vara ett resultat av en form av protopatisk bias, dvs. en förväxling av orsak och verkan, där det är sjukdomen som av olika orsaker får patienten att minska sin exponering för alkohol, vilket kan leda till en felaktig uppfattning om en negativ association mellan alkoholkonsumtion och SLE [222].

För patienter med reumatisk sjukdom som står på behandling med metotrexat kompliceras eventuell alkoholkonsumtionen av ökad risk för levertoxicitet [189, 190]. I en metaanalys framkommer att patienter, med RA eller psoriasis artrit, som behandlades med metotrexat och som konsumerade 100 gram alkohol eller mer per vecka hade större risk för avancerade förändringar vid leverbiopsi och med större risk för histologisk progression [223]. I FASS anges att metotrexatbehandling är kontraindicerat vid alkoholism eller känd alkoholrelaterad leversjukdom [224].

Konklusion

Eftersom det ej finns särskilda observationsstudier eller randomiserade studier, för patienter med reumatisk sjukdom, som visar på risken att insjukna eller dö i kardiovaskulär sjukdom till följd av alkoholkonsumtion, är det tillrådligt att följa de rekommendationer som råder för allmän population. I enlighet med slutsatserna från Socialstyrelsens nationella riktlinjer för hjärtsjukvård, bör framhållas att hög alkoholkonsumtion ökar risken för insjuknande och död i hjärtsjukdom samt total död, och att det saknas stöd för att råda icke alkoholnyttjande hjärtkärlfriska patienter att börja dricka måttligt med alkohol i syfte att förebygga hjärtkärlsjukdom. Beakta risken för levertoxicitet vid behandling med metotrexat och alkoholkonsumtion. Metotrexatbehandling är kontraindicerat vid alkoholism eller alkoholrelaterad leversjukdom.

Kardiovaskulär primärprevention vid inflammatorisk reumatisk sjukdom –

LÅG FYSISK AKTIVITET

Marika Kvarnström

Definition

Aktivitet definieras som kontraktion av muskulatur som ökar energiförbrukningen ovan den basala som i vila.

Primärprevention avseende låg fysisk aktivitet i normalpopulationen

Kunskapsläget baseras på epidemiologiska studier. Fysisk aktivitet har en skyddande effekt på risken för kardiovaskulär sjukdom [128, 225] och inverst samband råder mellan grad av fysisk aktivitet och incidens [193-196]. I INTERHEART-studien [197] med data från 15 000 patienter med hjärtinfarkt och lika många kontroller från 52 länder i hela världen kunde över 90 % av den kardiovaskulär morbiditeten förklaras av faktorer varav en var låg fysisk aktivitet. De viktigaste övriga var rökning, lipider, hypertoni, diabetes, bukfetma och psykosocial stress. Fysisk aktivitet har direkt effekt, men även positiv indirekt effekt, genom att påverka övriga traditionella riskfaktorer. Fysisk aktivitet förebygger övervikt och fetma genom att öka kaloribehovet genom ökad energiomsättning under aktivitet och genom ökad basalmetabolism, minskad insulinresistens, sjunkande blodtryck och förbättrad lipidprofil, där triglycerider sjunker och HDL stiger. Gynnsamma effekter har noterats på koagulation, blodets viskositet, fibrinolys, koronarblodflöde och endotelfunktion. Randomiserade kontrollerade studier av motion utan samtidiga confounders i form av samtidig annan livsstilspåverkan kunde ej hittas vid sökning i databasen Pub Med.

Skiljer sig den fysiska aktivitetsnivån vid reumatisk sjukdom jämfört med normalpopulationen

Prevalensen av låg fysisk aktivitet är betydligt högre hos människor med reumatoid artrit [226]. Låg fysisk aktivitet vid reumatoid artrit är associerat med kvinnligt kön, hög ålder, socioekonomiskt status, fetma, sjukdomsaktivitet, grad av smärta och trötthet [199].

Finns ett samband mellan låg fysisk aktivitet och systemisk inflammation?

Motstridiga resultat i flera mindre studier.

Finns evidens för att riskfaktorn bidrar till den ökade risken för kardiovaskulär sjukdom vid reumatisk sjukdom?

Evidens finns för att låg fysisk aktivitet bidrar till kardiovaskulär sjukdom i normalbefolkningen, även då korrektion gjorts för confounders i form av övriga livsstilsfaktorer.

Evidens finns för att låg fysisk aktivitet har hög prevalens inom gruppen reumatoid artrit. Enstaka studier finns där fysisk aktivitet påverkar olika riskfaktorer positivt [227].

Konklusion

Fysisk aktivitet kan utövas av personer med reumatisk sjukdom utan risk för ökad aktivitet i grundsjukdomen [228]. Rekommendationer angående fysisk aktivitet [228-233] bör gälla människor med reumatiska sjukdomar så väl som normalbefolkningen:

- Fysisk aktivitet 30 minuter dagligen av måttlig intensitet, vilket motsvarar rask promenad.
- Om övervikt och/eller bukfetma bör detta ökas till 60 minuter dagligen.
- Motion 20-40 minuter 3-5 gånger i veckan av en intensitet motsvarande minst 60 % av maximal kapacitet, vilket innebär att man blir varm, svettig och andhämtningen ökar. Aerobisk träning-konditionsträning rekommenderas.
- Om möjlighet finns rekommenderas även muskulär motståndsträning 2-3 gånger per vecka.

Kardiovaskulär primärprevention vid inflammatorisk reumatisk sjukdom -

PSYKOSOCIAL STRESS

John Svensson

Psykosocial stress och hälsa i allmänpopulation

Psykosocial stress, såsom stress i arbetet eller familjesituationen, depression och sömnlöshet, nattarbete/skiftarbete, låg social rang, social isolering och brist på socialt stöd, är etablerade riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom [128]. Från början identifierades låg socioekonomisk status som riskfaktor och frågan restes om de angivna stressfaktorerna i själva verket är sekundära. Betydelsen av arbetsrelaterad stress har visats hos män, medan stress i relationen befunnits mer framträdande hos kvinnor [209, 210]. Tidigare betonades personlighetstyper och den s.k. typ A-personen, som beskrivs som hetlevrad och ambitiös, ansågs löpa ökad risk för hjärtinfarkt. Särskilt ilska och fientlighet ansågs predisponera. Den direkta effekten av stressen på organismen är svår att särskilja från dem sekundära till förändrade levnadsvanor. Stressade personer röker och dricker mer och motionerar mindre. Sömnstörning bidrar till ökad psykiatrisk sjuklighet och hjärt-kärlsjuklighet med bl.a. ökad diabetestendens, dyslipidemi, höjt blodtryck och t.o.m. ökad mortalitet.

2004 kom INTERHEART-studien, en stor retrospektiv multicenterstudie innefattande ca 12 000 patienter och lika många kontroller, i 262 centra i alla världsdelar [211]. Man fann en ökning av hjärtinfarktsförekomsten hos dem drabbade av stress, definierad som stress på arbetet eller hemma, ekonomiskt eller beträffande allvarliga livshändelser, med odds ratio mellan 1,32 och 2,17 beroende på vilken stressfaktor som avsågs, med störst risk för permanent allmän stress, d.v.s. såväl i arbetet som hemma. Alla typer gav ökad risk i alla befolkningsgrupper. Känsla av kontroll minskar risken för hjärtinfarkt. I hela INTERHEART, där olika livsstilsfaktorer jämförs, är psykosocial stress en ungefär lika stark riskfaktor som diabetes, bukfetma, rökning och dyslipidemi.

Det finns få randomiserade prövningar och interventionsstudier inom området, men desto fler observations- och fall-kontroll-studier. The Cochrane Collaboration slår fast att det är oklart huruvida stresshantering och andra former av psykosocial intervention hos patienter med hjärtsjukdom minskar infarktinsjuknanden, ångest eller depressioner, men inslag av sådana aktiviteter i rehabiliteringsprogram kan hjälpa mot ångest och depression [234]. Psykosocial intervention mot rökning har visat effekt om den sker under tillräcklig tid [213, 214].

Psykosocial stress och hälsa vid reumatisk sjukdom

Det finns en del vetenskap till grund för uppfattningen att psykosocial stress kan bidra till uppkomsten och påverka förloppet av reumatoid artrit och andra inflammatoriska reumatiska sjukdomar [215, 216]. I retrospektiva studier har upp till 80 % av patienterna angivit hög emotionell stress före insjuknande [235]. Det finns också ett antal interventionsstudier här, men ingen med effektmåttet kardiovaskulär sjuklighet till följd av psykosocial stress vid reumatisk sjukdom [236]. Det rör sig om få och små studier med tveksam effekt på den reumatiska sjukdomen.

Konklusion

Psykosocial stress är en riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom där det finns belägg för att den är jämförbar med övriga livsstilsfaktorer, men där underlaget är behäftat med uttryck för dels trender, dels svårigheter att undvika sammanblandning med andra livsstilsfaktorer .

Riskfaktorns påverkan direkt biologiskt, via sekundära livstilsförändringar eller via den reumatiska grundsjukdomens aktivitet och förlopp är svår att överblicka. Tillräckliga interventionsstudier på området saknas.

REFERENSER

1. van Dam, R.M., et al., *Combined impact of lifestyle factors on mortality: prospective cohort study in US women*. BMJ, 2008. **337**: p. a1440.
2. Stampfer, M.J., et al., *Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle*. N Engl J Med, 2000. **343**(1): p. 16-22.
3. Goodson, N.J., et al., *Traditional cardiovascular risk factors measured prior to the onset of inflammatory polyarthritis*. Rheumatology (Oxford), 2004. **43**(6): p. 731-6.
4. Turesson, C., et al., *Association of HLA-C3 and smoking with vasculitis in patients with rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2006. **54**(9): p. 2776-83.
5. Herron, M.D., et al., *Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management*. Arch Dermatol, 2005. **141**(12): p. 1527-34.
6. Costenbader, K.H., et al., *Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis*. Arthritis Rheum, 2004. **50**(3): p. 849-57.
7. Larsson, K., et al., *Early menopause, low body mass index, and smoking are independent risk factors for developing giant cell arteritis*. Ann Rheum Dis, 2006. **65**(4): p. 529-32.
8. Wolfe, F. and J.J. Rasker, *The Symptom Intensity Scale, fibromyalgia, and the meaning of fibromyalgia-like symptoms*. J Rheumatol, 2006. **33**(11): p. 2291-9.
9. Yunus, M.B., S. Arslan, and J.C. Aldag, *Relationship between fibromyalgia features and smoking*. Scand J Rheumatol, 2002. **31**(5): p. 301-5.
10. Järnholm, B., et al., *Age, bodyweight, smoking habits and the risk of severe osteoarthritis in the hip and knee in men*. Eur J Epidemiol, 2005. **20**(6): p. 537-42.
11. Haara, M.M., et al., *Osteoarthritis of finger joints in Finns aged 30 or over: prevalence, determinants, and association with mortality*. Ann Rheum Dis, 2003. **62**(2): p. 151-8.
12. Ding, C., et al., *Smoking interacts with family history with regard to change in knee cartilage volume and cartilage defect development*. Arthritis Rheum, 2007. **56**(5): p. 1521-8.
13. Haubitz, M., et al., *Smoking habits in patients diagnosed with ANCA associated small vessel vasculitis*. Ann Rheum Dis, 2005. **64**(10): p. 1500-2.
14. Divecha, H., et al., *Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison with non-inflammatory control subjects: relevance of systemic inflammation*. Clin Sci (Lond), 2005. **109**(2): p. 171-6.
15. Waugh, E.J., et al., *Risk factors for low bone mass in healthy 40-60 year old women: a systematic review of the literature*. Osteoporos Int, 2009. **20**(1): p. 1-21.
16. Hans, D., et al., *Assessment of the 10-year probability of osteoporotic hip fracture combining clinical risk factors and heel bone ultrasound: the EPISSEM prospective cohort of 12,958 elderly women*. J Bone Miner Res, 2008. **23**(7): p. 1045-51.
17. Solomon, D.H., et al., *Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2004. **50**(11): p. 3444-9.
18. Costenbader, K.H., et al., *Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women*. Am J Med, 2006. **119**(6): p. 503 e1-9.
19. Criswell, L.A., et al., *Cigarette smoking and the risk of rheumatoid arthritis among postmenopausal women: results from the Iowa Women's Health Study*. Am J Med, 2002. **112**(6): p. 465-71.
20. Stolt, P., et al., *Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases*. Ann Rheum Dis, 2003. **62**(9): p. 835-41.

21. Gonzalez-Gay, M.A., et al., *Influence of traditional risk factors of atherosclerosis in the development of severe ischemic complications in giant cell arteritis*. Medicine (Baltimore), 2004. **83**(6): p. 342-7.
22. Ghaussy, N.O., et al., *Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol, 2003. **30**(6): p. 1215-21.
23. Gonzalez, A., et al., *Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients?* Ann Rheum Dis, 2008. **67**(1): p. 64-9.
24. Barta, Z., et al., *Health-related quality of life, smoking and carotid atherosclerosis in white British women with systemic lupus erythematosus*. Lupus, 2010. **19**(3): p. 231-8.
25. Gustafsson, J., et al., *Predictors of the first cardiovascular event in patients with systemic lupus erythematosus - a prospective cohort study*. Arthritis Res Ther, 2009. **11**(6): p. R186.
26. Ahmad, Y., et al., *Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus (SLE): the relative contribution of classic risk factors and the lupus phenotype*. Rheumatology (Oxford), 2007. **46**(6): p. 983-8.
27. Urowitz, M.B., D. Ibanez, and D.D. Gladman, *Atherosclerotic vascular events in a single large lupus cohort: prevalence and risk factors*. J Rheumatol, 2007. **34**(1): p. 70-5.
28. Toloza, S.M., et al., *Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events*. Arthritis Rheum, 2004. **50**(12): p. 3947-57.
29. Bessant, R., et al., *Prevalence of conventional and lupus-specific risk factors for cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: A case-control study*. Arthritis Rheum, 2006. **55**(6): p. 892-9.
30. Vinsonneau, U., et al., *Cardiovascular disease in patients with spondyloarthropathies*. Joint Bone Spine, 2008. **75**(1): p. 18-21.
31. Houssien, D.A., D.L. Scott, and T. Jonsson, *Smoking, rheumatoid factors, and rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 1998. **57**(3): p. 175-6.
32. Klareskog, L., et al., *A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination*. Arthritis Rheum, 2006. **54**(1): p. 38-46.
33. Lee, H.S., et al., *Interaction between smoking, the shared epitope, and anti-cyclic citrullinated peptide: a mixed picture in three large North American rheumatoid arthritis cohorts*. Arthritis Rheum, 2007. **56**(6): p. 1745-53.
34. Freemer, M.M., T.E. King, Jr., and L.A. Criswell, *Association of smoking with dsDNA autoantibody production in systemic lupus erythematosus*. Ann Rheum Dis, 2006. **65**(5): p. 581-4.
35. Fickl, H., et al., *Increased levels of autoantibodies to cardiolipin and oxidised low density lipoprotein are inversely associated with plasma vitamin C status in cigarette smokers*. Atherosclerosis, 1996. **124**(1): p. 75-81.
36. Liu, C.S., et al., *Autoantibody against oxidized low-density lipoproteins may be enhanced by cigarette smoking*. Chem Biol Interact, 2000. **127**(2): p. 125-37.
37. Glossop, J.R., P.T. Dawes, and D.L. Matthey, *Association between cigarette smoking and release of tumour necrosis factor alpha and its soluble receptors by peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis*. Rheumatology (Oxford), 2006. **45**(10): p. 1223-9.
38. Papadopoulos, N.G., et al., *Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients?* Clin Exp Rheumatol, 2005. **23**(6): p. 861-6.

39. Perlstein, T.S. and R.T. Lee, *Smoking, metalloproteinases, and vascular disease*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006. **26**(2): p. 250-6.
40. Salmon, J.E. and M.J. Roman, *Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus*. *Am J Med*, 2008. **121**(10 Suppl 1): p. S3-8.
41. Rahman, P., et al., *Contribution of traditional risk factors to coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus*. *J Rheumatol*, 1999. **26**(11): p. 2363-8.
42. Chobanian, A.V., et al., *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report*. *JAMA*, 2003. **289**(19): p. 2560-72.
43. ESH-ESC, *2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension*. *J Hypertens*, 2003. **21**(6): p. 1011-53.
44. Neaton, J.D., et al., *Risk factors for death from different types of stroke. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group*. *Ann Epidemiol*, 1993. **3**(5): p. 493-9.
45. Lewington, S., et al., *Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies*. *Lancet*, 2002. **360**(9349): p. 1903-13.
46. Pahor, M., et al., *Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials*. *Lancet*, 2000. **356**(9246): p. 1949-54.
47. Psaty, B.M., et al., *Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis*. *JAMA*, 2003. **289**(19): p. 2534-44.
48. Hebert, P.R., et al., *Recent evidence on drug therapy of mild to moderate hypertension and decreased risk of coronary heart disease*. *Arch Intern Med*, 1993. **153**(5): p. 578-81.
49. Collins, R., et al., *Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context*. *Lancet*, 1990. **335**(8693): p. 827-38.
50. SBU, *Måttligt förhöjt blodtryck, volym 1. En systematisk litteraturöversikt*. 2004, Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU): Stockholm.
51. Panoulas, V.F., et al., *Hypertension in rheumatoid arthritis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2008. **47**(9): p. 1286-98.
52. Turner, L.W. and J. Lansbury, *Low diastolic pressure as a clinical feature of rheumatoid arthritis and its possible etiologic significance*. *Am J Med Sci*, 1954. **227**(5): p. 503-8.
53. Wolfe, F., B. Freundlich, and W.L. Straus, *Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis*. *J Rheumatol*, 2003. **30**(1): p. 36-40.
54. Singh, G., et al., *Consequences of increased systolic blood pressure in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis*. *J Rheumatol*, 2003. **30**(4): p. 714-9.
55. Warrington, K.J., et al., *Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study*. *Arthritis Res Ther*, 2005. **7**(5): p. R984-91.
56. Del Rincon, I., et al., *Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects*. *Arthritis Rheum*, 2003. **48**(7): p. 1833-40.
57. Solomon, D.H., et al., *Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis*. *Circulation*, 2003. **107**(9): p. 1303-7.

58. Alkaabi, J.K., et al., *Rheumatoid arthritis and macrovascular disease*. Rheumatology (Oxford), 2003. **42**(2): p. 292-7.
59. Chung, C.P., et al., *Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors*. Arthritis Rheum, 2005. **52**(10): p. 3045-53.
60. Han, C., et al., *Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis*. J Rheumatol, 2006. **33**(11): p. 2167-72.
61. McEntegart, A., et al., *Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis*. Rheumatology (Oxford), 2001. **40**(6): p. 640-4.
62. del Rincon, I.D., et al., *High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(12): p. 2737-45.
63. Panoulas, V.F., et al., *Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis*. Rheumatology (Oxford), 2007. **46**(9): p. 1477-82.
64. Södergren, A., et al., *Significant increase of intima media thickness in only 18 months among patients with newly diagnosed RA (Abstr.)*. Arthritis Rheum, 2007. **56**(S416).
65. de Leeuw, K., et al., *Traditional and non-traditional risk factors contribute to the development of accelerated atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus*. Lupus, 2006. **15**(10): p. 675-82.
66. Bruce, I.N., D.D. Gladman, and M.B. Urowitz, *Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus*. Rheum Dis Clin North Am, 2000. **26**(2): p. 257-78.
67. Petri, M., et al., *Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus*. Am J Med, 1992. **93**(5): p. 513-9.
68. Urowitz, M.B., et al., *Clinical manifestations and coronary artery disease risk factors at diagnosis of systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort*. Lupus, 2007. **16**(9): p. 731-5.
69. Urowitz, M.B., et al., *Modification of hypertension and hypercholesterolaemia in patients with systemic lupus erythematosus: a quality improvement study*. Ann Rheum Dis, 2006. **65**(1): p. 115-7.
70. Svenungsson, E., et al., *Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus*. Circulation, 2001. **104**(16): p. 1887-93.
71. Roman, M.J., et al., *Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases*. Hypertension, 2005. **46**(1): p. 194-9.
72. Sesso, H.D., et al., *C-reactive protein and the risk of developing hypertension*. JAMA, 2003. **290**(22): p. 2945-51.
73. Dessein, P.H., et al., *Influence of nonclassical cardiovascular risk factors on the accuracy of predicting subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis*. J Rheumatol, 2007. **34**(5): p. 943-51.
74. del Rincon, I., et al., *Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis*. Arthritis Rheum, 2005. **52**(11): p. 3413-23.
75. Wållberg-Jonsson, S., et al., *Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset*. J Rheumatol, 1999. **26**(12): p. 2562-71.
76. Wållberg-Jonsson, S., M.L. Öhman, and S. Rantapää-Dahlqvist, *Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden*. J Rheumatol, 1997. **24**(3): p. 445-51.

77. Maradit-Kremers, H., et al., *Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study*. Arthritis Rheum, 2005. **52**(3): p. 722-32.
78. Assous, N., et al., *Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: single-center hospital-based cohort study in France*. Joint Bone Spine, 2007. **74**(1): p. 66-72.
79. Roman, M.J., et al., *Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis*. Ann Intern Med, 2006. **144**(4): p. 249-56.
80. van Halm, V.P., et al., *Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study*. Arthritis Res Ther, 2006. **8**(5): p. R151.
81. Naranjo, A., et al., *Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study*. Arthritis Res Ther, 2008. **10**(2): p. R30.
82. Nadareishvili, Z., et al., *Cardiovascular, rheumatologic, and pharmacologic predictors of stroke in patients with rheumatoid arthritis: a nested, case-control study*. Arthritis Rheum, 2008. **59**(8): p. 1090-6.
83. Selzer, F., et al., *Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 2004. **50**(1): p. 151-9.
84. Manzi, S., et al., *Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 1999. **42**(1): p. 51-60.
85. Herrera, J., et al., *Mycophenolate mofetil treatment improves hypertension in patients with psoriasis and rheumatoid arthritis*. J Am Soc Nephrol, 2006. **17**(12 Suppl 3): p. S218-25.
86. Dillon, J.J., *The quantitative relationship between treated blood pressure and progression of diabetic renal disease*. Am J Kidney Dis, 1993. **22**(6): p. 798-802.
87. Walker, W.G., *Hypertension-related renal injury: a major contributor to end-stage renal disease*. Am J Kidney Dis, 1993. **22**(1): p. 164-73.
88. Södergren, A., *Epidemiological and pathogenic aspects on cardiovascular disease in rheumatoid arthritis*, Medical dissertation, in Medicinsk fakultet, Folkhälsa och klinisk medicin, Reumatologi. 2008, Umeå universitet: Umeå.
89. Hippisley-Cox, J., et al., *Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2*. BMJ, 2008. **336**(7659): p. 1475-82.
90. Dekkers, J.C., et al., *Elevated sympathetic nervous system activity in patients with recently diagnosed rheumatoid arthritis with active disease*. Clin Exp Rheumatol, 2004. **22**(1): p. 63-70.
91. *WHO cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease with clofibrate to lower serum cholesterol: final mortality follow-up. Report of the Committee of Principal Investigators*. Lancet, 1984. **2**(8403): p. 600-4.
92. Baigent, C., et al., *Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins*. Lancet, 2005. **366**(9493): p. 1267-78.
93. Hahn, B.H., et al., *Altered lipoprotein metabolism in chronic inflammatory states: proinflammatory high-density lipoprotein and accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis*. Arthritis Res Ther, 2008. **10**(4): p. 213.
94. van Halm, V.P., et al., *Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2007. **66**(2): p. 184-8.
95. Yoo, W.H., *Dyslipoproteinemia in patients with active rheumatoid arthritis: effects of disease activity, sex, and menopausal status on lipid profiles*. J Rheumatol, 2004. **31**(9): p. 1746-53.

96. Georgiadis, A.N., et al., *Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment--a prospective, controlled study*. Arthritis Res Ther, 2006. **8**(3): p. R82.
97. Tam, L.S., et al., *Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls--the role of inflammation*. Rheumatology (Oxford), 2008. **47**(5): p. 718-23.
98. Gottlieb, A.B. and F. Dann, *Comorbidities in patients with psoriasis*. Am J Med, 2009. **122**(12): p. 1150 e1-9.
99. Borba, E.F. and E. Bonfa, *Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies*. Lupus, 1997. **6**(6): p. 533-9.
100. Svenungsson, E., et al., *Elevated triglycerides and low levels of high-density lipoprotein as markers of disease activity in association with up-regulation of the tumor necrosis factor alpha/tumor necrosis factor receptor system in systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 2003. **48**(9): p. 2533-40.
101. Petri, M., et al., *Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis*. Am J Med, 1994. **96**(3): p. 254-9.
102. Hafström, I., et al., *Effects of low-dose prednisolone on endothelial function, atherosclerosis, and traditional risk factors for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis--a randomized study*. J Rheumatol, 2007. **34**(9): p. 1810-6.
103. Borba, E.F. and E. Bonfa, *Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy*. J Rheumatol, 2001. **28**(4): p. 780-5.
104. Munro, R., et al., *Effect of disease modifying agents on the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 1997. **56**(6): p. 374-7.
105. Sachet, J.C., et al., *Chloroquine increases low-density lipoprotein removal from plasma in systemic lupus patients*. Lupus, 2007. **16**(4): p. 273-8.
106. Seriola, B., et al., *Effects of anti-TNF-alpha treatment on lipid profile in patients with active rheumatoid arthritis*. Ann N Y Acad Sci, 2006. **1069**: p. 414-9.
107. Peters, M.J., et al., *Changes in lipid profile during infliximab and corticosteroid treatment in rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2007. **66**(7): p. 958-61.
108. Rantapää-Dahlqvist, S., et al., *Conversion towards an atherogenic lipid profile in rheumatoid arthritis patients during long-term infliximab therapy*. Scand J Rheumatol, 2006. **35**(2): p. 107-11.
109. Appel, G.B., et al., *The hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. Relation to plasma albumin concentration, oncotic pressure, and viscosity*. N Engl J Med, 1985. **312**(24): p. 1544-8.
110. Wållberg-Jonsson, S., M. Öhman, and S. Rantapää-Dahlqvist, *Which factors are related to the presence of atherosclerosis in rheumatoid arthritis?* Scand J Rheumatol, 2004. **33**(6): p. 373-9.
111. Colhoun, H., *After FIELD: should fibrates be used to prevent cardiovascular disease in diabetes?* Lancet, 2005. **366**(9500): p. 1829-31.
112. McCarey, D.W., et al., *Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial*. Lancet, 2004. **363**(9426): p. 2015-21.
113. Tikiz, C., et al., *Effects of Angiotensin-converting enzyme inhibition and statin treatment on inflammatory markers and endothelial functions in patients with longterm rheumatoid arthritis*. J Rheumatol, 2005. **32**(11): p. 2095-101.

114. Mäki-Petäjä, K.M., et al., *Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis*. J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(9): p. 852-8.
115. Elkan, A.C., et al., *Gluten-free vegan diet induces decreased LDL and oxidized LDL levels and raised atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine in patients with rheumatoid arthritis: a randomized study*. Arthritis Res Ther, 2008. **10**(2): p. R34.
116. Svenson, K.L., et al., *Serum lipoprotein in active rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory arthritides. II. Effects of anti-inflammatory and disease-modifying drug treatment*. Arch Intern Med, 1987. **147**(11): p. 1917-20.
117. Rantapää-Dahlqvist, S., S. Wållberg-Jonsson, and G. Dahlen, *Lipoprotein (a), lipids, and lipoproteins in patients with rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 1991. **50**(6): p. 366-8.
118. Park, Y.B., et al., *Effects of antirheumatic therapy on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study*. Am J Med, 2002. **113**(3): p. 188-93.
119. Boers, M., et al., *Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2003. **62**(9): p. 842-5.
120. Choi, H.K. and J.D. Seeger, *Lipid profiles among US elderly with untreated rheumatoid arthritis--the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. J Rheumatol, 2005. **32**(12): p. 2311-6.
121. Rantapää-Dahlqvist, S., et al., *Echocardiographic findings, lipids and lipoprotein(a) in patients with systemic lupus erythematosus*. Clin Rheumatol, 1997. **16**(2): p. p140-8.
122. Formiga, F., et al., *Lipid and lipoprotein levels in premenopausal systemic lupus erythematosus patients*. Lupus, 2001. **10**(5): p. 359-63.
123. Asanuma, Y., et al., *Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus*. N Engl J Med, 2003. **349**(25): p. 2407-15.
124. Von Feldt, J.M., et al., *Homocysteine levels and disease duration independently correlate with coronary artery calcification in patients with systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 2006. **54**(7): p. 2220-7.
125. Sarkissian, T., et al., *The complex nature of the interaction between disease activity and therapy on the lipid profile in patients with pediatric systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 2006. **54**(4): p. 1283-90.
126. Ridderstråle, M. and L. Groop, *Genetic dissection of type 2 diabetes*. Mol Cell Endocrinol, 2009. **297**(1-2): p. 10-7.
127. American Diabetes Association, *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care, 2008. **31 Suppl 1**: p. S55-60.
128. Läkemedelsverket, *Förebyggande av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom*. 2006. **3**(17).
129. Ford, E.S., G. Zhao, and C. Li, *Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence*. J Am Coll Cardiol. **55**(13): p. 1310-7.
130. Matthews, D.R., et al., *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. Diabetologia, 1985. **28**(7): p. 412-9.
131. Katz, A., et al., *Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(7): p. 2402-10.
132. Eliasson, M., et al., *No increase in the prevalence of known diabetes between 1986 and 1999 in subjects 25-64 years of age in northern Sweden*. Diabet Med, 2002. **19**(10): p. 874-80.

133. Hu, F.B., et al., *Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2002. **25**(7): p. 1129-34.
134. Kannel, W.B. and D.L. McGee, *Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study*. JAMA, 1979. **241**(19): p. 2035-8.
135. Nathan, D.M., et al., *Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes*. N Engl J Med, 2005. **353**(25): p. 2643-53.
136. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet, 1998. **352**(9131): p. 837-53.
137. Gerstein, H.C., et al., *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2008. **358**(24): p. 2545-59.
138. Patel, A., et al., *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2008. **358**(24): p. 2560-72.
139. Gaede, P., et al., *Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2008. **358**(6): p. 580-91.
140. Chiasson, J.L., et al., *Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial*. Lancet, 2002. **359**(9323): p. 2072-7.
141. Sartor, G., et al., *Ten-year follow-up of subjects with impaired glucose tolerance: prevention of diabetes by tolbutamide and diet regulation*. Diabetes, 1980. **29**(1): p. 41-9.
142. Lindström, J., et al., *Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study*. Lancet, 2006. **368**(9548): p. 1673-9.
143. Knowler, W.C., et al., *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. N Engl J Med, 2002. **346**(6): p. 393-403.
144. Chiasson, J.L., et al., *Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial*. JAMA, 2003. **290**(4): p. 486-94.
145. Lauritzen, T., K. Borch-Johnsen, and A. Sandbaek, *Is prevention of Type-2 diabetes feasible and efficient in primary care? A systematic PubMed review*. Prim Care Diabetes, 2007. **1**(1): p. 5-11.
146. Simard, J.F. and M.A. Mittleman, *Prevalent rheumatoid arthritis and diabetes among NHANES III participants aged 60 and older*. J Rheumatol, 2007. **34**(3): p. 469-73.
147. Hakala, M., et al., *No association between rheumatoid arthritis and insulin dependent diabetes mellitus: an epidemiologic and immunogenetic study*. J Rheumatol, 1992. **19**(6): p. 856-8.
148. Liao, K.P., et al., *Specific association of type 1 diabetes mellitus with anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2009. **60**(3): p. 653-60.
149. Bruce, I.N., et al., *Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study*. Arthritis Rheum, 2003. **48**(11): p. 3159-67.
150. El Magadmi, M., et al., *Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women*. Circulation, 2004. **110**(4): p. 399-404.
151. Gisondi, P., et al., *Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study*. Br J Dermatol, 2007. **157**(1): p. 68-73.
152. Sommer, D.M., et al., *Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis*. Arch Dermatol Res, 2006. **298**(7): p. 321-8.

153. Cohen, A.D., et al., *Psoriasis and diabetes: a population-based cross-sectional study*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2008. **22**(5): p. 585-9.
154. Kimhi, O., et al., *Prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis*. Semin Arthritis Rheum, 2007. **36**(4): p. 203-9.
155. Svenson, K.L., et al., *Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: relationship to peripheral insulin resistance*. Metabolism, 1988. **37**(2): p. 125-30.
156. Dessein, P.H., A.E. Stanwix, and B.I. Joffe, *Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: acute phase response related decreased insulin sensitivity and high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis*. Arthritis Res, 2002. **4**(5): p. R5.
157. Dessein, P.H., et al., *Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis*. J Rheumatol, 2004. **31**(5): p. 867-74.
158. Dessein, P.H. and B.I. Joffe, *Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2006. **54**(9): p. 2765-75.
159. La Montagna, G., et al., *Insulin resistance is an independent risk factor for atherosclerosis in rheumatoid arthritis*. Diab Vasc Dis Res, 2007. **4**(2): p. 130-5.
160. Stavropoulos-Kalinoglou, A., et al., *Associations of obesity with modifiable risk factors for the development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(2): p. 242-5.
161. Kiortsis, D.N., et al., *Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 2005. **64**(5): p. 765-6.
162. El Magadmi, M., et al., *Hyperinsulinemia, insulin resistance, and circulating oxidized low density lipoprotein in women with systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol, 2006. **33**(1): p. 50-6.
163. Tso, T.K. and W.N. Huang, *Elevation of fasting insulin and its association with cardiovascular disease risk in women with systemic lupus erythematosus*. Rheumatol Int, 2009. **29**(7): p. 735-42.
164. Festa, A., et al., *Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS)*. Circulation, 2000. **102**(1): p. 42-7.
165. Festa, A., et al., *Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study*. Diabetes, 2002. **51**(4): p. 1131-7.
166. Pradhan, A.D., et al., *C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus*. JAMA, 2001. **286**(3): p. 327-34.
167. Yudkin, J.S., et al., *C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue?* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999. **19**(4): p. 972-8.
168. Dandona, P., A. Aljada, and A. Bandyopadhyay, *Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes*. Trends Immunol, 2004. **25**(1): p. 4-7.
169. Tam, L.S., et al., *Impact of TNF inhibition on insulin resistance and lipids levels in patients with rheumatoid arthritis*. Clin Rheumatol, 2007. **26**(9): p. 1495-8.
170. Gonzalez-Gay, M.A., et al., *Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis*. Clin Exp Rheumatol, 2006. **24**(1): p. 83-6.
171. Södergren, A., et al., *Increased incidence of stroke and impaired prognosis after stroke among patients with seropositive rheumatoid arthritis*. Clin Exp Rheumatol, 2009. **27**(4): p. 641-4.

172. Södergren, A., et al., *Increased incidence of and impaired prognosis after acute myocardial infarction among patients with seropositive rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2007. **66**(2): p. 263-6.
173. Esdaile, J.M., et al., *Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(10): p. 2331-7.
174. Bessant, R., et al., *Risk of coronary heart disease and stroke in a large British cohort of patients with systemic lupus erythematosus*. Rheumatology (Oxford), 2004. **43**(7): p. 924-9.
175. Gladman, D.D., et al., *Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(7): p. 1131-5.
176. Wasko, M.C., et al., *Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis*. JAMA, 2007. **298**(2): p. 187-93.
177. Sabio, J.M., et al., *Metabolic syndrome is associated with increased arterial stiffness and biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol, 2009. **36**(10): p. 2204-11.
178. Sarnak, M.J., et al., *Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention*. Circulation, 2003. **108**(17): p. 2154-69.
179. Laaksonen, D.E., et al., *Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study*. Am J Epidemiol, 2002. **156**(11): p. 1070-7.
180. Alberti, K.G. and P.Z. Zimmet, *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation*. Diabet Med, 1998. **15**(7): p. 539-53.
181. Alberti, K.G., P. Zimmet, and J. Shaw, *Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation*. Diabet Med, 2006. **23**(5): p. 469-80.
182. Yusuf, S., et al., *Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study*. Lancet, 2005. **366**(9497): p. 1640-9.
183. Li, C., et al., *Sex differences in the relationships between BMI, WHR and incidence of cardiovascular disease: a population-based cohort study*. Int J Obes (Lond), 2006. **30**(12): p. 1775-81.
184. Simonsen, M.K., et al., *Intentional weight loss and mortality among initially healthy men and women*. Nutr Rev, 2008. **66**(7): p. 375-86.
185. Walsmith, J., et al., *Tumor necrosis factor-alpha production is associated with less body cell mass in women with rheumatoid arthritis*. J Rheumatol, 2004. **31**(1): p. 23-9.
186. Westhovens, R., et al., *Body composition in rheumatoid arthritis*. Br J Rheumatol, 1997. **36**(4): p. 444-8.
187. Giles, J.T., et al., *Abnormal body composition phenotypes in older rheumatoid arthritis patients: association with disease characteristics and pharmacotherapies*. Arthritis Rheum, 2008. **59**(6): p. 807-15.
188. Elkan, A.C., et al., *Rheumatoid cachexia, central obesity and malnutrition in patients with low-active rheumatoid arthritis: feasibility of anthropometry, Mini Nutritional Assessment and body composition techniques*. Eur J Nutr, 2009. **48**(5): p. 315-22.
189. Book, C., et al., *Early rheumatoid arthritis and body composition*. Rheumatology (Oxford), 2009. **48**(9): p. 1128-32.
190. Brady, S.R., et al., *The role of traditional cardiovascular risk factors among patients with rheumatoid arthritis*. J Rheumatol, 2009. **36**(1): p. 34-40.

191. Zonana-Nacach, A., et al., *Prevalence and factors associated with metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus*. J Clin Rheumatol, 2008. **14**(2): p. 74-7.
192. Kipen, Y., et al., *Three year follow-up of body composition changes in pre-menopausal women with systemic lupus erythematosus*. Rheumatology (Oxford), 1999. **38**(1): p. 59-65.
193. Maradit-Kremers, H., et al., *Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2004. **50**(11): p. 3450-7.
194. Escalante, A., R.W. Haas, and I. del Rincon, *Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis: role of comorbidity and systemic inflammation*. Arch Intern Med, 2005. **165**(14): p. 1624-9.
195. Corrao, G., et al., *A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases*. Prev Med, 2004. **38**(5): p. 613-9.
196. Di Castelnuovo, A., et al., *Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies*. Arch Intern Med, 2006. **166**(22): p. 2437-45.
197. Reynolds, K., et al., *Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis*. JAMA, 2003. **289**(5): p. 579-88.
198. Corrao, G., et al., *Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis*. Addiction, 2000. **95**(10): p. 1505-23.
199. Kristenson, H., et al., *Prevention of alcohol-related deaths in middle-aged heavy drinkers*. Alcohol Clin Exp Res, 2002. **26**(4): p. 478-84.
200. Naimi, T.S., et al., *Cardiovascular risk factors and confounders among nondrinking and moderate-drinking U.S. adults*. Am J Prev Med, 2005. **28**(4): p. 369-73.
201. Fagrell, B., et al., *The effects of light to moderate drinking on cardiovascular diseases*. J Intern Med, 1999. **246**(4): p. 331-40.
202. Fillmore, K.M., et al., *Alcohol consumption and mortality. I. Characteristics of drinking groups*. Addiction, 1998. **93**(2): p. 183-203.
203. Andreasson, S., *Alcohol and J-shaped curves*. Alcohol Clin Exp Res, 1998. **22**(7 Suppl): p. 359S-364S.
204. Shaper, A.G., G. Wannamethee, and M. Walker, *Alcohol and mortality in British men: explaining the U-shaped curve*. Lancet, 1988. **2**(8623): p. 1267-73.
205. Fillmore, K.M., et al., *Moderate alcohol use and reduced mortality risk: Systematic error in prospective studies*. Addiction Research & Theory, 2006. **14**(2): p. 101-132.
206. Socialstyrelsen, *Kranskärllssjukdom- vetenskapligt underlag för Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 2008*. 2008.
207. Ross, R., *Atherosclerosis--an inflammatory disease*. N Engl J Med, 1999. **340**(2): p. 115-26.
208. George, J., *Mechanisms of disease: the evolving role of regulatory T cells in atherosclerosis*. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2008. **5**(9): p. 531-40.
209. Danesh, J., et al., *C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease*. N Engl J Med, 2004. **350**(14): p. 1387-97.
210. Pai, J.K., et al., *Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women*. N Engl J Med, 2004. **351**(25): p. 2599-610.
211. Ridker, P.M., et al., *Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men*. N Engl J Med, 1997. **336**(14): p. 973-9.
212. Bau, P.F., et al., *Alcohol consumption, cardiovascular health, and endothelial function markers*. Alcohol, 2007. **41**(7): p. 479-88.

213. Volpato, S., et al., *Relationship of alcohol intake with inflammatory markers and plasminogen activator inhibitor-1 in well-functioning older adults: the Health, Aging, and Body Composition study*. Circulation, 2004. **109**(5): p. 607-12.
214. Albert, M.A., R.J. Glynn, and P.M. Ridker, *Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein*. Circulation, 2003. **107**(3): p. 443-7.
215. Imhof, A., et al., *Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation*. Lancet, 2001. **357**(9258): p. 763-7.
216. Maraldi, C., et al., *Impact of inflammation on the relationship among alcohol consumption, mortality, and cardiac events: the health, aging, and body composition study*. Arch Intern Med, 2006. **166**(14): p. 1490-7.
217. Källberg, H., et al., *Alcohol consumption is associated with decreased risk of rheumatoid arthritis: results from two Scandinavian case-control studies*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(2): p. 222-7.
218. Pedersen, M., et al., *Strong combined gene-environment effects in anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis: a nationwide case-control study in Denmark*. Arthritis Rheum, 2007. **56**(5): p. 1446-53.
219. Pedersen, M., et al., *Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides*. Arthritis Res Ther, 2006. **8**(4): p. R133.
220. Voigt, L.F., et al., *Smoking, obesity, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis*. Epidemiology, 1994. **5**(5): p. 525-32.
221. Hazes, J.M., et al., *Lifestyle and the risk of rheumatoid arthritis: cigarette smoking and alcohol consumption*. Ann Rheum Dis, 1990. **49**(12): p. 980-2.
222. Wang, J., et al., *Alcohol consumption is not protective for systemic lupus erythematosus*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(3): p. 345-8.
223. Whiting-O'Keefe, Q.E., K.H. Fye, and K.D. Sack, *Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis*. Am J Med, 1991. **90**(6): p. 711-6.
224. *Produktinformation för metotrexat*, in FASS. 2008, Läkemedelsindustriföreningen, LIF.
225. Morris, J.N., et al., *Coronary heart-disease and physical activity of work*. Lancet, 1953. **265**(6796): p. 1111-20; concl.
226. Eurenus, E. and C.H. Stenström, *Physical activity, physical fitness, and general health perception among individuals with rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2005. **53**(1): p. 48-55.
227. Metsios, G.S., et al., *Association of physical inactivity with increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2009. **16**(2): p. 188-94.
228. Yrkesföreningar för fysisk aktivitet, ed. *FYSS -Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling (Physical activity in prevention and treatment of diseases), (in Swedish)*. 2008, The Swedish National Institute of Public Health, Yrkesföreningar för fysisk aktivitet: Stockholm.
229. Nordic Council of Ministers, *Nordic Nutrition Recommendations 2004 : integrating nutrition and physical activity*. 2004, Nordic Council of Ministers: Copenhagen. p. 435.
230. Becker, W., *[New Nordic nutrition recommendations 2004. Physical activity as important as good nourishing food]*. Lakartidningen, 2005. **102**(39): p. 2757-8, 2760-2.
231. De Backer, G., et al., *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives*

- of eight societies and by invited experts*). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2003. **10**(4): p. S1-S10.
232. Pearson, T.A., et al., *AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases*. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. Circulation, 2002. **106**(3): p. 388-91.
 233. *American College of Sports Medicine Position Stand. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults*. Med Sci Sports Exerc, 1998. **30**(6): p. 975-91.
 234. Rees, K., et al., *Psychological interventions for coronary heart disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2004(2): p. CD002902.
 235. Herrmann, M., J. Scholmerich, and R.H. Straub, *Stress and rheumatic diseases*. Rheum Dis Clin North Am, 2000. **26**(4): p. 737-63, viii.
 236. Pradhan, E.K., et al., *Effect of Mindfulness-Based Stress Reduction in rheumatoid arthritis patients*. Arthritis Rheum, 2007. **57**(7): p. 1134-42.