

Kronisk inflammation øger risikoen for kardiovaskulær sygdom hos patienter med reumatoid arthritis

Reservelæge Lone N. Troelsen & Klinikchef Søren Jacobsen

H:S Rigshospitalet, Finsencentret, Reumatologisk Klinik 4242

Resume

Patienter med reumatoid arthritis har øget kardiovaskulær morbiditet og mortalitet sammenlignet med den generelle befolkning. Dette skyldes en øget forekomst af aterosklerose, der ikke kan forklares ud fra forekomsten af traditionelle risikofaktorer, men som opstår på baggrund af aktiverede inflammatoriske og immunologiske mekanismer. Optimering af anti-aterosklerotisk behandling af patienter med reumatoid arthritis afhænger af, om fremtidige årsagsøgende studier kan afklare disse mekanismer.

Reumatoid arthritis (RA) er en kronisk inflammatorisk sygdom af ukendt ætiologi karakteriseret ved symmetrisk polysynovitis og leddestruktion. Epidemiologiske studier viser, at RA er associeret med en høj forekomst af hjerte-kar-sygdomme på aterosklerotisk basis og en øget dødelighed som følge heraf. Årsagen til dette er ikke fuldt afklaret, men den kroniske inflammation ved RA synes at spille en væsentlig rolle. I det følgende gennemgås den aktuelle viden om den kardiovaskulære byrde ved RA, og i hvilken grad traditionelle kardiovaskulære risikofaktorer, inflammatoriske og immunologiske faktorer samt behandlingsmæssige aspekter har og kan have betydning for udvikling af aterosklerotiske manifestationer ved RA.

Materiale og metoder

Der er anvendt litteratursøgning til og med august 2005 i PubMed med søgeordene: *rheumatoid arthritis, inflammation, cardiovascular mortality, cardiovascular disease, ischemic heart disease, myocardial infarction* og *atherosclerosis*. Referencelister i denne litteratur er ligeledes gennemgået. Ved udvælgelsen af publikationer til citering er der taget hensyn til, at ikkeciterede referencer vil kunne findes i de udvalgte publikationers referencelister.

Kardiovaskulær mortalitet og morbiditet ved reumatoid arthritis

Patienter med RA har øget dødelighed sammenlignet med den generelle befolkning med en standardiseret mortalitetsratio på op til 3 og nedsættelse af middellevetiden på 3-18 år [1]. Overdødeligheden ved RA er primært kardiovaskulært

betinget, idet der ved sammenligning af RA-patienter med artrosepatienter og raske (**Figur 1**) findes en øget forekomst af akut myokardieinfarkt (AMI), hjerteinsufficiens og cerebralt infarkt [2, 3]. Patienter med RA har 3-4 gange større risiko for kardiovaskulære hændelser end aldersmatchende kontrolpersoner [4].

Aterosklerose og reumatoid arthritis

Ud over de beskrevne kliniske hændelser er aterosklerose associeret med forøget intima media-tykkelse (IMT) af karotiderne og endotel-dysfunktion. Både IMT og tegn på endotel-dysfunktion findes henholdsvis forstørret og hyppigere forekommende hos patienter med RA end hos raske [5-8].

Traditionelle kardiovaskulære risikofaktorer

Øget aterosklerose ved RA kan ikke alene forklares ud fra forekomsten af traditionelle risikofaktorer som rygning, hypertension, dyslipidæmi, fedme og diabetes mellitus [4, 9]. Dette udelukker dog ikke, at disse faktorer stadig kan bidrage til risikoen for kardiovaskulær sygdom hos RA-patienter, selv om andre faktorer synes at spille en større rolle.

Rygning

Rygning er en risikofaktor for udvikling af RA og kan muligvis medføre et mere alvorligt sygdomsforløb. I øjeblikket foreligger der dog ingen studier vedrørende risiko for kardiovaskulær sygdom hos rygere med RA sammenlignet med raske rygere [1].

Hypertension

I et enkelt retrospektivt studie har man påvist, at hypertension er en uafhængig risikofaktor for kardiovaskulær død ved RA [10], men dette kan ikke genfindes i større studier.

Fedme

Modsat normalbefolkningen, hvor kardiovaskulær sygdom er associeret med overvægt, har RA-patienter med lavt *body mass index* (< 20 kg/m²) øget risiko for kardiovaskulær død [11]. Formentlig er den reumatoid afmagring en markør for stor inflammatorisk byrde.

Dyslipidæmi

Patienter med RA har en øget forekomst af dyslipidæmi karakteriseret ved høj serumkoncentration af triglycerid og lipoprotein A samt lav serumkoncentration af totalcholesterol og

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

højdensitets lipoprotein (HDL). Serumkoncentrationen af lavdensitets lipoprotein (LDL) varierer i forskellige studier. Dyslipidæmien ved RA synes til dels at være forårsaget af inflammatoriske mekanismer, da antiinflammatorisk behandling øger plasmakoncentrationen af HDL [12].

Diabetes mellitus og insulinresistens

RA er ikke forbundet med øget forekomst af manifest diabetes mellitus [1], men som ved flere andre kronisk inflammatoriske sygdomme er insulinresistens og hyperinsulinæmi også konstateret hos patienter med RA. Proinflammatoriske cytokiner, herunder tumornekrosefaktor (TNF)- α , hæmmer bl.a. optagelsen af glukose i skeletmuskulaturen [12], hvilket delvis kan spille en rolle i denne forbindelse, om end disse mekanismer endnu ikke er fuldt afklarede.

Hyperhomocysteinæmi

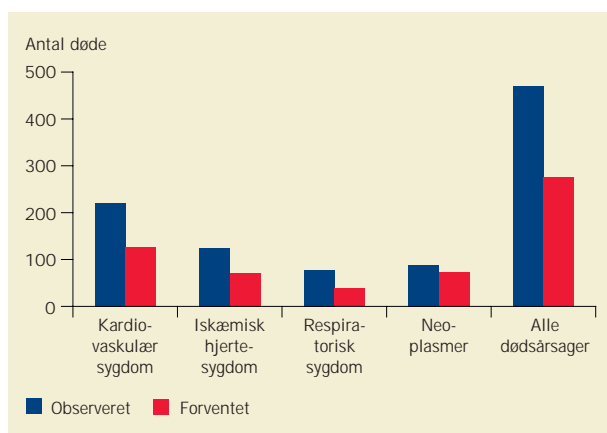
Hyperhomocysteinæmi er en anerkendt risikofaktor for udvikling af hjerte-kar-sygdom og findes hyppigere hos patienter med RA end hos raske kontrolpersoner [13].

Inflammation og aterosklerose

Der er tiltagende evidens for, at inflammation spiller en væsentlig rolle i udviklingen af kardiovaskulær sygdom og andre manifestationer af aterosklerose. For eksempel har forhøjet serumkoncentration af C-reaktivt protein (CRP) vist sig at være uafhængigt associeret med øget risiko for kardiovaskulær sygdom hos ellers raske individer [14], ligesom flere kroniske inflammatoriske sygdomme som RA, systemisk lupus erythematosus (SLE) og primær systemisk vaskulitis kompliceres af en øget forekomst af aterosklerose. Patogenesen bag disse forhold kendes ikke fuldt ud, men inflammatoriske mekanismer synes at spille en rolle i både initiering af aterosklerose, plaqueprogression og plaqueruptur.

Udvikling af den primære aterosklerotiske læsion kan beskrives ved lipoproteinakkumulation og -modifikation i karvæggen, leukocytrekruttering og dannelse af makrofager-deriverede skumceller. Akkumuleret LDL, især oxideret LDL, aktiverer endotelceller til ekspresion af forskellige adhæsionsmolekyler som f.eks. *vascular-cell adhesion molecule 1* (VCAM-1). Dette synes at initiere en inflammatorisk proces, idet VCAM-1 sammen med forskellige kemotaktiske faktorer stimulerer leukocytter til subendotelial migration. I intima sker der en differentiering af monocytter til aktiverede makrofager og skumceller under påvirkning af proinflammatoriske cytokiner (interferon- γ og TNF- α) fra T-hjælper-1-celler (Th1-celler) og via aktivering af *scavenger*-receptorer og *toll-like*-receptorer. Th1-celler, der er de mest dominerende T-lymfocytter i aterosklerotiske læsioner, aktiveres bl.a. af oxideret LDL, *heat-shock protein 60* og chlamydiaproteiner præsenteret af *major histocompatibility complex* klasse 2 (MHC2)-molekyler.

Plaqueprogression er karakteriseret ved aktivering af glat-



Figur 1. Dødelighed og fordeling af primære dødsårsager hos patienter med reumatoid arthritis (RA) i Stockport RA-kohorte. Den forventede dødelighed er beregnet på grundlag af den generelle population i Stockport [2].

muskelceller og neoangiogenese. Disse processer stimuleres af proinflammatoriske cytokiner og vækstfaktorer fra aktiverede makrofager.

Plaqueruptur kan forekomme som følge af en superficiel erosion, trombedannelse i plaquens mikrokår og ødelæggelse af den fibrose kappe, der omgiver plaquen. Specielt sidstnævnte proces er medieret af inflammatoriske mekanismer, idet aktiverede makrofager producerer forskellige matrix-metalloproteinaser (MMPs), der nedbryder ekstracellulære proteiner og herunder også plaquens fibrose kappe [15, 16].

Potentielle immunologiske mekanismer for udvikling af aterosklerose ved reumatoid arthritis

RA er en kronisk inflammatorisk sygdom, og graden af inflammation synes at være af betydning for udvikling af aterosklerotiske manifestationer, idet tegn på stor kumuleret inflammatorisk belastning (dårlig funktionel status og ekstraartikulær sygdom) er associeret med øget risiko for kardiovaskulær død [17, 18] og øget IMT [5].

Adskillige inflammatoriske faktorer og immunologiske mekanismer for udviklingen af aterosklerose ved RA er beskrevet, og i det følgende gives en oversigt de bedst karakteriserede.

Inflammatoriske cytokiner

Ved RA dannes TNF- α i synovialis og er her en vigtig faktor for den lokale inflammatoriske proces. På baggrund af forhøjede serumkoncentrationer af TNF- α ved RA ses endvidere en systemisk effekt, der via direkte og indirekte mekanismer kan være medvirkende til udviklingen af aterosklerose: TNF- α aktiverer endotelceller, som efterfølgende opregulerer adskillige adhæsionsmolekyler.

TNF- α medierer også ændringer i lipid- og glukosemetabolismen, hvilket medfører dyslipidæmi og insulinresistens [12].

Reumafaktor, immunkomplekser og autoantistoffer

Ved RA kan cirkulerende reumafaktor (RF) og andre immunkomplekser forårsage direkte skade på endotelet. Superficielle endotelerosioner uden plaquedannelse menes at være årsag til ca. 25% af alle fatale koronare tromboser [16]. Autoantistoffer mod lipider, herunder også oxideret LDL, som er af betydning for udvikling af aterosklerose hos patienter med SLE eller antifosfolipid syndrom, er ikke påvist hos patienter med RA [1].

T-lymfocytter og antigenpræsenterende celler

CD4+CD28- T-lymfocytter er associeret med akut koronarsyndrom og forekommer også med øget hyppighed hos patienter med RA og er her associeret med endotel dysfunktion og forhøjet IMT [19]. Antigenpræsentation til T-lymfocytter via *major histocompatibility complex* (MHC)2-molekyler på de antigenpræsenterende celler er essentiel for udviklingen af det adaptive immunrespons. Bestemte MHC2-molekyler er forbundet med øget risiko for udvikling af erosivt forløbende RA herunder DR4 og DR1. I et stort arbejde er det netop påvist, at genpolymorfier i type 3-promotoren for MHC2-transaktivatoren er associeret med øget risiko for både RA og aterosklerose [20].

Akutfasereaktanter

CRP er et akutfaseprotein, hvis produktion i leveren stimuleres af både TNF- α , interleukin (IL)-1 og IL-6. CRP er således en biomarkør for inflammation. CRP's rolle i forbindelse med aterosklerose er omdiskuteret, hvor nogle mener, at CRP reflekterer den lokale inflammatoriske proces i aterosklerotiske kar [15] og andre, at CRP er en direkte mediator for aterosklerose, idet CRP bl.a. kan aktivere endotelceller [21].

Serumamyloid A (SAA) dannes i leveren medieret af IL-1 og IL-6. SAA er forhøjet i serum og synovialvæske hos RA-patienter og findes også i aterosklerotiske plaques [22]. Som

CRP er SAA associeret med øget risiko for kardiovaskulær sygdom på baggrund af aterosklerose, hvilket dog ikke er valideret for RA.

Pentraxin (PTX)-3 dannes ekstrahepatisk og er fundet i høj koncentration i synovialvæske samt i endotelceller og synoviocytter fra RA-patienter [23]. TNF- α og IL-1 stimulerer produktionen af PTX-3. PTX-3 er fundet i aterosklerotiske plaques, og forhøjet serum-PTX-3 er associeret med øget risiko for AMI, muligvis forårsaget af en PTX-3-induceret produktion af *tissue factor* (TF) i makrofager [24]. PTX-3 synes således at kunne spille en rolle i såvel den inflammatoriske proces ved RA som i udviklingen af aterosklerose.

Mannosebindende lektin

Mannosebindende lektin (MBL) er et leverderiveret serumprotein med betydning for den medfødte immunitet. MBL kan binde sig til et stort spektrum af mikroorganismer, hvorved komplement aktiveres. MBL faciliterer også opsonisering og makrofagmedieret fagocytose af disse mikroorganismer samt apoptotiske celler og mikropartikler. I studier af ellers raske personer er genetisk betinget MBL-defekt associeret med en varierende risiko for udvikling af kardiovaskulær sygdom og aterosklerose. Denne sammenhæng er derimod meget tydelig ved SLE [26] og kan angiveligt tilskrives manglende fjernelse af apoptotisk materiale, der på flere måder kan virke aterogent. Ved RA er MBL-defekt i visse studier associeret med tidlig sygdomsdebut og klinisk alvorlig sygdom [26]. Omvendt har MBL på grund af sin mulighed for at aktivere komplement via *lectin pathway* også proinflammatoriske egenskaber, hvilket bl.a. er observeret hos patienter med RA [27]. MBL kan således tænkes at spille en væsentlig rolle i forbindelse med udvikling af aterosklerose ved RA.

Toll-like receptorer

Toll-like receptorer (TLR) er som komplementreceptorer, Fc-receptorer og mannosereceptorer en del af det medfødte immunsystem. Der er for nærværende påvist 12 forskellige TLR, hvoraf funktionen af TLR2 og TLR4 er bedst kendt. TLR findes på flere forskellige immunologisk aktive celler, herunder makrofager, monocytter, dendritiske celler og B-lymfocytter samt på endotelceller og epitelceller. TLR binder forskellige molekyler, herunder lipoproteiner og lipopolysakkarider og har betydning for et adækvat immunrespons over for flere svampe og bakterier. Derudover er TLR sat i forbindelse med udvikling af autoimmune sygdomme og aterosklerose. TLR2 findes på flere celler i det reumatoide synovium, og stimulering af disse receptorer kan bl.a. føre til produktion af TNF- α og IL-1 i makrofager og RF i B-lymfocytter [28].

Mikropartikler

Mikropartikler er små membranvesikler, der frigives fra celler under aktivering og apoptose. De udgør en heterogen population, som kan stamme fra trombocytter, erythrocytter, en-

Inflammatoriske og immunologiske faktorer af betydning for udvikling af aterosklerose ved reumatoid arthritis

Det adaptive immunsystem

Inflammatoriske cytokiner (tumornekrosefaktor- α , interleukin-1, interleukin-6)
Reumafaktor, immunkomplekser og autoantistoffer
T-lymfocytter og antigenpræsenterende celler

Det medfødte immunsystem

Akutfasereaktanter (C-reaktivt protein, serumamyloid A og pentraxin-3)
Komplement
Mannosebindende lektin-variant-alleler
Toll-like-receptorer
Mikropartikler
Koagulationssystemet

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

dotelceller og leukocytter. Afhængigt af mikropartiklernes oprindelse er disse forbundet med bl.a. hyperkoagulation, endotel-dysfunktion og aktivering af endotelceller med deraf følgende produktion af IL-6 og ekspresion af forskellige adhæsionsmolekyler [29]. Mikropartikler spiller formentlig en central rolle i udviklingen af aterosklerose som vektorer af transcellulær signalering mellem cirkulerende og endoteliale celler [30]. Hos patienter med RA er der i en undersøgelse påvist øget forekomst af trombocyterivede mikropartikler i serum sammenlignet med raske kontrolpersoner. Antallet af mikropartikler var endvidere korreleret med sygdomsaktiviteten hos patienterne [31]. Dette fund kunne ikke reproduceres i et andet studie af RA-synovialvæske, hvor forekomst af mikropartikler, der stammede fra monocytter og granulocytter, dog var højere end hos raske kontrolpersoner [32].

Koagulationssystemet

Forhøjede plasmakoncentrationer af fibrinogen, von Willebrands faktor, *tissue plasminogen activator*-antigen og *plasminogen activator inhibitor-1* hos patienter med RA er associeret med inflammatorisk byrde og kardiovaskulær sygdom [33]. Det er dog ikke afklaret, hvorvidt dette afspejler en fasereaktion, eller om inflammation ved RA inducerer en hyperkoagulativ tilstand med øget risiko for trombedannelse.

Behandlingsmæssige aspekter

Antiinflammatorisk behandling

Adskillige af de ovennævnte mekanismer, som kan ligge bag udviklingen af aterosklerose hos patienter med RA, indbefatter inflammation og aktivering af immunsystemet. Der foreligger ingen studier, hvori man direkte har undersøgt effekten af antiinflammatorisk eller immunsuppressiv behandling af RA i forhold til udvikling af aterosklerose, men behandling med infliximab (monoklonalt TNF- α -antistof) er i flere mindre studier vist at forbedre endotelfunktionen hos patienter med RA [6, 34]. TNF- α -blokade kan endvidere reducere mængden af cirkulerende CD4+CD28- T-lymfocytter hos RA-patienter [19].

Behandling med methotrexat medfører stigninger i serumhomocystein og kunne derfor øge risikoen for aterosklerose, men i et større prospektivt studie har man fundet, at behandling med methotrexat nedsætter risikoen for kardiovaskulær død for patienter med RA. Dette kan formodentlig tilskrives methotrexats antiinflammatoriske effekt [35].

Glukokortikoider synes generelt at virke proaterogene. Behandling af RA med glukokortikoider er dog i flere forbindelser vist at have en gavnlig effekt på glukose- og lipidmetabolismen, angiveligt medieret af glukokortikoidernes antiinflammatoriske effekt [12].

Derimod viser nye undersøgelser, at såvel selektive COX-2-hæmmere som øvrige nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID) øger risikoen for iskæmisk hjertesygdom [36]. I hvor høj grad brugen af NSAID kan forklare den øgede risiko for aterosklerose ved RA er endnu uvist.

Traditionelle risikofaktorer for udvikling af aterosklerose

Rygning
Hypertension
Fedme
Dyslipidæmi
Diabetes mellitus og insulinresistens
Hyperhomocysteinæmi

Statiner

Statiner er i store kohortestudier vist at kunne nedsætte risikoen for kardiovaskulær sygdom via sænkning af LDL, CRP, IL-1 og TNF- α [37]. Mekanismen bag statiners antiinflammatoriske effekt er ukendt, men det er bl.a. foreslået, at den kan bestå i en hæmning af den antigenafhængige aktivering af T-lymfocytter [15]. Statiners antiinflammatoriske effekt er påvist i en undersøgelse af atorvastatin, som kunne mindske sygdomsaktiviteten og reducere CRP-niveauet i serum hos patienter med RA [38]. Endvidere kan behandling med simvastatin forbedre endotelfunktionen hos RA-patienter [39]. Disse observationer er farmakologisk yderst interessante, men kan endnu ikke udgøre basis for behandlingsmæssige rekommandationer.

Konklusion

RA er forbundet med høj kardiovaskulær morbiditet og mortalitet på baggrund af fremskyndet aterosklerose, der ikke alene kan forklares ved hjælp af traditionelle risikofaktorer. Derimod synes inflammatoriske mekanismer i både det adaptive og det medfødte immunsystem at være af væsentlig betydning herfor og ydermere oplagte mål for en behandlingsmæssig strategi. Dog er den foreliggende viden spredt og danner langt fra en samlet forklaringsmodel. Der er således stadig behov for årsagsøgende studier med henblik på at opnå en bedre forståelse af den aterosklerotiske proces, specielt hos patienter med kroniske inflammatoriske lidelser, herunder RA, hvor udviklingen af aterosklerose kan have et aggressivt forløb. Kun med denne viden kan profylaktiske foranstaltninger og optimering af den medicinske behandling afklares.

Korrespondance: Lone N. Troelsen, Reumatologisk Klinik 4242, Finsencentret, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: lone.troelsen@mail.dk

Antaget: 7. december 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser: Tak til Peter Garred (Vævstypelaboratoriet, Klinisk immunologisk afdeling, H:S Rigshospitalet) og Christian Torp-Pedersen (Kardiologisk klinik Y, H:S Bispebjerg Hospital) for gennemlæsning og kommentarer til manuskriptet. Endvidere tak til Gigtforeningen for økonomisk støtte.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Litteratur

1. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extra-articular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002;46:862-73.
2. Goodson NJ, Marks J, Lunt M et al. Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with an onset in the 1980's and 1990's. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1595-601.
3. Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:36-40.
4. Del Rincon I, Williams K, Stern MP et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001;44:2737-45.
5. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Testa A et al. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine* 2003;82:407-13.
6. 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.
7. 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;48:3061-67.
8. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis* 2004;63:31-5.
9. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005;52:722-32.
10. 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.
11. 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.
12. Sattar N, McCarey DW, Capell HA et al. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108:2957-63.
13. Hernanz A, Plaza A, Martin-Mola E et al. Increased plasma levels of homocysteine and other thiol compounds in rheumatoid arthritis women. *Clin Biochem* 1999;32:65-70.
14. Ridker PM, Rifai N, Rose L et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65.
15. Hansson GK. Mechanisms of disease - inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
16. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-74.
17. Soderlin MK, Nieminen P, Hakala M. Functional status predicts mortality in a community based rheumatoid arthritis population. *J Rheumatol* 1998;25:1895-9.
18. Tureson C, O'Fallon WM, Crowson CS et al. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:62-7.
19. Gerli R, Schillaci G, Giordano A et al. CD4+CD28-T lymphocytes contribute to early atherosclerotic damage in rheumatoid arthritis patients. *Circulation* 2004;109:2744-8.
20. Swanberg M, Lidman O, Padyukov L et al. MHC2TA is associated with differential MHC molecule expression and susceptibility to rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and myocardial infarction. *Nat Genet* 2005;37:486-94.
21. Szmítko P.E., Verma S. C-reactive protein and statins: IL-8 as a molecular link? *Clin Sci (lon)* 2005;108:493-5
22. Urieli-Shoval S, Linke RP, Matzner Y. Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states. *Curr Opin Hematol* 2000;7:64-9.
23. Luchetti MM, Piccinini G, Mantovani A et al. Expression and production of the long pentraxin PTX3 in rheumatoid arthritis (RA). *Clin Exp Immunol* 2000;119:196-202.
24. Napoleone E, Di Santo A, Peri G et al. The long pentraxin PTX3 up-regulates tissue factor in activated monocytes: another link between inflammation and clotting activation. *J Leukoc Biol* 2004;76:203-9.
25. Ohlenschlaeger T, Garred P, Madsen HO et al. Mannose-binding lectin variant alleles and the risk of arterial thrombosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2004;351:260-7.
26. Jacobsen S, Madsen HO, Klarlund M et al. The influence of mannose binding lectin polymorphisms on disease outcome in early polyarthritis. *J Rheumatol* 2001;28:935-42.
27. Garred P, Madsen HO, Marquaet H et al. Two edged role of mannose binding lectin in rheumatoid arthritis: a cross sectional study. *J Rheum* 2000;27:26-34.
28. Andreaskos E, Foxwell B, Feldmann M. Is targeting Toll-like receptors and their signaling pathway a useful therapeutic approach to modulating cytokine-driven inflammation? *Immunol Rev* 2004;202:250-65.
29. Diamant M, Tushuizen ME, Sturk A et al. Cellular microparticles: new players in the field of vascular disease? *Eur J Clin Invest* 2004;34:392-401.
30. Martínez MC, Tesse A, Zobairi et al. Shed membrane microparticles from circulating and vascular cells in regulating vascular function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289:1106-14.
31. Knijff-Dutmer EAJ, Koerts J, Nieuwland R et al. Elevated levels of platelet microparticles are associated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1498-503.
32. Berckmans RJ, Nieuwland R, Tak PP et al. Cell-derived microparticles in synovial fluid from inflamed arthritic joints support coagulation exclusively via a factor VII-dependent mechanism. *Arthritis Rheum* 2002;46:2857-66.
33. McEntegart A, Capell HA, Crean D et al. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001;40:640-4.
34. Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA. Long-term rheumatoid arthritis and endothelial dysfunction. *Atherosclerosis* 2004;176:197-8.
35. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173-7.
36. Johnsen SP, Larsson H, Tarone RE et al. Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs - a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2005;165:978-84.
37. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Medicine* 2005;352:20-8.
38. McCarey DW, McInnes LB, Madhok R et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;363:2015-21.
39. Hermann F, Forster A, Chenevard R et al. Simvastatin improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:461-4.