

# Revmatoid artritt – en risikofaktor for iskemisk hjertesykdom

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Tradisjonell behandling av revmatoid artritt har fortrinnsvis vært rettet mot leddskader og ikke mot forhøyet kardiovaskulær sykkelighet.

**Metode.** Artikkelen er basert på systematisk søk i Medline, referanser i relevante artikler, abstrakter fra revmatologiske kongresser og diskusjoner med eksperter.

**Resultater og fortolkning.** Revmatoid artritt er en uavhengig risikofaktor for koronar hjertesykdom, som er hovedårsaken til økt dødelighet ved revmatoid artritt. Kardiovaskulær profylakse bør derfor vektlegges. Behandlingen av både inflammasjonen og tradisjonelle kardiovaskulære risikofaktorer er viktig for å redusere hjerte- og karkomplikasjoner. Forskning om inflammatoriske revmatiske sykdommer kan bringe mer kunnskap om sammenhengen mellom inflammasjon og aterosklerose.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

**Oppgitte interessekonflikter:**  
Se til slutt i artikkelen

**Ivana Hollan**  
[i-hollan@online.no](mailto:i-hollan@online.no)  
Revmatisme-sykehuset  
2609 Lillehammer  
og  
Feiringklinikken

**Knut Mikkelsen**  
Revmatisme-sykehuset

**Øystein Førre**  
Revmatologisk avdeling  
Rikshospitalet

Ved revmatoid artritt har behandlingen tradisjonelt vært rettet mot leddskader. Allikevel, hovedgrunnen til at pasientene har nesten fordoblet dødelighet er iskemisk hjertesykdom (tab 1) (1–3). Det bør derfor legges større vekt på kardiovaskulær profylakse.

Ved revmatoid artritt er forekomsten av iskemisk hjertesykdom forhøyet allerede hos yngre personer. 20–39 år gamle kvinner med revmatoid artritt har 5,5 ganger forhøyet risiko for kardiovaskulær død (4). Også perifer arteriell sykdom forekommer hyppigere ved revmatoid artritt (5). Det er derimot fortsatt usikkert om forekomst av hjerneslag er forhøyet (6–8). Kardiovaskulær sykkelighet tilsvarer den som finnes ved type 2-diabetes mellitus (9).

Akutte koronare syndromer ved revmatoid artritt forløper oftere uten smerter, har høyere tendens til residiv og er assosiert med høyere dødelighet enn i den generelle populasjonen (9).

Forekomsten av iskemisk hjertesykdom er forhøyet ved flere andre inflammatoriske revmatiske sykdommer, f.eks. systemisk lupus erythematosus. Sammen med revmatoid artritt (prevalens 0,5–1 %) representerer de en viktig kardiovaskulær risikofaktor i befolkningen.

## Aterosklerose og vaskulitt

Hovedårsaken til iskemisk hjertesykdom ved revmatoid artritt er aterosklerose. Graden av subklinisk aterosklerose kan måles ved endotel-dysfunksjon, arteriell stivhet, intima-media-tykkelse i arteria carotis og mengde av forkalkninger i koronare arterier. Alle disse markørene er forhøyet ved revmatoid artritt (2, 10). Tegn til vaskulær skade og økt kardiovaskulær dødelighet påvises allerede ved tidlige stadier av sykdommen (11).

Det er beskrevet økt frekvens av perfusjonsdefekter ved hjertescintigrafi hos hjertefriske leddgiktspasienter til tross for normale funn ved koronar angiografi. Dette misforholdet kan skyldes mikrovaskulær affeksjon (12).

I sjeldne tilfeller kan koronar stenose skyldes vaskulitt. Også aortitt ved avgangen av koronare arterier og småkarsvaskulitt i myokard kan føre til hjerteiskemi. Hjertevaskulitt er beskrevet hos opptil 20 % av pasientene med revmatoid artritt (13). Ved en ungarsk obduksjonsundersøkelse ble det funnet hjertevaskulitt hos 17 (10 %) av 169 pasienter med revmatoid artritt. Hos ti av dem førte vaskulitt til hjerteinfarkt (14).

Hjertevaskulitt har vært underbehandlet pga. mangel på diagnostiske muligheter (13). Bildediagnostiske metoder, blant annet angiografi, gir anatomisk informasjon om vaskulære stenoser og aneurismer, men klarer vanligvis ikke å skille mellom deres årsaker. MR kan være nyttig ved aortitt. Lovende resultater

for påvisning av vaskulær inflammasjon er sett ved bruk av 18-fluorodeoksyglukose-positronemisjonstomografi (15, 16). I vårt forskningsprosjekt ved Feiringklinikken ser vi etter muligheter for å påvise hjertevaskulitt ved hjelp av biopsier fra aortokoronare bypassoperasjoner.

## Inflammasjon ved aterosklerose

Inflammasjon spiller en stor rolle ved initiering og progresjon av aterosklerose. Forhøyet C-reaktivt protein (CRP) predikerer fremtidig koronar hjertesykdom hos friske mennesker (17). Økningen i CRP kan være sekundær til aterosklerose, men kan også ha en patogenetisk rolle ved denne tilstanden. CRP bindes i aterosklerotiske plakk. Den virker proinflammatorisk via aktivering av komplementsystemet og protrombotisk via økt produksjon av vevsfaktor (tissue factor). CRP hemmer også differensiering, overlevelse og funksjon av endoteliale progenitorceller. Dette medfører hemming av neoangiogenesen og dermed dannning av kollaterale årer, en viktig kompensatorisk mekanisme ved iskemi (18, 19). Det er påvist sammenheng mellom kardiovaskulær sykkelighet og dødelighet og flere andre inflammasjonsmarkører (tumornekrosefaktor alfa, serum-adhesjonsmolekyl 1 osv.) (20, 21).

Inflammasjon har vesentlig betydning for instabilitet av aterosklerotiske plakk og dermed for utløsning av akutte koronare syndromer. Inflammatorisk reaksjon i ustabile plakk er overraskende lik den man finner i revmatoid synovitt – til og med når det gjelder forekomst av oligoklonale CD4<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>celler (22, 23). Disse cellene finnes i stort antall i perifert blod både ved revmatoid artritt og hos pasienter med ustabil angina. Derimot forekommer de nesten ikke hos pasienter med stabil angina eller hos friske personer. Det finnes teorier både om at rev-

## ! Hovedbudskap

- Revmatoid artritt er en uavhengig risikofaktor for iskemisk hjertesykdom
- Ved revmatoid artritt bør modifiserbare risikofaktorer for iskemisk hjertesykdom følges opp og behandles
- Effektiv antirevmatisk behandling kan hemme progresjon av aterosklerose ved revmatoid artritt

**Tabell 1** Studier over kardiovaskulær sykkelighet ved revmatoid artritt

	Studiedesign	Utvalg	Endepunkt	Risikoestimer (95 % konfidensintervall) <sup>1</sup>
Del Rincon og medarbeidere	Kohort	236 pasienter med revmatoid artritt, 4 635 kontrollpersoner	Kardiovaskulær død og hospitalisering for kardiovaskulære hendelser	Relativ insidensrate = 3,2 (1,3–6,4)
Solomon og medarbeidere	Kohort	114 342 kvinner inkludert i Nurses' Health Study	Hjerteinfarkt	Relativ risiko = 2 (1,2–3,3)
Wolfe og medarbeidere	Tverrsnitt	9 093 pasienter med revmatoid artritt, 2 479 kontrollpersoner med artrose	Hjerteinfarkt	Oddsratio = 1,3 (1,2–1,3)
Fischer og medarbeidere	Pasientkontroll	8 688 pasienter med hjerteinfarkt, 33 329 kontrollpersoner	Første hjerteinfarkt	Oddsratio = 1,5 (1,2–1,8)
Turesson og medarbeidere	Kohort	1 022 pasienter med revmatoid artritt, 207 846 kontrollpersoner	Første hjerteinfarkt	Standardisert morbiditetsrate = 1,8 (1,2–2,4)

<sup>1</sup> Justert for alder, kjønn og tradisjonelle kardiovaskulære risikofaktorer

matoid artritt og aterosklerose er utløst av infeksjoner og at aterosklerose er en autoimmun sykdom (24). Således er det påvist assosiasjon mellom aterosklerose og flere autoantistoffer (antinukleære antistoffer, antistoffer mot oksidert LDL, mot beta-2-glykoprotein I og mot heat shock-proteiner)

Utforskning av mekanismene bak akseptert aterosklerose ved revmatoid artritt kan øke forståelsen for årsakene til aterosklerose generelt.

### Underdiagnostisering

Iskemisk hjertesykdom ved revmatoid artritt er sannsynligvis underdiagnostisert og underbehandlet (9, 25, 26). Årsaken til underdiagnostiseringen er ukjent og kan skyldes flere faktorer. Kardiale brystmerter kan mistolkes av både pasient og lege som muskel-skjelettsmerter. Anstrengelsesrelaterte brystmerter oppstår sjeldnere pga. inaktivitet. En annen forklaring er at hjerteiskemi ved revmatoid artritt kan gi atypiske og lite uttalte symptomer. Det er ikke avklart om dette skyldes revmatoid artritt i seg selv eller at kvinner, som utgjør 2/3 av leddgiktspasientene, oftere har et atypisk sykdomsbilde ved iskemisk hjertesykdom. Leger har dessuten høyere terskel for å mistenke iskemisk hjertesykdom hos kvinner, spesielt hos yngre.

### Risikofaktorer

Økt kardiovaskulær risiko ved revmatoid artritt har sammenheng både med tradisjonelle risikofaktorer og sykdommen.

Revmatoid artritt er assosiert med inflammasjon, insulinresistens, protrombotiske faktorer, hyperhomocysteinemi og dyslipidemi (27, 28). Selv om totalkolesterol og LDL-kolesterol synker med sykdomsaktiviteten, øker aterogenisiteten av lipidprofilen pga. kraftig reduksjon i HDL-kolesterol og apolipoprotein A-1 (29). Nivået av lipoprotein (a) er forhøyet ved revmatoid artritt (30). Noen undersøkelser tyder også på økt forekomst av overvekt, røyking, hypertensjon, fysisk inaktivitet, periodontale infek-

sjoner, subklinisk hypotyreose og depresjon hos pasienter med revmatoid artritt samt økt kardiovaskulær sykkelighet hos deres nærmeste slektninger (31–35). Røyking og overvekt øker risikoen også for utvikling av revmatoid artritt (36–38).

Kardiovaskulær dødelighet ved revmatoid artritt er tilsynelatende paradoksalt assosiert med lav kroppsvekt. Dette kan skyldes sammenhengen mellom høy sykdomsaktivitet og vekttap (39). Selv om de fleste data tyder på økt forekomst av tradisjonelle kardiovaskulære risikofaktorer ved revmatoid artritt i forhold til generell befolkning, har man i flere studier funnet små eller ingen forskjeller.

Kardiovaskulær dødelighet ved revmatoid artritt korrelerer med sykdomsaktivitet og alvorlighet (CRP og senkningsreaksjon, antall hovne ledd, gjennomsnittlig sykdomsaktivitet over tid, leddestruksjoner, positiv revmatoid faktor og ekstraartikulære manifestasjoner – deriblant revmatoid noduli) (40, 41) (ramme 1). Kardiovaskulær risiko øker også med sykdomsvarighet (8).

I en studie av Pima-indianere hadde pasienter med uspesifisert artritt i to eller flere ledd fordoblet kardiovaskulær dødelighet i forhold til dem uten leddhevelser (42).

Noen studier viser forhøyet nivå av anti-kardioplipinantistoffer, antistoffer mot oksidert LDL og mot malondialdehydmodifisert LDL ved revmatoid artritt. Disse parametrene korrelerte med sykdommens alvorlighetsgrad og kardiovaskulære komplikasjoner (43). Deres forekomst og betydning for kardiovaskulær risiko ved revmatoid artritt er likevel ikke avklart.

Teoretisk kan aterosklerose ved revmatoid artritt skyldes en forutgående vaskulitt eller systemisk inflammasjon.

### Medikamenter

Effektiv antirevmatisk behandling reverserer insulinresistens, dyslipidemi og endotel-dysfunksjon samt reduserer dødelighet og kardiovaskulær sykkelighet ved revmatoid

artritt (10, 29, 44–46). Dette kan skyldes behandlingens antiinflammatoriske effekt.

Antimalariamidler forbedrer lipidstatus og glukosemetabolisme og virker antitrombotisk (1, 44). Risikoen for alvorlige bivirkninger er lav. Ved kombinasjon med metotreksat og sulfasalazin forbedres behandlingseffekten uten at frekvensen av alvorlige bivirkninger øker.

Metotreksat er en folsyreantagonist og øker dermed serum-homocystein. Denne effekten forsterkes ved kombinasjon med sulfasalazin. Landewe og medarbeidere fant økt dødelighet hos metotreksatbehandlede pasienter med revmatoid artritt komplisert med kardiovaskulær sykdom (47). Senere undersøkelser viste derimot at effektiv metotreksatbehandling reduserer dødelighet og kardiovaskulær risiko ved revmatoid artritt (48, 49). Choi og medarbeidere fant 60 % reduksjon av totaldødelighet og 70 % reduksjon av kardiovaskulær dødelighet ved bruk av metotreksat. Ved folsyretilskudd var totaldødelighet redusert med hele 80 % (50).

TNF-alfablokkere reverserer endotel-dysfunksjon og reduserer frekvensen av kardiovaskulære komplikasjoner ved revmatoid artritt (10, 51). Wolfe og medarbeidere fant til og med lavere forekomst av hjertesvikt ved behandling med TNF-alfablokkere (52).

Kortikosteroider har vært ansett som en av hovedgrunnene til økt kardiovaskulær sykkelighet ved revmatoid artritt pga. bivirkningene (bl.a. hyperglykemi, hypertensjon, overvekt og dyslipidemi). Det er likevel usikkert om lave doser, som vanligvis brukes ved revmatoid artritt, virker aterogent (53). Wei og medarbeidere fant ingen økning i forekomsten av iskemisk hjertesykdom og cerebrovaskulær sykdom ved behandlingsdoser lavere enn 7,5 mg prednisolon daglig, mens høyere doser var assosiert med økt risiko (54). Kortikosteroider brukes mest ved uttalt inflammasjon, og økningen i kardiovaskulær sykkelighet kan i tillegg til bivirkninger skyldes selve sykdomsaktivite-

ten. Den antiinflammatoriske effekten kan ha så stor betydning at den delvis oppveier de aterogene bivirkningene.

I flere studier fant man ingen sammenheng mellom kortikosteroider og intima-media-tykkelse i arteria carotis (55, 56). Del Rincon og medarbeidere fant sammenheng mellom kumulativ kortikosteroiddose og forekomst av aterosklerotiske plakk i arteria carotis og stivhet i arterier i underekstremitetene ved revmatoid artritt (57). En undersøkelse av pasienter med revmatoid artritt viste forhøyet kardiovaskulær sykkelighet ved tidlig kortikosteroidbehandling, mens lengden av behandlingen ikke økte risikoen. Lengden av behandlingen reduserte risikoen for nye kardiovaskulære hendelser hos pasienter med revmatoid artritt komplisert med kardiovaskulær sykdom (46). Noen studier viser til og med reversering av dyslipidemi ved kortikosteroidbehandling (29).

Ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs), men ikke selektive COX-2-hemmere, hemmer aggregasjon av blodplater. Effekten er iltfor svak til å kunne brukes terapeutisk istedenfor acetylsalisylsyre.

COX-2-hemmeren rofecoxib øker risikoen for kardiovaskulær sykdom og er trukket fra markedet. Enkelte studier indikerer økning i kardiovaskulære bivirkninger også ved bruk av andre COX-2-hemmere. Bivirkningene synes å ha sammenheng med dosen og varigheten av behandlingen. Det undersøkes om det dreier seg om en klasseeffekt. Ved behandling med selektive COX-2-hemmere bør forsiktighetsregler anbefalt av Statens legemiddelverk følges. Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler og COX-2-hemmere kan forårsake hypertensjon, og derfor bør blodtrykket kontrolleres.

### Ramme 1

Kardiovaskulær risiko ved revmatoid artritt korrelerer med:

- sykdomsaktivitet
- sykdomsalvorlighet, positiv revmatoid faktor
- sykdomsvarighet

### Ramme 2

Kardiovaskulær profylakse ved revmatoid artritt

- Aktiv oppfølging av pasientene for kardiovaskulære symptomer
- Behandling av modifiserbare kardiovaskulære risikofaktorer
- Acetylsalisylsyre
- Tidlig og effektiv antirevmatisk behandling

## Kardiovaskulær profylakse og behandling

Revmatoid artritt bør inkluderes blant faktorene som brukes for estimering av pasientenes kardiovaskulære risiko. Mye tyder på at pasientene bør få liknende kardiovaskulær profylakse og behandling som ved diabetes mellitus, især de med høyest risiko (ramme 2). Oppfølgingen bør utføres i samarbeid mellom primær og sekundær helsetjeneste. Fordi iskemisk hjertesykdom ved revmatoid artritt kan ha et atypisk sykdomsbilde med lite brystmerter, bør legene spørre aktivt etter symptomene, og henvise pasientene liberalt til hjerteutredning.

Det er viktig å redusere modifiserbare kardiovaskulære risikofaktorer. Pasientene bør få veiledning i nødvendige livsstilsendringer (kosthold, røyking, fysisk aktivitet, overvekt). Blodtrykk, blodsukker og lipidstatus bør kontrolleres, og eventuelle patologiske funn behandles. Statinbehandling ved revmatoid artritt bør vurderes. Pasienter med revmatoid artritt med hyperlipidemi har sju ganger høyere odds for sitt første hjerteinfarkt sammenliknet med personer uten revmatoid artritt (58). Statiner har flere gunstige tilleggseffekter, bl.a. virker de antiinflammatorisk. I en prospektiv randomisert studie ble det påvist reduksjon av inflammasjonsparametere og antall hovne ledd ved bruk av atorvastatin ved revmatoid artritt (59).

Tidlig og effektiv antirevmatisk behandling er viktig for å hindre progresjon av både leddskader og aterosklerose. Pasientene med nyoppdaget revmatoid artritt bør undersøkes av revmatologer raskt og kontrolleres oftere enn det som har vært vanlig tidligere (60). Målet er tilbakegang av synovitt målt ved antall hovne ledd og normalisering av CRP.

Acetylsalisylsyre bør brukes etter vanlige rutiner for kardiovaskulær profylakse. Liberal bruk av acetylsalisylsyre for primær kardiovaskulær profylakse bør vurderes især hos leddgiktspasienter med høyest risiko. Ved kombinasjon med ikke-steroid antiinflammatoriske midler øker risikoen for gastrointestinale bivirkninger. Om kombinasjonen ikke kan unngås, bør den suppleres med gastroprotektive medikamenter.

Ved folsyre- og B-vitaminmangel bør vitaminstitusjon vurderes. Metotreksatbehandling bør rutinemessig suppleres med folsyretilskudd (f.eks. 5 mg én gang i uken peroralt, dagen etter at metotreksat er tatt) (61).

Behandling med omega-3-fettsyrer kan overveies pga. deres potensielle antiinflammatoriske og kardioprotektive effekt.

Influensavaksine er indisert ved immun-suppresjon. Den kan gi en gunstig tilleggseffekt, siden den kan redusere kardiovaskulær sykkelighet (62).

Det er behov for randomiserte kliniske forsøk for å øke kunnskapen om riktig kardiovaskulær profylakse ved revmatoid artritt.

## Konklusjon

Revmatoid artritt er assosiert med økt dødelighet som i stor grad skyldes økt forekomst av iskemisk hjertesykdom. Det bør derfor fokuseres på kardiovaskulær oppfølging og profylakse. I tillegg til reduksjon av modifiserbare kardiovaskulære risikofaktorer er det viktig med tidlig og effektiv antirevmatisk behandling.

*Manuskriptet ble godkjent 20.4. 2005.*

*Vi takker seksjonsoverlege Kjell Midtbø (Hjertemedisinsk avdeling, Ullevål universitetssykehus, Oslo), avdelingsoverlege Bjørn-Yngvar Nordvåg (Skogli helse- og rehabiliteringssenter, Lillehammer) og avdelingsoverlege Erik Rødevand (Revmatologisk avdeling, St. Olavs Hospital, Trondheim) for verdifulle råd.*

**Oppgitte interessekonflikter:** Knut Mikkelsen har mottatt reisetilskudd til internasjonale kongresser og konferanser og/eller honorar for foredrag fra MSD, AstraZeneca, Pfizer, Aventis, Eli Lilly og Wyeth. Ivana Hollan har mottatt honorar fra MSD, Pfizer og Wyeth for foredrag. Øystein Førre har ingen oppgitte interessekonflikter.

## Litteratur

1. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002; 46: 862–73.
2. Del Rincon I, Escalante A. Atherosclerotic cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2003; 5: 278–86.
3. Kvalvik AG, Jones MA, Symmons DP. Mortality in a cohort of Norwegian patients with rheumatoid arthritis followed from 1977 to 1992. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 29–37.
4. Bjornadal L, Baecklund E, Yin L et al. Decreasing mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from a large population based cohort in Sweden, 1964–95. *J Rheumatol* 2002; 29: 906–12.
5. Del Rincon I, Haas RW, Pogolian S et al. Lower limb arterial incompressibility and obstruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 425–32.
6. Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 36–40.
7. Turesson C, Jarenros A, Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 952–5.
8. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 107: 1303–7.
9. Kitaz GD, Erb N. Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2003; 42: 607–13.
10. 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.
11. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M et al. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2010–9.
12. Raza K, Kitaz GD. Reversing myocardial microvascular disease in a patient with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 754–6.
13. Snell J, Parrillo JE. Coronary vasculitis. I: Mandell BF. *Acute rheumatic and immunological diseases*. New York: Marcel Dekker, 1994: 459–72.

>>>

14. Bely M, Apathy A, Beke-Martos E. Cardiac changes in rheumatoid arthritis. *Acta Morphol Hung* 1992; 40: 149–86.
15. Schmidt WA, Blockmans D. Use of ultrasonography and positron emission tomography in the diagnosis and assessment of large-vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 9–15.
16. Andrews J, Al Nahhas A, Pennell DJ et al. Non-invasive imaging in the diagnosis and management of Takayasu's arteritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 995–1000.
17. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973–9.
18. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004; 44: 6–11.
19. Verma SM, Kuliszewski MAB, Li SHM et al. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: Further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease. *Circulation* 2004; 109: 2058–67.
20. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 2149–53.
21. Rohde LE, Hennekens CH, Ridker PM. Cross-sectional study of soluble intercellular adhesion molecule-1 and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1595–9.
22. Liuzzo G, Goronzy JJ, Yang H et al. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 101: 2883–8.
23. Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation* 1999; 100: 2124–6.
24. Sherer Y, Shoenfeld Y. Atherosclerosis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 97–9.
25. Banks M, Kitas G. Patients' physical disability may influence doctors' perceptions of suitability for risk assessment of CHD. *BMJ* 1999; 319: 1266–7.
26. Yxfeldt A, Stegmayr B, Lundberg V et al. Impaired prognosis after acute myocardial infarction and stroke among patients with rheumatoid arthritis. *Abstrakt. Arthritis Rheum* 2003; 48: 321.
27. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Inflammation, insulin resistance, and aberrant lipid metabolism as cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1403–5.
28. Wallberg-Jonsson S, Cvetkovic JT, Sundqvist KG et al. Activation of the immune system and inflammatory activity in relation to markers of atherothrombotic disease and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 875–82.
29. Park YB, Choi HK, Kim MY et al. Effects of anti-rheumatic therapy on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Am J Med* 2002; 113: 188–93.
30. Asanuma Y, Kawai S, Aoshima H et al. Serum lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 443–7.
31. McEntegart A, Capell HA, Creran D et al. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001; 40: 640–4.
32. Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC et al. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol* 2001; 72: 779–87.
33. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Subclinical hypothyroidism is associated with insulin resistance in rheumatoid arthritis. *Thyroid* 2004; 14: 443–6.
34. Dickens C, McGowan L, Clark-Carter D et al. Depression in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosom Med* 2002; 64: 52–60.
35. Kaplan D, Feldman J. A preliminary study of excess risk of cardiovascular disease in the mothers of patients with rheumatoid arthritis. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 715–20.
36. Uhlig T, Hagen KB, Kvien TK. Current tobacco smoking, formal education, and the risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 47–54.
37. Silman AJ, Newman J, MacGregor AJ. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis. Results from a nationwide study of disease-discordant twins. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 732–5.
38. Voigt LF, Koepsell TD, Nelson JL et al. Smoking, obesity, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology* 1994; 5: 525–32.
39. Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS et al. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3450–7.
40. Chehata JC, Hassell AB, Clarke SA et al. Mortality in rheumatoid arthritis: relationship to single and composite measures of disease activity. *Rheumatology* 2001; 40: 447–52.
41. Turesson C, Jacobsson L, Bergstrom U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatology* 1999; 38: 668–74.
42. 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; 44: 1170–6.
43. Cvetkovic JT, Wallberg-Jonsson S, Ahmed E et al. Increased levels of autoantibodies against copper-oxidized low density lipoprotein, malondialdehyde-modified low density lipoprotein and cardiolipin in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2002; 41: 988–95.
44. Svenson KL, Lundqvist G, Wide L et al. Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: effects of corticosteroids and antirheumatic treatment. *Metabolism* 1987; 36: 944–8.
45. Lehtinen K, Isomaki H. Intramuscular gold therapy is associated with long survival in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991; 18: 524–9.
46. Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML 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: 2562–71.
47. Landewe RB, van den Borne BE, Breedveld FC et al. Methotrexate effects in patients with rheumatoid arthritis with cardiovascular comorbidity. *Lancet* 2000; 355: 1616–7.
48. Krause D, Schleusser B, Herborn G et al. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 14–21.
49. Prodanowich S, Ma F, Taylor JR et al. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 262–7.
50. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 1173–7.
51. Jacobsson L, Turesson C, Gulfe A et al. Low incidence of first cardiovascular event in rheumatoid arthritis patients treated with TNF-blockers. *Abstrakt. Arthritis Rheum* 48; 2003: 241.
52. Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med* 2004; 116: 305–11.
53. Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Dahlqvist SR. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol* 1997; 24: 445–51.
54. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2004; 141: 764–70.
55. Kumeda Y, Inaba M, Goto H et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1489–97.
56. Park YB, Ahn CW, Choi HK et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1714–9.
57. Del Rincon I, O'Leary DH, Haas RW et al. Effect of glucocorticoids on the arteries in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3813–22.
58. Fischer LM, Schlienger RG, Matter C et al. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 93: 198–200.
59. 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.
60. Pincus T, Gibofsky A, Weinblatt ME. Urgent care and tight control of rheumatoid arthritis as in diabetes and hypertension: better treatments but a shortage of rheumatologists. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 851–4.
61. Whittle SL, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatology* 2004; 43: 267–71.
62. Madjid M, Awan I, Ali M et al. Influenza and atherosclerosis: vaccination for cardiovascular disease prevention. *Expert Opin Biol Ther* 2005; 5: 91–6.