

# Jsou revmatoidní artritida a další autoimunitní revmatická onemocnění rizikovým faktorem aterosklerózy?\*

Jan Piřha, Radim Bečvář\*, Štefan Alušík\*\*

*Katedra interního lékařství IPVZ, Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Institut klinické a experimentální medicíny, \*Revmatologická klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, \*\*Katedra interního lékařství IPVZ, I. interní klinika Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha, Česká republika*

Piřha J, Bečvář R\*, Alušík Š\*\* (Katedra interního lékařství IPVZ, Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Institut klinické a experimentální medicíny, \*Revmatologická klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, \*\*Katedra interního lékařství IPVZ, I. interní klinika Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha, Česká republika). **Jsou revmatoidní artritida a další autoimunitní revmatická onemocnění rizikovým faktorem aterosklerózy?** *Cor Vasa* 2006;48(2):68–71.

Ateroskleróza je definována jako zánětlivé onemocnění. Hlavním rizikovým faktorem pro počátek tohoto procesu je vysoká koncentrace částic LDL a jejich následná modifikace v cévní stěně. Velice důležitou roli následně hrají i buněčné a humorální složky imunitního systému; mohou se stát hlavním faktorem v procesu aterosklerózy například u autoimunitních onemocnění typu revmatoidní artritidy a dalších. U těchto onemocnění byl prokázán zvýšený výskyt klinických kardiovaskulárních příhod i preklinické aterosklerózy. Ovlivnění typických rizikových faktorů aterosklerózy u těchto onemocnění, zejména hypolipemická léčba inhibitory 3-methyl 3-glutaryl CoA-reduktázy (statiny), je zřejmě velmi prospěšné. Naproti tomu je léčba aterosklerotického procesu novými protizánětlivými léky, především inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru- $\alpha$ , stále velice sporná; za určitých okolností může vést zřejmě přes rebound fenomén ke zhoršení oběhových parametrů, především endoteliální funkce. Tento možný nepříznivý účinek je v článku doložen kasuistikou.

**Klíčová slova:** Ateroskleróza – Autoimunitní revmatologická onemocnění – Hypolipemická terapie – Protizánětlivá terapie

Piřha J, Bečvář R\*, Alušík Š\*\* (Department of Internal Medicine, Postgraduate Medical School, Atherosclerosis Research Laboratory, Institute for Clinical and Experimental Medicine, \*Clinic of Rheumatology, Charles University School of Medicine 1, \*\*Department of Internal Medicine, Postgraduate Medical School; Department of Medicine I, Thomayer Memorial University Hospital, Prague, Czech Republic). **Are rheumatoid arthritis and other autoimmune rheumatic diseases a risk factor for atherosclerosis?** *Cor Vasa* 2006;48(2):68–71.

Atherosclerosis is defined as an inflammatory disease. The main risk factor triggering the process is a high level of LDL particles and their subsequent modification in the vessel wall. A most important role is subsequently played by the cellular and hormonal components of the immune system; they may become the key factor in the process of atherosclerosis, e. g., in autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis and other conditions. These conditions have been shown to be associated with an increased incidence of clinical cardiovascular events and pre-clinical atherosclerosis. The favorable effect on conventional risk factors of atherosclerosis in these conditions, in particular lipid-lowering therapy using 3-methyl 3-glutaryl CoA-reductase inhibitors (statins), appears to be most beneficial. By contrast, treatment of the atherosclerotic process using novel anti-inflammatory drugs, and tumor necrotizing factor- $\alpha$  in particular, continues to be a matter of controversy; under certain circumstances, it may result, apparently via the rebound phenomenon, in deterioration of circulatory parameters, and endothelial function in particular. This potentially detrimental effect is demonstrated in a case report making part of the paper.

**Key words:** Atherosclerosis – Autoimmune rheumatic disease – Lipid-lowering therapy – Anti-inflammatory therapy

**Adresa:** MUDr. Jan Piřha CSc., Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, Česká republika, e-mail jan.piřha@ikem.cz

## ÚVOD

Na počátku aterosklerotického procesu je vstup nadměrného množství částic LDL do cévní stěny, jejich modifikace a následná reakce imunitního systému na buněčné i humorální úrovni.<sup>(1,2)</sup> Další rizikové faktory: hypertenze, kouření, diabetes mellitus, u některých osob pak infekční agens (herpesviry a gramnegativní bakterie) tento proces akcelerují. Za určitých okolností se buněčné a humorální faktory imunitního systému mohou stát hlavním udavatelem kroku v procesu aterosklerózy.

Právě dominantní úloha imunitního systému při vzniku kardiovaskulárních onemocnění je v posledních letech intenzivně diskutována u autoimunitních revmatických onemocnění.<sup>(3)</sup>

Vynecháme-li vaskulitidy, kde cévní systém je poškozen již primárně, je jeho poškození vyjádřeno v různé míře i u autoimunitních onemocnění, jako jsou revmatoidní artritida, systémový lupus erythematoses, systémová sklerodermie, dermatomyositida, ankylozující spondylitida a další. Ateroskleróza byla dlouhou dobu považována za degenerativní

\*Práce byla podpořena grantem NK 7374-3/2003 Interní grantové agentury Ministerstva zdravotnictví ČR.

onemocnění. V posledních letech se tento názor zcela změnil a ateroskleróza je definována jako zánětlivé onemocnění, u kterého důležitou roli hrají i složky imunitního systému totožné s látkami určujícími aktivitu například revmatoidní artritidy.<sup>(2)</sup>

Studium a srovnání procesů poškozujících cévní stěnu u aterosklerózy a autoimunitních onemocnění je proto nesmírně zajímavé jak z hlediska etiopatogenetického, tak i z hlediska terapeutického. Tento článek má za cíl stručně shrnout dostupné údaje, týkající se podílu autoimunitních onemocnění na postižení kardiovaskulárního systému.

## **EPIDEMIOLOGICKÉ, KLINICKÉ A PATOFYZIOLOGICKÉ ÚDAJE**

Bylo prokázáno, že pacienti postižení revmatoidní artritidou mají významně větší výskyt kardiovaskulárních onemocnění<sup>(4,5)</sup> a je u nich významnější aterosklerotické postižení karotických arterií.<sup>(6)</sup> Podobné údaje byly publikovány o pacientech se systémovým lupus erythematoses.<sup>(7-10)</sup> U pacientů s autoimunitním onemocněním jsou většinou přítomny i klasické rizikové faktory ve větší míře než v běžné populaci. Je to způsobeno jednak sníženou fyzickou aktivitou v důsledku častého postižení pohybového aparátu, jednak renálním postižením, a dále léčbou, jež zhoršuje metabolické parametry, například kortikoidy a jinými imunomodulanciemi/imunosupresivy. I po standardizaci na klasické rizikové faktory (nadváhu, poruchy metabolismu lipidů, hypertenzi) však zůstává relativní riziko přítomnosti kardiovaskulárních onemocnění u pacientů s revmatoidní artritidou více než trojnásobné ve srovnání s běžnou populací.<sup>(4,5)</sup>

Pohled do populace na epidemiologické úrovni je jistě poučný, ale často se prezentované výsledky staví spíše statistickou bitvou o to, na jaké další faktory by měla být provedena standardizace a zda je daný rizikový faktor skutečně „nezávislý“; každý důležitý rizikový faktor musí mít proto přijatelné biologické vysvětlení.<sup>(11)</sup>

Ze všech systémových onemocnění je nejvíce dostupných informací o patofyziologických mechanismech postižení arteriální stěny u revmatoidní artritidy a systémového lupus erythematoses.<sup>(12,13)</sup> Zásadní role v patogenezi aterosklerózy je při těchto onemocněních přisuzována především cytokinům, skupině prozánětlivě i protizánětlivě působících látek, které do značné míry ovlivňují průběh jak aterosklerotických, tak autoimunitních pochodů. Chemokiny, cytokiny a jejich receptory hrají zřejmě výraznou roli i v látkové výměně lipidů či glycidů a mohou tedy vést i nepřímo k iniciaci a progresi aterosklerózy.<sup>(14)</sup>

U pacientů s revmatoidní artritidou je zřejmě primárním zdrojem proaterogenních cytokinů synoviální tkáň. Bylo prokázáno, že například koncentrace cytokinů typu tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- $\alpha$ ), interleukinu 6 a interleukinu beta jsou v systémovém oběhu několikanásobně zvýšeny u pacientů s vysokou zánětlivou aktivitou onemocnění.<sup>(12)</sup> Navíc bylo v klinických pozorováních zjištěno, že mortalita na kardiovaskulární onemocnění u pacientů s revmatoidní artritidou silně koreluje s počtem kloubů postižených zánětem.<sup>(15)</sup>

Otázka kauzálního působení zmíněných cytokinů tím ovšem není v žádném případě vyřešena. Kromě několika studií sledujících náhradní klinické ukazatele (endoteliální dysfunkci na periferně uložených tepnách) nelze totiž doložit, že cílené ovlivnění některých cytokinů může modifikovat klinický průběh aterosklerotického působení. Jak již bylo zmíněno, cytokiny působí i nepřímo přes klasické rizikové faktory; některé mohou být také pouhými ukazateli a nikoliv vykonavateli patologických procesů. Pokusy o jejich ovlivnění by pak byly prospěšné podobně, jako kdybychom snižovali nadváhu pacientů úpravami stupnic vážících přístrojů. Teoreticky nemusí být také jejich zdrojem výhradně synoviální tekutina, ale i viscerální tuková tkáň, která může být u pacientů s revmatoidní artritidou zmnožená v důsledku snížené pohybové aktivity a léčby.

Dalším v současnosti často diskutovaným rizikovým faktorem u pacientů se systémovými onemocněními jsou antifosfolipidové protilátky, které mohou způsobit destabilizaci aterosklerotického plátu, vznik trombu a klinickou manifestaci aterosklerózy v podobě kardiovaskulární příhody. To se týká především pacientů se systémovým lupus erythematoses, kde je v současnosti zkoumán i vliv inhibice vazby antitrombogenní látky annexinu V na endotel těmito protilátkami.<sup>(5)</sup>

## **TERAPEUTICKÉ MOŽNOSTI**

Praktickým dopadem našich znalostí o společných rysech aterosklerotického postižení a autoimunitních revmatických onemocnění by mohlo být využití již dostupných léků, určených původně pro odlišná onemocnění. Jedny z nejuspěšnějších léků v oblasti kardiovaskulárních onemocnění: hypolipemika – inhibitor 3-methyl 3-glutaryl CoA-reduktázy (statiny) – by vzhledem k jejich možným protizánětlivým účinkům mohly nalézt uplatnění i v léčbě systémových onemocnění; byly již popsány jejich příznivé účinky na některé zánětlivé parametry revmatoidní artritidy.<sup>(16)</sup> Vzhledem k nízkému výskytu vedlejších nežádoucích účinků léčby statiny je tento přístup velice perspektivní. Navíc pacienti se systémovými poruchami mají i větší výskyt rizikových faktorů, včetně poruch látkové výměny lipidů, což je dalším důvodem pro nasazení této léčby.

Dalším lékem, či spíše dietním doplňkem, schopným příznivě ovlivnit aterosklerotický proces a současně i některá autoimunitní onemocnění, jsou omega-3 mastné kyseliny, především kyselina eikosa-pentaenová a dokosa-hexaenová, které mají příznivý účinek na řadu cytokinů. Kromě povzbuzivých údajů z oblasti prevence kardiovaskulárních onemocnění byly příznivé klinické účinky omega-3 mastných kyselin popsány právě u revmatoidní artritidy.<sup>(17)</sup>

Z opačného pohledu je zkoumán vliv protizánětlivých léků, používaných k léčbě autoimunitních revmatických onemocnění, které by mohly příznivě ovlivnit i proces aterosklerotického postižení. Ze starších léků, modifikujících průběh revmatoidní artritidy, byly nejlepší výsledky pozorovány u metotrexátu. V nedávno publikované prospektivní observační studii vedla léčba metotrexátem dokonce ke snížení celkové mortality.<sup>(18)</sup>

Z novějších látek je v současnosti nejvíce zmiňována úloha infliximabu, případně etanerceptu – antagonistů jednoho z hlavních prozánětlivých cytokinů – TNF- $\alpha$ . Byly již publikovány první práce, které se zabývají dopadem infliximabu na známky preklinického postižení periferně uložených tepen.<sup>(19)</sup> I když tyto práce na poměrně malém počtu pacientů vyzněly spíše optimisticky, bylo by předčasné tvrdit, že protizánětlivá léčba vede k jasné stabilizaci či dokonce regresi aterosklerotického procesu. Vzhledem k řadě nežádoucích účinků, a nulového či při vyšších dávkách infliximabu i negativního klinického vlivu, u pacientů se srdečním selháním v kontrolované a randomizované klinické studii,<sup>(20)</sup> je tento přístup jako léčebná metoda u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním stále nejasný.

Jedním z důvodů k určité skepsi v použití těchto látek může být jejich malý účinek při zablokování jediného prozánětlivého faktoru z mnoha zúčastněných, na druhé straně může při přerušované léčbě dojít i k rebound fenoménu a následnému postižení cévní stěny. Byla sice publikována studie u téměř tisíce pacientů léčených blokátory TNF- $\alpha$  (etanercept a infliximab), prokazující pokles výskytu kardiovaskulárních příhod,<sup>(21)</sup> jednalo se však o observační studii různých kohort pacientů, což může být zavádějící; nešlo o randomizovanou kontrolovanou klinickou studii. Navíc se etanercept a infliximab také liší v účinku: etanercept se váže na TNF- $\alpha$  i  $\beta$ , zatímco infliximab je chimerická protilátka pouze proti TNF- $\alpha$ . Etanercept se také podává 1–2× týdně, zatímco infliximab po 2–8 týdnech, kdy je samozřejmě větší možnost kompenzačního vzestupu TNF- $\alpha$  při přerušování léčby. Možný rebound fenomén nebyl v uvedené studii zohledněn.

Myšlenka na ovlivnění zánětlivých složek aterosklerotického procesu, tak často ohrožujícího životy našich pacientů, je velice přitažlivá a použití specifických protizánětlivých léků u autoimunitních onemocnění již přineslo první příznivé klinické výsledky. Na druhé straně je nutné si uvědomit, že některé zánětlivé pochody mohou být v určité fázi aterosklerotického procesu i ochranným faktorem, např. při stabilizaci vulnerabilních aterosklerotických plátů v koronárních tepnách. Proto je protizánětlivá léčba provázena i obavami z možné destabilizace a klinické manifestace aterosklerotických plátů při protizánětlivé terapii.<sup>(22)</sup> Při zvažování nasazení těchto léků u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním by tedy měla být věnována maximální pozornost načasování léčby na pacienty stabilní a zamezení kompenzačního vzestupu (rebound fenoménu) určitých cytokinů při přerušování léčby. Další z překážek širšího použití těchto látek v budoucnu je i jejich vysoká cena.

Dovolíme si jako příklad možné dvojsečnosti protizánětlivé léčby uvést kasuistiku jedné pacientky, u které jsme sledovali účinek infliximabu na známky endoteliální dysfunkce měřené na brachiální tepně.

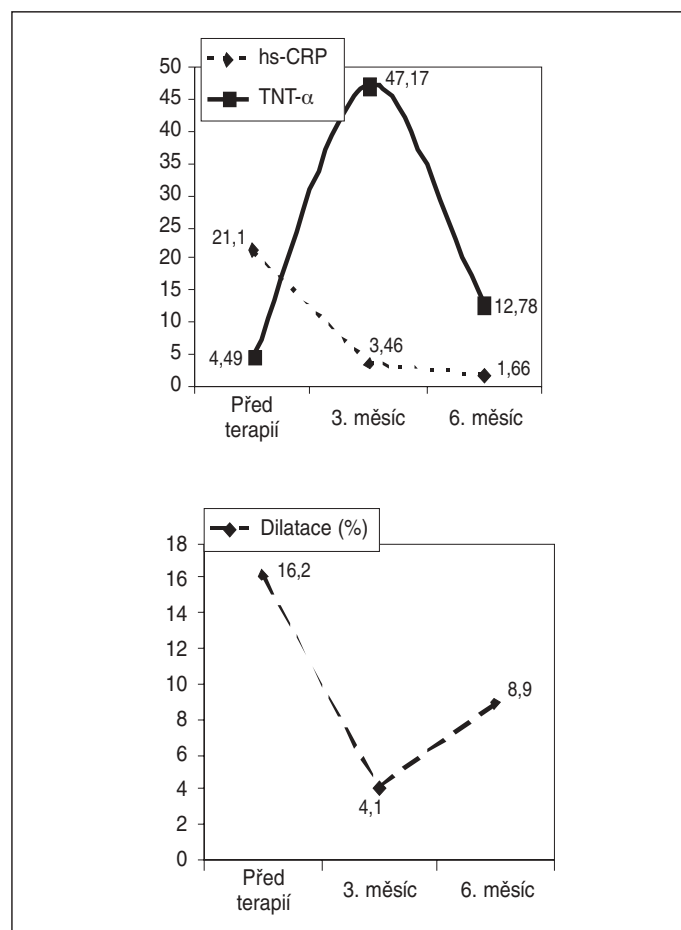
## KASUISTIKA

Žena, vysokoškolačka (lékařka), 38 let, trvání revmatoidní artritidy 15 let, trvání ranní ztuhlosti 150 min, počet bolestivých kloubů: 9. Z hlediska kardiovaskulárních onemocnění je rodinná i osobní anamnéza zcela negativní. Bez klasických rizikových faktorů:

nekuřačka, normotenzní, bez diabetes mellitus, bez anamnézy dyslipidemie. Léčba před vstupem do studie: metotrexát, prednison, alendronát.

Objektivně: výška 164 cm, váha 64 kg (body mass index 23,9 kg·m<sup>-2</sup>) obvod pasu 80 cm, TK – 110/68 mm Hg, TF – 84 tepů/min, poměr tlaků kotník/paže nad 1,0 na obou dolních končetinách. Bez známek aterosklerotického postižení periferně uložených (karotických a femorálních) tepen podle duplexní sonografie o vysoké rozlišovací schopnosti. Pacientka byla ve skupině léčené inhibitorem TNF- $\alpha$  – infliximabem. Hlavní sledované parametry byly – hladina TNF- $\alpha$ , C-reaktivní protein měřený vysoce senzitivní metodou a endoteliální funkce měřená podle již popsané metodiky<sup>(23)</sup> na brachiálních tepnách; ke snížení značné variability tohoto vyšetření byla všechna měření provedena dvakrát. Byly sledovány hodnoty před léčbou a tři a šest měsíců po nasazení infliximabu. Lipogram během sledování: celkový cholesterol 4,62 ... 3,91 ... 4,25 mmol/l, HDL-cholesterol 1,80 ... 1,54 ... 1,90 mmol/l, triglyceridy 0,77 ... 0,60 ... 0,84 mmol/l; LDL-cholesterol 2,50 ... 2,20 ... 1,90 mmol/l.

Obrázek 1 zobrazuje hodnoty koncentrací TNF- $\alpha$ , C-reaktivního proteinu a hodnoty endoteliální funkce měřené na brachiální arterii dominantní paže před léčbou a po léčbě infliximabem. Z obrázku je patrné, že ačkoliv C-reaktivní protein klesal, došlo k vzestu-



Obr. 1 Vliv léčby infliximabem na zánětlivé ukazatele v plazmě a na endoteliální funkci u pacientky s revmatoidní artritidou

TNF- $\alpha$  – tumor nekrotizující faktor alfa (pg/ml), hs-CRP – C-reaktivní protein měřený senzitivní metodou (mg/l), dilatance – brachiální tepny při reaktivní hyperemii (%)



pu koncentrací TNF- $\alpha$ , čemuž zcela odpovídalo zhoršení endoteliální funkce – zjevně se tedy jednalo o rebound fenomén koncentrace TNF- $\alpha$  s následným negativním účinkem na tepenný systém, při stabilně uspokojivých hodnotách klasických rizikových faktorů včetně C-reaktivního proteinu. Tento rebound fenomén byl již popsán ve studii ATTACH (Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure)<sup>(20)</sup> a byl právě jedním z možných vysvětlení spíše negativních klinických účinků inhibitorů TNF- $\alpha$  u pacientů se srdečním selháním.

## ZÁVĚR

Autoimunitní revmatická onemocnění jistě vystavují své nositele vyššímu riziku vzniku aterosklerózy a následné klinické manifestaci kardiovaskulárních onemocnění. Mohou však také zprostředkovaně působit přes běžné rizikové faktory. Pacienti s revmatoidní artritidou (a zřejmě i dalšími autoimunitními revmatickými poruchami) by měli mít klasické rizikové faktory úzkostlivě kontrolovány. Současně i léčba určitými hypolipidemiky (statiny) může zlepšit průběh řady autoimunitních onemocnění. Dostupná biologická (anticytokinová) léčba zaměřená na ovlivnění aterosklerotického procesu je v současnosti značně kontroverzní.

Z hlediska současných vědomostí je třeba si spíše položit otázku, zda bychom neměli u pacientů s revmatoidní artritidou a systémovým lupus erythematoses, i bez klinických známek kardiovaskulárního onemocnění, dosahovat podobně nízkých cílových hodnot lipidů a krevního tlaku jako u pacientů s již přítomným kardiovaskulárním onemocněním či u pacientů s diabetes mellitus. První pokusy o standardnější doporučení, týkající se systémového lupus erythematoses, byly již publikovány.<sup>(24)</sup>

## LITERATURA

1. Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, et al. Sub-endothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature* 2002;417:750–4.
2. Ross R. Atherosclerosis – An Inflammatory Disease. *New Engl J Med* 1999;340:115–26.
3. Frostegard J. Atherosclerosis in patients with autoimmune disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:1776–85.
4. Manzi S, Wasko MC. Inflammation-mediated rheumatic diseases and atherosclerosis. *Ann Rheum Dis* 2000;59: 321–5.
5. del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001;44:2737–45.
6. Nagata-Sakurai M, Inaba M, Goto H, et al. Inflammation and bone resorption as independent factors of accelerated arterial wall thickening in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:3061–7.

7. Gordon C. Long-term complications of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2002;10:1095–100.
8. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145:408–15.
9. Alušík Š, Kellovský P, Urbanová D. Srdeční infarkt u mladých žen se systémovým lupus erythematosus. *Vnitř Lék* 1987;33:789–93.
10. Wolak T, Todosoui E, Szendro G, et al. Duplex study of the carotid and femoral arteries of patients with systemic lupus erythematosus: a controlled study. *J Rheumatol* 2004;31:909–14.
11. Brotman DJ, Walker E, Lauer MS, O'Brien RG. In search of fewer independent risk factors. *Arch Intern Med* 2005;165:138–45.
12. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108:2957–63.
13. Kao AH, Sabatine JM, Manzi S. Update on vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:519–27.
14. Mangge H, Hubmann H, Pilz S, Schauenstein K, Renner W, Marz W. Beyond cholesterol-inflammatory cytokines, the key mediators in atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:467–74.
15. Jacobsson LT, Turesson C, Hanson RL, et al. Joint swelling as a predictor of death from cardiovascular disease in a population study of Pima Indians. *Arthritis Rheum* 2001;1170–6.
16. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 363:2015–21.
17. Mori TA, Beilin LJ. Omega-3 fatty acids and inflammation. *Curr Atheroscler Rep* 2004;6:461–7.
18. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173–7.
19. Hurlimann D, Forster A, Noll G, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002;106:2184–7.
20. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107:3133–40.
21. Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1213–8.
22. Settergren M, Tornvall P. Does TNF-alpha blockade cause plaque rupture? *Atherosclerosis* 2004;173:149.
23. Piřha J, Roztočil K, Cířková R, Lánská V. Endoteliální dysfunkce a její hodnocení. *Cor Vasa* 2001;43:452–6.
24. Wajed J, Ahmad Y, Durrington PN, Bruce IN. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus—proposed guidelines for risk factor management. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:7–12.

Dořlo do redakce 20. 11. 2005  
Přijato k otiřtění 13. 12. 2005