



ISSN NO. 2320-5407

Journal Homepage: - www.journalijar.com

INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH (IJAR)

Article DOI:10.21474/IJAR01/2736
DOI URL: <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/2736>



INTERNATIONAL JOURNAL OF
ADVANCED RESEARCH (IJAR)
ISSN 2320-5407
Journal homepage: <http://www.journalijar.com>
Journal DOI:10.21474/IJAR01

RESEARCH ARTICLE

THE PREDICTIVE FACTORS OF THE CARDIOVASCULAR INFRINGEMENT IN THE RHEUMATOID ARTHRITIS

H. Jallal¹, S. Arioua¹, A.Zbitou¹, L. Bendriss¹, A. Khatouri¹, M. Ghazi² and R. Naiman².

1. Service de cardiologie Hôpital militaire Avicenne; CHU Mohammed VI Marrakech.
2. Service de rhumatologie Hôpital militaire Avicenne; CHU Mohammed VI Marrakech.

Manuscript Info

Manuscript History

Received: 15 November 2016
Final Accepted: 17 December 2016
Published: January 2017

Abstract

Cardiovascular disease incidence is increased in patients suffering rheumatoid arthritis, The latter is a risk factor so important as the diabetes. In a prospective study, 40 patients with RA were compared with age- and sex-matched controls

Results:- The intima-media thickness was significantly higher in patients with RA higher than control patients (0.759 mm vs 0.558 mm; $P < 0.001$). We found a higher TR, in patients with RA. But, C-HDL and C-LDL were not significantly different between the both groups

Conclusion:- Increased attention to cardiovascular risk in RA will be necessary to reduce the excess CV mortality and morbidity in RA patients. It appears that the excess risk that is observed in the RA population can be explained, in part, by promotion of CV disease through increased systemic inflammation associated with RA.

Copy Right, IJAR, 2016., All rights reserved.

Introduction:-

La mortalité dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) est multipliée par deux par rapport à la population générale, cette surmortalité s'expliquant dans la moitié des cas par des événements cardiovasculaires (CV). Récemment, une surmortalité a été associée à la PR avec une espérance de vie réduite de cinq à dix ans (1). Plusieurs travaux ont mis l'accent sur la place prépondérante des événements cardiovasculaires qui expliqueraient en moyenne 50 % de cette surmortalité liée à la PR (2); Les facteurs de risque CV traditionnels n'expliquent pas seuls la majoration du risque CV, même si le tabagisme et les modifications du profil lipidique semblent impliqués. Le risque CV dans la PR est essentiellement lié à l'état inflammatoire chronique qui entraîne de nombreuses modifications métaboliques. D'autres paramètres comme les traitements utilisés jouent également un rôle. Le but de notre étude est de rechercher chez les patients atteints de PR les facteurs prédictifs pour développer un accident cardiovasculaire et cela de façon indépendante des autres facteurs de risque cardiovasculaires classiques.

Patients et Methodes:-

Nous avons mené une étude prospective, incluant 80 patients dont 40 sont atteints de PR (groupe PR) et 40 témoins (groupe des témoins). La durée totale de l'étude est de 24 mois allant de janvier 2013 au mois de janvier 2015. Afin d'obtenir une population la plus homogène possible, nous avons inclus dans l'étude

Corresponding Author:-H. Jallal.

Address:-Service de cardiologie Hôpital militaire Avicenne; CHU Mohammed VI Marrakech.

les patients dont l'âge est supérieur à 20 ans présentant une PR répondant aux critères de l'ACR sans antécédents cardio-vasculaires cliniques. Nous avons exclu de l'étude les patients ayant déjà présenté une complication cardiovasculaire : cardiopathie ischémique (angor ou infarctus du myocarde [IDM], accident vasculaire cérébral [AVC] transitoire ou constitué), artériopathie oblitérante des membres inférieurs, les patients présentant les facteurs de risque cardiovasculaire classiques et les pathologies associées suivants : pathologie hépatique, syndrome néphrotique, dysthyroïdie, et alcoolisme. Les patients atteints de PR ont été comparés à 40 témoins appariés par l'âge et le sexe. Les sujets témoins ont été soumis aux mêmes critères d'exclusion que les sujets PR. Ces témoins ont été recrutés dans la consultation du service de traumatologie de l'Hopital militaire de Laayoun. Ils sont atteints de lombosciatalgies commune ou arthrose indemnes de toute pathologie inflammatoire, infectieuse ou tumorale. Un questionnaire (HAQ) a été rempli et le DAS28 a été calculé. Tous les patients ont bénéficié d'un bilan biologique comportant : le dosage de la glycémie à jeun et HbA1c, l'acide urique et la créatinine sanguine, de la C-réactive protéine (CRP), la vitesse de sédimentation (VS) ainsi qu'un bilan lipidique réalisé après un jeun de 12 heures comportant : le cholestérol total (CT), triglycérides (TG), cholestérol-HDL (C-HDL), Tous les patients ont bénéficié en outre d'une recherche échographique des plaques d'athérome avec mesure de l'épaisseur intima media (EIM) des carotides communes et d'une échocardiographie transthoracique et enfin d'une mesure de l'IPS au niveau des membres inférieures.

Analyse Statistique:-

Les différentes données ont été analysées par le logiciel SPSS. L'analyse a comporté deux volets

Un volet Descriptif:-

Cette analyse a comporté un calcul des moyennes et des écarts-types pour les variables quantitatives et un calcul des fréquences pour des variables qualitatives. Le seuil de signification a été fixé à 0,05. Une différence est dite significative si p est compris entre 0,05 et 0,01. La différence est très significative si p est compris entre 0,01 et 0,001. La différence est hautement significative si $p < 0,001$.

Un volet analytique:-

Cette analyse a consisté à étudier des corrélations entre les variables

Resultats:-

Nous avons recueilli l'âge actuel, le sexe, l'IMC ainsi que l'ancienneté de la PR par rapport au début de notre étude. L'activité de la maladie rhumatoïde a été évaluée grâce au calcul des indices fonctionnels : DAS 28 et le HAQ (Tableau 1). Concernant le bilan inflammatoire dans le groupe PR, nous nous sommes basés sur l'étude de la VS et de la CRP afin de refléter l'activité de la PR (tableau 2). Concernant les traitements symptomatiques, nous nous sommes intéressés essentiellement à la prise ou non de corticoïdes. 90% des patients étaient sous corticothérapie. Quant aux traitements de fond, la majorité des patients (36 patients, soit 90 % des cas) ont bénéficié d'un traitement de fond à base de méthotrexate (MTX) et 10% sous salazopyrine

Tableau 1:- Caracteristiques épidemiocliniques du groupe polyarthrite rhumatoïde (PR)

	Groupe PR (40)
Age moyen (mois)	52.7±19.4
Sexe ratio (F/H)	3
IMC (kg/m ²)	25,42 ± 4,27
Durée moyen d'évolution de la PR (mois)	91,2 ± 84,72 [10 mois–25 ans]
DAS (28)	2.9±1.6
HAQ	0.92±0.94

Tableau 2: Parametres biologique dansle groupe PR.

	Moyennes	Valeurs normales
Cholestérol Total	4,9± 1,1 [2,89 – 8,2]	5,2 à 6,4 mmol/L
LDL	3,3± 0,9 [1,61 – 5,20]	< 3,3
HDL	1,4± 0,3 [0,91 – 2,64]	1,0 à 1,65 mmol/L
Triglycérides	1,3± 0,4 [0,59 – 2,77]	0,6 à 1,7 mmol/L

Glycémie	5,7± 0,9 [4,3 – 8,29]	4,5 – 6, 2mmol/l
HbA1c	5,3±0,8 [4,5 – 8,5]	6%
CRPus	13,3± 19,9 [1 - 95]	<6mg/l
Acide urique	276,1± 70,5 [149 - 415]	200 et 415 µmol/

Dans le groupe PR La durée moyenne de l'évolution de la PR : 7.6±7.06 ans (42% des cas ont une durée < 5 ans), Les patients de sexe féminin ont une atteinte athérosclérotique significativement plus importante par rapport hommes. Le taux moyen des TG est significativement plus élevé chez les patients ayant un EIM ≥ 0.7mm (tableau 3). Concernant le traitement : L'étude de l'EIM en fonction de la dose administrée n'a pas montré de différence significative et la présence des plaques n'est pas corrélée à la prise de fortes doses de corticothérapie

Tableau 3: Correlation entre les paramètres lipidiques et l'EIM dans le groupe PR.

	EIM ≥ 0.7mm	EIM < 0.7 mm	p
CT (mmol/l)	4.98	4.87	0.798
HDL-c (mmol/l)	1.30	1.54	0.561
LDL-c (mmol/l)	3.01	2.95	0.565
TG (mmol/L)	1.64	1.02	0.015

Il n'existe pas de différence statistiquement significative de l'âge, du sexe, de la masse corporelle entre les deux groupes. Seule la pression artérielle et systolique et diastolique est significativement plus élevée dans le groupe PR (tableau 4). Concernant les marqueurs biologiques de l'inflammation, la VS ainsi que la CRP sont significativement plus élevées dans le groupe présentant une PR par rapport aux témoins (Tableau 4)

Tableau 4:- Comparaison des caractéristiques épidémiologiques et biologiques entre le groupe polyarthrite rhumatoïde (PR) et la population témoin.

	Groupe PR (40)	Groupe témoin (40)	P
Age	52.7±19.4	51.8±18.3	0.665
Sexe ratio (H/F)	3	2.5	0.570
PAS (mmhg)	145.82	141.22	0.007
PAD (mmhg)	79.26	74.55	0.006
IMC (Kg/m ²)	25,42 ± 4,27	26,42 ± 5,30	0.445
VS (mm/h)	40.18	10.76	0.000
CRP (mg)	13.31	2.60	0.001
Glycémie a jeun (mmol/l)	5,7± 0,9 [4,3 – 8,29]	5,1± 0,7 [3,2 – 7,29]	0.992
HbA1c %	5,3±0,8 [4,5 – 8,5]	5,2±0,3 [4,5 – 7,01]	0.998
Ac urique (µmol/)	276,1± 70,5 [149 - 415]	270,1± 60,2 [138 - 460]	0.774

L'EIM est plus élevée dans le groupe PR que dans le groupe témoin : 1,1 mm vs 0,558 mm (p < 0,01) (Tableau 5), l'EIM est corrélée avec la durée de l'évolution de la PR et non pas avec l'âge de son début (figure 1). La comparaison des moyennes des paramètres lipidiques a montré une augmentation significative des taux triglycérides dans le groupe PR, le taux du CT ainsi que le C-LDL et de C-HDL n'ont pas montré de variation significative (Tableau5).

Tableau 5:- Comparaison des différents paramètres du profil lipidique ainsi que l'épaisseur Intima media (EIM) entre le groupe polyarthrite rhumatoïde (PR) et la population témoin.

	Groupe PR	Groupe témoin	P
TR (mmol/l)	1,3± 0,4 [0,59 – 2,77]	1,04± 0,4 [0,30 – 2,60]	0.001
CT (mmol/l)	4,5± 1,1 [2,89 – 8,2]	4,4± 1,2 [2,86 – 8,1]	0.254
C-HDL (mmol/l)	1,2± 0,3 [0,91 – 2,64]	1,3± 0,3 [0,94 – 2,66]	0.886
C-LDL (mmol/l)	3,3± 0,9 [1,61 – 5,20]	3,1± 0,6 [1,50 – 5,10]	0.776
EIM mm	1.1±1.1	0,558	p < 0,001

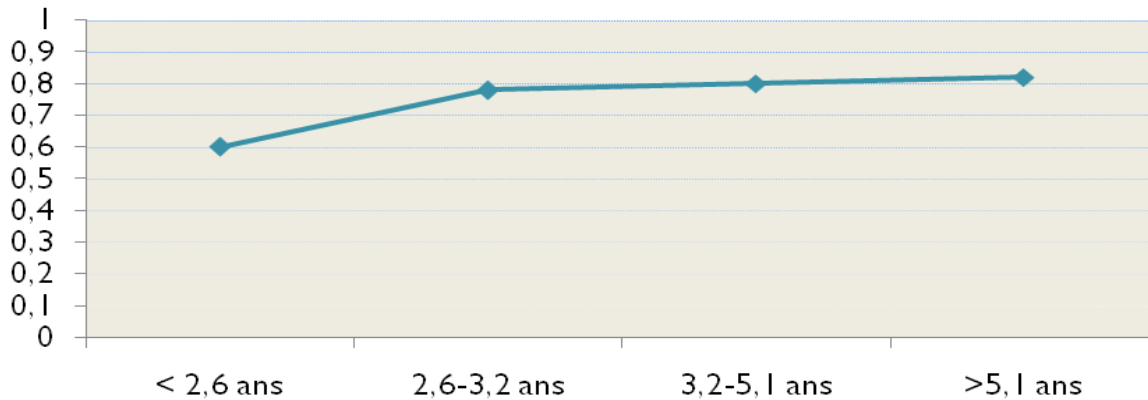


Figure 1:- Correlation Entre l'EIM et Das 28.

Discussion:-

L'augmentation de la mortalité des patients ayant une PR par rapport à la population générale est bien établie (3). La pathologie cardiovasculaire rend compte d'une augmentation d'environ 50% de la mortalité au cours de la PR par un accroissement du risque de mortalité cardiaque et neurologique (4). Une analyse du registre des médecins généralistes anglais a montré une mortalité globale supérieure de 60 % dans le groupe PR par rapport aux patients ayant une arthrose ou n'ayant aucune affection ostéo-articulaire. La mortalité liée à la pathologie cardiovasculaire est supérieure de 30 à 60 % par rapport aux deux groupes témoins (5). Les facteurs de risque classiques y contribuent certes mais il semble aussi que des éléments propres à la PR notamment l'existence d'une inflammation systémique, y participent (6). En outre, les lymphocytes T impliqués dans la pathogenèse de la PR joueraient également un rôle important dans les syndromes coronariens aigus et dans l'instabilité de la plaque d'athérome (7).

La morbidité cardiovasculaire est également augmentée, avec un sur-risque attribuable à la PR aussi important que celui du diabète (3,8). L'étude la plus démonstrative est celle réalisée à partir de la population générale danoise (8). Plus de 4 millions de personnes ont été suivies (4 311 022 personnes) de 1997 à 2006 : 10 447 ont développé une PR et 130 215 un diabète. Le risque d'IDM est de 1,7 [1,5-6,9] chez les patients atteints de PR, similaire à celui des diabétiques : 1,7 [1,6-1,8] ($p = 0,64$) (3,9). Le risque d'IDM au cours de la PR est similaire à celui de sujets normaux, mais plus âgés de 10 ans (8). L'augmentation du risque d'IDM par rapport à l'évolution de la PR est controversée : elle pourrait précéder le diagnostic, apparaître dès le diagnostic, dans l'année suivante ou seulement 7 ans après (9). L'atteinte coronaire, plus souvent asymptomatique, est également plus grave que dans la population générale, puisqu'elle est plus couramment multitrunculaire avec un risque augmenté de récurrence et de décès après un premier IDM (3). De nombreuses études concernant des marqueurs précoces et infracliniques ont été réalisées dans la PR (10). L'altération de la fonction endothéliale et l'augmentation de la rigidité artérielle et de l'épaisseur intima-média, qui sont des facteurs prédictifs d'accident cardiovasculaire, ont été retrouvées chez les patients ayant une PR par rapport aux sujets contrôles dans des études transversales ou longitudinales (10). Il existe également une augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire dans le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante (SPA), du même ordre que celle observée dans la PR (11, 12).

La maladie athéromateuse peut rester plusieurs années silencieuse avant l'apparition de symptômes cliniques. Actuellement, grâce au développement de nouvelles méthodes d'évaluation comme l'ultrasonographie en mode B à haute résolution en particulier au niveau de l'artère carotide, l'athérosclérose peut être dépistée très précocement et cela en mesurant l'EIM. Cette mesure échographique de l'EIM constitue un nouveau marqueur du risque cardiovasculaire ayant une valeur prédictive positive. Nos résultats concernant l'EIM sont concordants avec ceux d'autres études qui ont comparé l'EIM des patients atteints de PR à celle de témoins et ont retrouvé une EIM plus élevée chez les patients PR que chez les sujets témoins. Dans l'étude de Park et al. (13) concernant 53 femmes souffrant de PR n'ayant aucun antécédent cardiovasculaire et 53 témoins appariés par l'âge, il existe une augmentation significative de l'EIM dans le groupe PR. Dans cette même étude, l'augmentation de l'EIM est positivement corrélée à la durée d'évolution de la maladie. En effet, les PR de moins d'une année d'évolution sont associées à une moindre augmentation de l'EIM.

Dans l'étude de Kumeda et al. (14) qui a porté sur 138 PR et 94 témoins matchés par l'âge, le sexe et les facteurs de risque cardiovasculaires, l'EIM est significativement plus élevée dans le groupe PR. La durée d'évolution de la maladie ainsi que sa sévérité sont positivement corrélées à l'EIM. Mary et al. (13) ont étudié de façon prospective 98 patients souffrant de PR et ne présentant aucune maladie cardiovasculaire ni autres facteurs de risques vasculaires classiques. Ils ont été comparés à 98 témoins appariés par l'âge, le sexe et l'ethnie et obéissant aux mêmes critères d'exclusion que les patients atteints de PR. Ils ont retrouvé une prévalence significativement plus élevée des plaques d'athérome dans le groupe PR par rapport au groupe témoin (44 % vs 15 % ; $p < 0,001$)

La dyslipidémie observée dans la PR illustre les intrications entre l'inflammation et les facteurs de risque traditionnels. Lorsque la PR est actif, le cholestérol total et le LDL-C sont diminués, alors que contrairement à la population générale, le risque de mortalité CV est augmenté (3). Cela traduit un processus inflammatoire non contrôlé malgré le traitement. Toutefois, même si le cholestérol total est diminué, il existe dans la PR une dyslipidémie caractérisée par une réduction encore plus importante du HDL avec une augmentation de l'indice athérogène (15). En outre, le taux du C-HDL est plus élevé chez les patients en rémission que chez ceux ayant une maladie rhumatoïde active. Dans notre étude, nous n'avons pas noté une baisse significative du taux du C-HDL dans le groupe PR par rapport aux sujets témoins. Quant au LDL-C, son rôle prédictif vis-à-vis de la mortalité et des événements coronariens a été très bien documenté dans plusieurs études dans la population générale (17). Dans la PR, les études sont controversées : dans certaines le taux de LDL-C est élevé et corrélé à l'activité de la maladie [18] contrairement à d'autres où la concentration de C-LDL est plutôt vers la baisse. Nos résultats ont retrouvé une légère augmentation du taux du C-LDL dans le groupe PR par rapport aux sujets témoins mais sans atteindre le seuil significatif (2,96 mmol/L vs 2,86 mmol/L ; $p = 0,562$). La triglycéridémie est très variable. Souvent elle évolue sur le versant athérogène [18] et d'autrefois elle est de concentration normale ou même abaissée (17). Dans notre étude, la triglycéridémie est légèrement plus élevée dans le groupe PR par rapport à la population témoin (1,32 mmol/L vs 1,04 mmol/L) de façon significative, de même dans le groupe PR il ressort une corrélation statistiquement significative entre l'augmentation de l'EIM et l'hypertriglycéridémie. Au cours de la PR, la CRP est non seulement un outil précis pour le suivi de la maladie mais elle est devenue maintenant un facteur de risque cardiovasculaire à prendre en compte. En effet, la CRP constitue un dénominateur commun entre la PR et l'athérosclérose. Quant à son action sur le profil lipidique au cours de la PR, de nombreuses études ont retrouvé que l'élévation de la CRP était associée à une diminution des facteurs protecteurs notamment l'ApoA1 et le C-HDL (19) d'une part, et d'autre part à une élévation des facteurs athérogènes. L'influence des traitements de la PR sur le système artériel est très importante à considérer. Certaines études ont pointé le doigt sur la corticothérapie en l'associant à une augmentation de la prévalence des maladies cardiovasculaires et ainsi à une surmortalité cardiovasculaire (20). En effet, les corticoïdes pourraient favoriser l'athérome en raison de leur effet délétère sur le métabolisme lipidique, glucidique et la tension artérielle, d'une part, et d'autre part, la prise de corticoïdes pourrait traduire également l'existence d'une maladie plus sévère aux risques cardiovasculaires plus importants. L'étude de Del Rincon (21) réalisée chez 647 patients ayant une PR, a consisté en une étude échographique de l'artère carotide. Après appariement sur les facteurs de risque cardiovasculaires, les PR ayant reçu une corticothérapie supérieure à 16,4 g avaient plus souvent des plaques carotidiennes et des artères incompressibles que les PR n'ayant jamais reçu de corticothérapie.

Un meilleur contrôle de l'activité de la PR par les traitements de fond, notamment le MTX, permet de réduire la mortalité cardiovasculaire. Choi et al. (12) ont étudié 191 patients décédés sur une cohorte de 1240 patients suivis en ambulatoire pour une PR. Dans cette étude, les décès par maladie cardiovasculaire sont réduits à 70 % sous MTX comparés aux patients qui n'étaient pas sous MTX. Cette réduction de maladie cardiovasculaire résulte probablement de l'amélioration de la mobilité et du contrôle du processus inflammatoire. Actuellement, plusieurs études ont démontré qu'un traitement par les statines permettrait de réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaires tant en prévention primaire que secondaire et cela par le biais non seulement de leur effet hypocholestérolémiant mais aussi leur effet anti-inflammatoire puisque les statines diminuent la synthèse de la CRP de 15 à 25 % (23). Le risque de récurrences d'infarctus du myocarde est ainsi moins important chez les patients qui ont à la fois une diminution du C-LDL et de la CRP lors du traitement par statines.

Conclusion:-

La PR est une maladie systémique responsable d'une augmentation de la mortalité essentiellement d'origine CV. Les événements CV sont en effet plus fréquents mais également plus graves au cours de la PR comparé à la population générale. L'augmentation du risque CV ne peut pas être expliquée que par les facteurs de risque CV traditionnels, elle est essentiellement liée à l'état inflammatoire chronique qui entraîne de nombreuses modifications métaboliques. Ces constatations nous ont amenés à nous pencher sur l'étude des facteurs prédictives de l'atteinte cardiovasculaires au cours de la PR à travers une comparaison du profil lipidique et de la mesure échographique de l'EIM de l'artère carotide avec des sujets témoins appariés par l'âge et le sexe, Nos résultats ont montré en accord avec la littérature une augmentation significative de l'EIM chez les sujets atteints de PR par rapport à la population témoin, les perturbations lipidiques dans la PR rapportées dans la littérature et l'augmentation de l'EIM justifient un contrôle strict de l'activité de la maladie et la réalisation périodique d'un bilan lipidique ainsi que la prescription des statines selon les recommandations en vigueur en considérant la PR comme un facteur de risque cardiovasculaire à part entière.

Reference:-

1. Wallberg-Jonsson S, Ohman ML et al (1997), *J Rheumatol* 1997;24:445-5
2. Navarro-Cano G, Del Rincon I et al (2003), . Association of mortality with disease severity in rheumatoid arthritis, independent of comorbidity. *Arthritis Rheum* 2003;48:2425-33
3. Symmons DP, Gabriel SE(2011) . Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2011 ; 7 : 399-408
4. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al (2008). Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis : a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008 ; 59 : 1690-7
5. Watson DJ, Rhodes T, Guess H(2003). All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis in the UK general practice research database. *J Rheumatol* 2003;30:1196-202
6. Solomon DH, Curhan GC et al (2004). Cardiovascular risks in women with and without rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3344-9
7. Weyand CM, Gornzy JJ et al (2001). T cell immunity in acute coronary syndromes. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1011-20
8. Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, et al (2011). The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus : a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 929-34.
9. Kerola AM, Kauppi MJ et al (2012). How early in the course of rheumatoid arthritis does the excess cardiovascular risk appear ? *Ann Rheum Dis* 2012 ; 71 : 1606-15.
10. Sandoo A, Veldhuijzen van Zanten JJ, et al (2011). Vascular function and morphology in rheumatoid arthritis : a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 ;50 : 2125-39.
11. Nurmohamed MT, van der Horst-Bruinsma I et al (2012). Cardiovascular and cerebrovascular diseases in ankylosing spondylitis : current insights. *Curr Rheumatol Rep* 2012 ; 14 : 415-21.
12. Jammitski A, Symmons D, Peters MJ, et al (2013). Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis : a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2013 ; 72 : 211-6.
13. Park YB, Ahn CW et al (2002). Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis Rheum* 2002;46:1714-9
14. Kumeda Y, Inaba M, Goto H et al (2002). Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(6):1489-97
15. Mary J, Moeller E, Davis A, et al (2006). Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2006;144:249-56
16. Soubrier M, Bruckert E (2010). Should rheumatologists prescribe statins ? *Rev Rhum* 2010 ; 77 : 115-7.
17. Boers M, Nurmohamed MT, Doelman CJ, et al (2003). Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:842-5
18. Georgiadis AN, Papavasiliou EC et al (2006). 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;8:1-7
19. Wallberg-Jonsson S, Backman C et al (2001). Increased prevalence of atherosclerosis in patients with medium term rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:2597-602
20. Flipo RM(2007). Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. A population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2007;56: 820-30

21. Del Rincon I, O'Leary DH, Haas RW (2004). Effect of glucocorticoids on the arteries in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50: 3813–22.
22. Choi HK, Hernan MA et al (2002). Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173–7
23. McInnes IB, McCarrey DW, Sattar N (2004). Do statins offer therapeutic potential in inflammatory arthritis? *Ann Rheum Dis* 2004;63: 1535–7