



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari
Scuola di Dottorato di Ricerca in Scienze Mediche, Cliniche e

Sperimentali

Indirizzo in Scienze Reumatologiche

Ciclo XXVIII

**Influenza della sindrome metabolica sul raggiungimento
della “minimal disease activity” e delle sue componenti in
pazienti con artrite psoriasica in terapia con inibitori del
TNF- α .**

Direttore della Scuola: Ch.mo Prof. Gaetano Thiene

Coordinatore d’Indirizzo: Ch.mo Prof. Leonardo Punzi

Supervisore: Ch.mo Prof. Leonardo Punzi

Dottorando: Luisa Costa



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE MEDICHE, CLINICHE E
SPERIMENTALI

INDIRIZZO: SCIENZE REUMATOLOGICHE

CICLO XXVIII

**Influenza della sindrome metabolica sul raggiungimento della
“minimal disease activity” e delle sue componenti in pazienti con
artrite psoriasica in terapia con inibitori del TNF- α .**

Direttore della Scuola: Ch.mo Prof. Gaetano Thiene

Coordinatore d’Indirizzo: Ch.mo Prof. Leonardo Punzi

Supervisore: Ch.mo Prof. Leonardo Punzi

Dottorando: Luisa Costa

INDICE

RIASSUNTO	pag. 5
SUMMARY	pag. 8
1. INTRODUZIONE	pag. 11
1.1 ARTRITE PSORIASICA	pag. 11
1.2 CENNI STORICI	pag. 11
1.3 EPIDEMIOLOGIA	pag. 13
1.4 EZIOPATOGENESI	pag. 14
1.5 MANIFESTAZIONI CLINICHE	pag. 16
1.6 INDAGINI LABORATORISTICHE E STRUMENTALI	pag. 19
1.7 DIAGNOSI	pag. 21
1.8 TERAPIA	pag. 22
2. SCOPO DELLO STUDIO	pag. 24
3. PAZIENTI E METODI	pag. 25
4. ANALISI STATISTICA	pag. 27
5. RISULTATI	pag. 28
6. DISCUSSIONE	pag. 34
7. BIBLIOGRAFIA	pag. 38
Ringraziamenti	pag. 44

Riassunto

Introduzione: L'artrite psoriasica (AP) sembra essere una condizione sistemica che coinvolge non solo le articolazioni e la cute, ma anche altri siti come occhio, intestino e vasi. Inoltre, numerosi studi hanno dimostrato l'elevata prevalenza della sindrome metabolica (SM) nei pazienti con AP.

Scopo: Considerando il ruolo centrale del TNF- α sia nelle malattie infiammatorie che nei processi metabolici, abbiamo progettato questo studio con lo scopo di valutare l'influenza della SM sul raggiungimento della attività minima di malattia (MDA) e delle sue componenti in pazienti con AP in terapia con inibitori del TNF- α con un periodo di follow-up di 24 mesi.

Pazienti e Metodi: Una coorte di pazienti con AP, classificati in base ai criteri CASPAR, è stata valutata presso le Unità di Reumatologia dell'Università di Padova e dell'Università Federico II di Napoli. I criteri di inclusione sono stati: entrambi i sessi, età > 18 anni, primo inizio di terapia con anti-TNF- α , condizioni mediche stabili, assenza di malattie reumatiche diverse dall'AP. I criteri di esclusione sono stati: l'uso di una precedente terapia biologica e l'uso concomitante di steroidi.

I dati dei pazienti sono stati raccolti al tempo di inizio della terapia (T0), dopo 12 mesi (T1) e 24 mesi (T2). La valutazione dei parametri metabolici e di malattia è stata eseguita ad ogni visita. I criteri NCEP-ACT III sono stati utilizzati per identificare i soggetti con sindrome metabolica ed i criteri MDA per valutare la attività minima della malattia.

Risultati: Sulla base dei criteri di inclusione e di esclusione, 330 soggetti sono stati arruolati nello studio. I due gruppi di pazienti non mostravano differenze statisticamente significative per le variabili demografiche eccetto che per il BMI (p

= 0.023), la conta di entesi dolenti ($p = 0,002$) e la conta delle articolazioni tumefatte ($p < 0.001$).

Dopo 24 mesi di terapia, 157 pazienti (47.8%) su 330 raggiungevano la MDA. Tra i pazienti che non raggiungevano la MDA, 134 (77.4%) presentavano sindrome metabolica.

L'analisi univariata ha indicato che i pazienti con sindrome metabolica avevano meno probabilità di raggiungere la MDA rispetto ai pazienti senza sindrome metabolica (OR 0.45, $p < 0.001$). Questa associazione inversa è rimasta statisticamente significativa nel modello di regressione multivariata (OR 0.56, $p < 0.001$).

Una durata più lunga di AP risultava associata con una minore probabilità di raggiungere la MDA sia in univariata (OR 0.98, $p = 0.027$) che multivariata (OR 0.98, $p = 0.012$), mentre il BMI era significativamente associato solo nel modello di univariata (OR 1.30, $p = 0.029$).

Inoltre tra le componenti della sindrome metabolica, quella maggiormente associata al non raggiungimento della sindrome metabolica risultava essere l'aumentata concentrazione di glucosio nel plasma (> 110 mg/dl) sia all'analisi univariata (OR 0.48, $p = 0.000$) che multivariata (OR 0.59, $p < 0.001$). Erano invece associate significativamente solo nel modello di univariata: la circonferenza addominale (OR 0.979, $p = 0.000$), le concentrazioni sieriche di colesterolo HDL-C (OR 1.021, $p = 0.000$) e di trigliceridi (OR 0.993, $p = 0.000$).

La presenza della sindrome metabolica risultava essere associata con una minore probabilità di raggiungere la MDA per le seguenti componenti: conta delle articolazioni dolenti (OR 0.63, $p = 0.015$), conta delle articolazioni tumefatte (OR 0.42, $p < 0.001$), conta delle entesi dolenti (OR 0.73, $p = 0.007$), indice PASI

(Psoriasis Area Severity Index) (OR 0.51, $p < 0.001$) e indice di disabilità HAQ (Health Assessment Questionnaire) (OR 0.66, $p = 0.015$).

Conclusioni: I risultati di questo studio indicano che la presenza di sindrome metabolica è associata ad una minore probabilità di raggiungere la MDA nei pazienti con AP in terapia con inibitori del TNF- α .

Probabilmente la ragione principale di questo risultato è correlata all'aumentata secrezione di adipochine che nei soggetti con sindrome metabolica contribuisce allo sviluppo di uno stato pro-infiammatorio, aumentando la sintesi e il rilascio di citochine pro-infiammatorie, in particolare l'interleuchina-6 e il TNF- α , il cui ruolo è ben consolidato nella patogenesi di AP.

Summary

Introduction: Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory arthropathy associated with skin and/or nail psoriasis. Several studies have shown a high prevalence of metabolic syndrome (MetS) in PsA patients.

Aim: The aim of this study was to evaluate the influence of MetS on the achievement of minimal disease activity (MDA) and its components in PsA patients in therapy with inhibitors of TNF- α with a follow-up period of 24 months.

Patients and Methods: A cohort of PsA patients, classified on the basis of CASPAR criteria, was assessed at the University of Padova and at University Federico II of Naples. Inclusion criteria were both sexes, age > 18 years, starting therapy with anti-TNF- α , stable medical conditions and no rheumatic diseases other than PsA. Exclusion criteria were previous use of biologic therapy and concomitant use of steroids.

Patients' data were collected at baseline (T0), and after 12 months (T1) and 24 months (T2) of therapy.

Assessment of metabolic and disease activity parameters was performed at each visit. The NCEP-ACT III criteria were used to identify subjects with MetS and the MDA criteria to evaluate the disease activity.

Results: On the basis of the inclusion and exclusion criteria, 330 subjects were included in the study. One hundred and ninety-six patients (59.3 %) were classified as having MetS.

After 24 months of treatment, 157 patients (47.8%) out of 330 achieved MDA. Among patients not achieving MDA, 134 (77.4 %) had MetS.

Univariate analysis indicated that patients with metabolic syndrome were less likely to achieve MDA than patients without metabolic syndrome (OR 0.45, $p < 0.001$).

This inverse association remained statistically significant in the multivariate regression model (OR 0.56, $p < 0.001$). Longer duration of PsA was associated with lower probability of achieving MDA both in univariate (OR 0.98, $p = 0.027$) and multivariate models (OR 0.98, $p = 0.012$), while BMI was significantly associated only in the univariate model (OR 1.30, $p = 0.029$).

In addition, among MetS components, plasma glucose concentration (> 110 mg / dl) was associated with lower probability of achieving MDA both in univariate analysis (OR 0.48, $p = 0.000$) and multivariate (OR 0.59, $p < 0.001$). Instead, waist circumference (OR 0.979, $p = 0.000$), serum concentrations of HDL-C (OR 1.021, $p = 0.000$) and triglycerides (OR 0.993, $p = 0.000$) were significantly associated only in univariate analysis.

The presence of metabolic syndrome was found to be associated with a lower probability of achieving MDA in the following domains: tender joint count (OR 0.63, $p = 0.015$), swollen joint count (OR 0.42, $p < 0.001$), tender enthesal count (OR 0.73, $p = 0.007$), PASI (Psoriasis Area Severity Index) (OR 0.51, $p < 0.001$) and HAQ (Health Assessment Questionnaire) (OR 0.66, $p = 0.015$).

Conclusions: The results of this study indicate that metabolic syndrome is associated with a lower probability of achieving MDA in PsA patients in therapy with anti-TNF- α .

Probably a major reason of this result is related to the increased secretion of adipokines. In subjects with metabolic syndrome, these factors contribute to the development of a pro-inflammatory state, increasing the synthesis and the release of pro-inflammatory cytokines, in particular interleukin-6 and TNF- α , whose role is well established in the pathogenesis of PsA.

1. INTRODUZIONE

1.1 ARTRITE PSORIASICA

L'artrite psoriasica (AP) è un'entesoartrite che si sviluppa in pazienti con psoriasi cutanea e/o ungueale, appartenente al gruppo delle spondiloartriti sieronegative (1).

1.2 CENNI STORICI

Si ritiene che il termine "lebbra" citato frequentemente nella Bibbia, stesse ad indicare in realtà molte malattie dermatologiche tra cui la psoriasi. Infatti, secondo alcuni reperti archeologici, i soggetti affetti da artrite psoriasica erano considerati sofferenti di "lebbra biblica" e inviati ai monasteri (2).

La possibile insorgenza di un impegno articolare in corso di psoriasi fu descritta da Alibert nel 1818 (3). Nel 1888, Bourdillon riportò l'insorgenza di tumefazione delle articolazioni interfalangee distali in alcuni pazienti con psoriasi, denominando tale malattia reumatica "rhumatisme psoriasique" (4).

È nel 1959 che Verna Wright, basandosi sui risultati di uno studio osservazionale su 154 pazienti con psoriasi e diverse manifestazioni reumatiche, introduceva il concetto di artrite psoriasica. Focalizzando l'attenzione sui 118 pazienti con artrite erosiva, egli sviluppava una classificazione degli stessi in tre gruppi distinti (5):

- 1- Pazienti con impegno delle articolazioni interfalangee distali ed associata onicopatia.
- 2- Pazienti con Artrite deformante severa (incluso il quadro dell'artrite mutilante).
- 3- Pazienti con una forma di artrite simile all'artrite reumatoide, senza però positività del fattore reumatoide.

Quattordici anni più tardi, nel 1973, John M.H. Moll e Verna Wright riscrissero il completo spettro clinico dell'Artrite Psoriasica definendo i cinque classici subsets ed includendo anche la spondilite (1).

Questa osservazione contribuì in modo sostanziale nel 1976 alla nascita del concetto di "spondiloartrite sieronegativa", includendo l'artrite psoriasica in questo ambito nosologico (Tabella 1) (6).

Tabella 1. Classificazione delle Spondiloartriti

SPONDILOARTRITI O ENTESOARTRITI SIERONEGATIVE
Spondilite Anchilosante
Artrite Psoriasica
Entesoartrite Enteropatica (<i>in caso di Colite Ulcerosa e Morbo di Crohn</i>)
Entesoartrite Reattiva (<i>Sindrome di Reiter o artriti reattive HLA-B27 correlate</i>)
Sindrome SAPHO
Entesoartriti Indifferenziate

Dalla classificazione delle malattie reumatiche della Società Italiana di Reumatologia (1999).

Nel 2006, un gruppo di ricercatori italiani introduceva il concetto di Malattia Psoriasica. Essi proponevano un complesso scenario patogenetico, in cui il Tumor Necrosis Factor α (TNF- α) giocava il ruolo centrale di motore biologico coinvolto nella patogenesi di tutte le manifestazioni infiammatorie che ne caratterizzano la condizione (7).

1.3 EPIDEMIOLOGIA

I dati epidemiologici riguardanti l'AP, riportati nel corso degli anni, sono stati caratterizzati da un'estrema variabilità, dovuta innanzitutto all'assenza di criteri classificativi comunemente condivisi. L'introduzione nel 2006 dei criteri CASPAR (ClASsification criteria for Psoriatic ARthritis) (8) ha reso i dati tra le differenti popolazioni comparate maggiormente confrontabili.

L'incidenza e la prevalenza stimate nel corso dell'ultimo ventennio in popolazioni di nazionalità diversa presentano valori variabili in un range più o meno ampio: in particolare, l'incidenza oscilla tra 3.02 (Grecia) e 23.1 (Finlandia) casi/100000 abitanti, mentre la prevalenza tra 49.1 (Repubblica Ceca) e 420 (Italia) casi/100000 abitanti (9).

I dati derivati da studi condotti in Italia nel 2005 mostrano una prevalenza di AP pari a 420 casi/100000 abitanti (0.42%) nella popolazione generale ed al 7.7% tra i pazienti affetti da psoriasi. La prevalenza della psoriasi, invece, nella popolazione generale è di circa il 2-3%, e la gravità delle manifestazioni cutanee sembrerebbe associata ad un maggior rischio di sviluppare artrite, sebbene non correli con la severità dell'impegno articolare. Per quanto riguarda il sesso, la distribuzione è omogenea, con un rapporto maschi/femmine pari a circa 1:1 (9, 10).

L'esordio dei sintomi cutanei si verifica più frequentemente nella fascia d'età tra i 20 ed i 50 anni, mentre quello dei sintomi articolari tra i 30 ed i 55 anni. Nel 60-70% circa dei casi la psoriasi precede l'artrite, mentre nel 15-20% dei casi la segue; infine, nel 15% dei casi l'impegno articolare e le manifestazioni cutanee si verificano contemporaneamente.

La negatività degli indici di flogosi e del fattore reumatoide è rilevata in circa il 50% ed in più del 90% dei casi, rispettivamente (11).

1.4 EZIOPATOGENESI

L'artrite psoriasica presenta una complessa eziopatogenesi a cui concorrono fattori genetici, immunologici ed ambientali (12). In soggetti geneticamente suscettibili stimoli ambientali di varia natura attivano i linfociti T determinando, a livello cutaneo un difetto della cheratinizzazione ed a livello articolare la flogosi della membrana sinoviale e delle entesi (12).

Suscettibilità genetica

L'artrite psoriasica è una patologia multigenica autoimmune ad espressione polimorfa in cui l'ereditarietà, rispetto alla maggior parte delle altre malattie reumatiche, svolge un ruolo particolarmente importante (13).

I loci del complesso maggiore di istocompatibilità (Human Leukocyte Antigen) HLA-C e HLA-B sul braccio corto del cromosoma 6, sono quelli che sembrano rivestire un ruolo di primaria importanza nella patogenesi della malattia.

Va comunque chiarito che la presenza in un individuo di geni di suscettibilità definisce la fase di sviluppo preclinico dell'artrite psoriasica che esita con la formazione a livello timico di un repertorio di linfociti T, selezionati per il riconoscimento di "peptidi self", che rimangono latenti fino a quando non attivati da fattori scatenanti (13).

Fattori immunitari

I linfociti T CD8+ svolgono un ruolo importante nella patogenesi sia delle alterazioni cutanee che delle manifestazioni articolari.

Una spiegazione dell'associazione esistente tra gli alleli HLA-B27, HLA-B39 e

HLA-Cw0602 e la sensibilità, da parte di individui positivi, a sviluppare artrite psoriasica può essere data ipotizzando che le molecole codificate da questi alleli riconoscano auto-peptidi derivanti da proteine che si trovano nelle entesi (siti di inserzione tendinea, legamentosa e della capsula articolare all'osso) e nel liquido sinoviale.

Da qui si arriva alla maturazione, nel timo, di un intero repertorio di cellule T selezionato su peptidi self presentati dalle varie molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) di classe I. Oltre alle caratteristiche autoimmuni della patologia, vi è la predominanza di espansione clonale delle cellule T CD8+ nel tessuto e liquido sinoviale e l'interessante osservazione di sviluppo della patologia dopo trapianto di midollo osseo da un donatore con psoriasi (14, 15).

Le cellule T attivate inducono una notevole produzione di citochine pro-infiammatorie e chemochine, principalmente interleuchina (IL)-1 β , IL-2, IL-10, interferone (IFN)- γ e TNF- α , riscontrabili in livelli elevati nel liquido sinoviale, che inducono: neoproduzione di capillari, perpetuazione dello stato infiammatorio con attivazione di precursori circolanti in grado di causare erosioni cartilaginee e ossee e quindi di compromettere l'integrità e la funzionalità delle articolazioni colpite.

Negli stadi avanzati possono realizzarsi importanti erosioni ossee accompagnate, in maniera caratteristica, dalla tendenza a produrre una reazione riparativa (neoapposizione ossea) specie a livello delle inserzioni dei tendini e della capsula.

Fattori ambientali

I fattori di rischio ambientali chiamati in causa nell'artrite psoriasica sono rappresentati dalle infezioni e i traumatismi sia cutanei che articolari.

Koebner nel 1876 notò come le lesioni psoriasiche si evidenziavano con maggiore enfasi nelle regioni anatomiche sottoposte a stimolazioni traumatiche ripetute, come le superfici estensorie dei gomiti, ginocchia, superfici glutee e mani (16, 17). I traumi fisici sarebbero in grado di slatentizzare nuovi antigeni cutanei e favorire l'infiammazione (18, 19).

Tra i fattori ambientali giocano un ruolo anche le infezioni, il fumo, e l'obesità.

1.5 MANIFESTAZIONI CLINICHE

L'artrite psoriasica è una malattia infiammatoria cronica caratterizzata da fasi di attività e fasi di quiescenza. L'esordio clinico, di solito, è insidioso con manifestazioni infiammatorie acute in un terzo dei casi (20). I pazienti riferiscono dolore infiammatorio prevalentemente a livello del rachide lombare, che si irradia alla regione posteriore delle cosce ed alla regione glutea, e a livello delle piccole articolazioni delle mani, accompagnato da una rigidità mattutina che migliora con il movimento.

Frequente è l'interessamento delle strutture periarticolari, in particolare tendini ed entesi, con sviluppo di quadri tipici, quali la dattilite ("dito a salsicciotto", da tenosinovite dei flessori), la fascite plantare, e la tendinopatia achillea.

Nel 1973 Moll e Wright descrissero i cinque subsets clinici più frequenti: oligoarticolare asimmetrico, classico con prevalente impegno delle interfalangee distali, mutilante, poliarticolare simmetrico simil-reumatoide, spondilitico (1) (Tabella 2).

Tabella 2. Subsets clinici dell'Artrite Psoriasica sec. Moll e Wright (1).

<i>Subset clinico</i>	<i>Frequenza (%)</i>
Oligoartrite asimmetrica	60-70
Artrite delle interfalangee distali (classica)	5-10
Artrite mutilante	1-2
Poliartrite simmetrica simil-reumatoide	15-20
Spondilite	5-10

- L'oligoartrite asimmetrica si caratterizza per l'interessamento di un numero di articolazioni generalmente uguale o inferiore a quattro, tra cui quelle maggiormente colpite sono le ginocchia, le caviglie, le metacarpofalangee, le interfalangee di mani e piedi. Talvolta l'interessamento può essere di tipo monoarticolare. Frequente è il reperto di tenosinovite dei flessori di uno o più dita, che assumono aspetto "a salsicciotto" (edematoso, arrossato, dolente e con limitazione funzionale) e che configura il quadro di dattilite (1).

- L'artrite delle interfalangee distali rappresenta una caratteristica distintiva dell'artrite psoriasica, essendo tali articolazioni raramente coinvolte nel corso di altre forme di artrite. Tuttavia, il coinvolgimento esclusivo delle interfalangee distali è piuttosto raro, rimanendo sempre strettamente associato alla localizzazione ungueale della psoriasi. Colpisce più frequentemente il sesso maschile. In molti casi, si osserva l'estensione del processo artritico alle articolazioni vicine, cioè alle interfalangee prossimali ed alle metacarpo/matatarso-falangee, e la presenza di dattilite. È importante notare che l'impegno interfalangeo distale può osservarsi in tutti gli altri subsets (1).

- L'artrite mutilante rappresenta la forma più rara ed è caratterizzata da una severa osteolisi dei capi ossei colpiti, prevalentemente le falangi e le ossa metacarpali, che assumono il tipico aspetto definito "a cannocchiale" (1).

- La forma poliarticolare si caratterizza per un interessamento generalmente simmetrico delle piccole articolazioni di mani e piedi oltre che delle grosse articolazioni soprattutto degli arti inferiori. Colpisce più frequentemente il sesso femminile e presenta carattere erosivo, rendendola talvolta difficilmente distinguibile dall'artrite reumatoide, dalla quale si può differenziare per il minor numero di articolazioni coinvolte, per il più frequente coinvolgimento assiale e per la sieronegatività di markers specifici quali anticorpi anti-citrullina e fattore reumatoide (1).

- Infine, la spondilite psoriasica si caratterizza per un prevalente coinvolgimento del rachide e delle articolazioni sacroiliache. Tale forma entra in diagnosi differenziale con la Spondilite Anchilosante, dalla quale si distingue per la più frequente monolateralità della sacroileite, per il più limitato interessamento del rachide con formazione di sindesmofiti asimmetrici e non marginali, e per la minore prevalenza dell'HLA-B27 (di poco inferiore al 50% di casi) (1).

Il quadro clinico dell'artrite psoriasica è polimorfo e in base all'espressività clinica della componente cutanea e di quella articolare possiamo distinguere tre diverse forme di artrite psoriasica: l'artrite psoriasica definita, l'artrite psoriasica "sine psoriasis", e l'early psoriatic arthritis.

- L'artrite psoriasica "sine psoriasis" si manifesta in pazienti senza psoriasi clinicamente evidente, ma che all'anamnesi presentano familiarità per la psoriasi in parenti di primo o secondo grado. È noto, infatti, come l'artrite possa precedere nel

15-20% dei casi l'insorgenza della psoriasi. In questa forma, mentre il coinvolgimento articolare è clinicamente evidente, quello cutaneo è apparentemente assente. In uno studio è stato dimostrato che nei pazienti con familiarità psoriasica era presente una frequente associazione tra l'HLA-Cw6, l'artrite delle articolazioni interfalangee distali e la dattilite che, invece, non era presente nei pazienti senza familiarità psoriasica, nei quali, viceversa, si riscontrava un incremento della frequenza dell'aplotipo HLA-B27 (21). Gli autori hanno quindi definito il "subset" di artrite psoriasica "sine psoriasis" come una spondiloartrite sieronegativa con aspetti clinici caratterizzanti come la dattilite e/o l'artrite della articolazione interfalangea distale, l'associazione con l'aplotipo HLA-Cw6 e la familiarità per psoriasi (presenza della malattia nei parenti di primo e secondo grado) (21).

- L'early psoriatic arthritis è una forma di artrite di recente insorgenza (non oltre le 12 settimane) osservabile nei pazienti con psoriasi cutanea e/o ungueale clinicamente evidente o in remissione clinica o, in assenza di psoriasi, nei pazienti con familiarità psoriasica. La più frequente presentazione clinica è un'oligo-enteso-artrite, e meno comuni risultano essere invece la spondilite e la poliartrite. Il coinvolgimento delle entesi, la dattilite e l'artrite dell'articolazione interfalangea distale sono comunque delle caratteristiche fondamentali, specialmente nei pazienti con il subset "sine psoriasis".

1.6 INDAGINI LABORATORISTICHE E STRUMENTALI

Le indagini di laboratorio sono poco specifiche per la diagnosi di artrite psoriasica. Esse mostrano l'aumento degli indici di flogosi, sebbene in circa il 50% dei casi la

velocità di eritrosedimentazione (VES) e la proteina C-reattiva (PCR) possano essere nella norma. Inoltre, si possono ritrovare anemia normocromica normocitica, alterazioni dismetaboliche come ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia ed iperuricemia (22).

Tipiche, invece, sono le alterazioni radiografiche dell'artrite psoriasica (23).

In radiologia standard, accanto ad alterazioni elementari comuni ad altre forme di artrite, quali la tumefazione dei tessuti molli periarticolari, l'osteoporosi iuxta-articolare e la riduzione uniforme delle rime articolari è possibile riscontrare lesioni caratteristiche. Le erosioni nelle fasi iniziali interessano le aree marginali dell'articolazione, per poi estendersi alla regione centrale dando nelle fasi precoci l'immagine di uno pseudoslargamento della rima articolare. Inoltre, il processo erosivo è sempre accompagnato da fenomeni osteoproduttivi, dovuti a reazione periostale. Si possono avere quadri di acrosteolisi, con riassorbimento dell'estremità distale di una falange, oppure quadri di anchilosi ossea.

La risonanza magnetica nucleare delle articolazioni periferiche permette di evidenziare la proliferazione sinoviale, l'edema dei capi ossei, il versamento articolare e, nelle fasi tardive le erosioni e le proliferazioni periostali. La risonanza magnetica nucleare riveste attualmente un ruolo importante nella valutazione dell'impegno infiammatorio dello scheletro assiale nelle fasi precoci di malattia, quando non si sono ancora instaurate le alterazioni visibili alla radiologia tradizionale. L'edema osseo, il versamento articolare, e la sinovite rappresentano segni precoci di infiammazione visibili alla risonanza magnetica nucleare, a cui possono seguire erosioni, accumulo intraspongioso di tessuto adiposo, sclerosi subcondrale, e ponti ossei.

L'ecografia con la tecnica power-doppler evidenzia la vascolarizzazione del panno sinoviale, dando un'informazione aggiuntiva sull'attività del processo infiammatorio, sia a livello articolare che tendineo.

1.7 DIAGNOSI

La diagnosi di artrite psoriasica richiede un approccio multidisciplinare. Per la “forma definita”, gli aspetti più tipici sono considerati nei criteri classificativi elaborati da John M.H. Moll e Verna Wright nel 1973 (1), che prevedono inderogabilmente la presenza contemporanea delle manifestazioni cutanea ed articolare (artrite periferica, sacroileite o spondilite) associate all'assenza del fattore reumatoide.

Nel 2006, sono stati redatti i criteri classificativi CASPAR (CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis), che hanno mostrato una sensibilità del 91,4% e una specificità del 98,7% (8, 24) (Tabella 3).

Sulla base dei criteri CASPAR, è possibile definire l'artrite psoriasica se in presenza di una malattia infiammatoria articolare dello scheletro assiale o periferico oppure di un'entesite viene raggiunto un punteggio superiore o uguale a 3 sui restanti criteri, considerando che ad ogni criterio è attribuito un valore pari ad 1, fatta eccezione per la psoriasi corrente che ha valore pari a 2.

Tabella 3. Criteri classificativi CASPAR (CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis) per l'artrite psoriasica.

<i>Malattia infiammatoria dello scheletro (artrite periferica, assiale o entesite) più:</i>	
Psoriasi (della cute o del cuoio capelluto, obiettivata da un clinico)	corrente
	storia personale pregressa
	storia familiare
Distrofia ungueale (pitting, onicolisi, onicodistrofia, obiettivata da un clinico)	
Negatività del fattore reumatoide	
Dattilite (obiettivata da un clinico)	corrente
	storia personale pregressa
Evidenza di proliferazione ossea iuxta-articolare (esclusi gli osteofiti) alla radiografia di mani e piedi	

1.8 TERAPIA

L'obiettivo della terapia nell'AP, così come nelle altre forme di artrite, è quello di bloccare il processo infiammatorio in modo da limitare i danni a carico delle strutture muscolo-scheletriche e degli altri apparati colpiti, riducendo il rischio di disabilità.

I farmaci utilizzati in prima linea sono rappresentati dagli anti-infiammatori non steroidei (FANS), che, somministrati a dosaggio pieno, si sono dimostrati efficaci

sul controllo dei sintomi articolari sia assiali che periferici, sulle entesiti e sulle dattiliti (25).

Rientra nella prima linea anche l'utilizzo dei corticosteroidi locali, soprattutto nelle forme mono/oligoarticolari, nelle dattiliti e nelle entesiti.

La scelta del farmaco da utilizzare in seconda linea è strettamente dipendente dal subset clinico del paziente, dalla coesistenza o meno di fattori prognostici negativi, e dalla presenza di comorbidità.

I DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs) tradizionali, tra cui i più utilizzati sono il methotrexate, la salazopirina, la leflunomide e la ciclosporina, sono indicati in tutte quelle forme di artrite psoriasica con impegno periferico che abbiano una persistente moderata/severa attività di malattia.

I farmaci inibitori del TNF- α rappresentano lo step terapeutico successivo in tutti i pazienti non responders o intolleranti ai DMARDs tradizionali. La loro efficacia è stata dimostrata sia sul piano clinico (articolare e cutaneo) che dell'inibizione del danno radiografico (26-28).

Gli inibitori del TNF- α indicati per il trattamento dell'artrite psoriasica sono: infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, e certolizumab pegol (29).

Attualmente due nuove molecole, l'ustekinumab e l'apremilast, sono state approvate per il trattamento dell'artrite psoriasica, ed altre sono in fase avanzata di studio (30, 31).

Come ampiamente codificato per l'artrite reumatoide e per la spondilite anchilosante, anche per l'artrite psoriasica le scelte terapeutiche sono guidate dalla strategia "treat to target", ossia sono finalizzate al raggiungimento della remissione o alternativamente di una attività minima di malattia (MDA-Minimal Disease Activity) (32).

2. SCOPO DELLO STUDIO

L'artrite psoriasica sembra essere una condizione sistemica che coinvolge non solo le articolazioni e la cute, ma anche altri siti come occhio, intestino e vasi (7, 33). In questo contesto, l'AP è stata anche associata ad un aumentato rischio cardiovascolare (34-38) e ad una elevata prevalenza di sindrome metabolica (SM) (39-42). La SM è un cluster di classici fattori di rischio cardiovascolare, tra cui obesità centrale, dislipidemia, alterata tolleranza al glucosio e ipertensione (43). Un recente studio del GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) ha dimostrato che i pazienti con psoriasi e AP hanno una maggiore incidenza di sindrome metabolica rispetto alla popolazione generale (41). In un recente articolo, Eder et al. hanno confrontato la prevalenza di sindrome metabolica nei pazienti con artrite psoriasica rispetto ai pazienti con psoriasi senza artrite. I risultati hanno dimostrato che i pazienti con AP avevano una maggiore prevalenza di sindrome metabolica rispetto a quelli con psoriasi senza artrite, anche se, i risultati non hanno raggiunto la significatività statistica (42). Una maggiore prevalenza di ipertensione, di riduzione dei livelli sierici di HDL-C (high-density lipoprotein cholesterol), e di diabete, è stata dimostrata in pazienti con AP rispetto alla popolazione generale (44, 45). Inoltre, recentemente, abbiamo descritto nei pazienti con AP l'influenza della terapia con inibitori del TNF- α sulle diverse componenti della sindrome metabolica (46).

Considerando il ruolo centrale del TNF- α sia nelle malattie infiammatorie che nei processi metabolici (47, 48), abbiamo progettato questo studio con lo scopo di valutare l'influenza della sindrome metabolica sul raggiungimento della MDA e delle sue componenti in pazienti con AP in terapia con inibitori del TNF- α con un periodo di follow-up di 24 mesi.

3. PAZIENTI E METODI

Uno studio di tipo prospettico è stato condotto in una coorte di pazienti con AP, classificati in base ai criteri CASPAR, e valutati presso le Unità di Reumatologia dell'Università di Padova e dell'Università Federico II di Napoli.

I criteri di inclusione sono stati: entrambi i sessi, età > 18 anni, primo inizio di terapia con anti-TNF- α , condizioni mediche stabili, assenza di malattie reumatiche diverse dall'AP. I criteri di esclusione sono stati: l'uso di una precedente terapia biologica e l'uso concomitante di steroidi.

I dati dei pazienti sono stati raccolti al tempo di inizio della terapia (T0), dopo 12 mesi (T1) e 24 mesi (T2). Nel dettaglio, al tempo di inizio della terapia, i seguenti dati sono stati registrati per ogni paziente: età, sesso, segni vitali, dettagliata storia medica personale e familiare, trattamenti precedenti e attuali, subset clinico di AP, durata della malattia, uso di anti-TNF- α , DMARD, e steroidi, e comorbidità.

La valutazione dei parametri metabolici e di attività di malattia è stata eseguita ad ogni visita.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico locale ed è stato condotto in conformità con la Dichiarazione di Helsinki.

Valutazione dei parametri metabolici

I parametri antropometrici rilevati sono stati: altezza, peso, circonferenza addominale e indice di massa corporea (BMI), pressione sistolica e diastolica, concentrazioni sieriche di colesterolo totale (TC), colesterolo HDL-C, trigliceridi (TG) e la concentrazione di glucosio nel plasma.

I pazienti con una pressione sanguigna \geq 140/90 mmHg o quelli in terapia con farmaci antipertensivi sono stati considerati come ipertesi.

I criteri NCEP-ACT III sono stati usati per identificare i soggetti con sindrome metabolica (49).

Valutazione dell'attività di malattia

Le seguenti valutazioni cliniche e laboratoristiche sono state registrate: conta delle articolazioni dolenti (TJC; 68 articolazioni), conta delle articolazioni tumefatte (SJC; 66 articolazioni), indice PASI (Psoriasis Area and Severity Index), conta delle entesi dolenti (TEC), indice HAQ (Health Assessment Questionnaire), valutazione del dolore del paziente su scala analogica visiva (VAS), valutazione globale del paziente (PGA) dell'attività di malattia su VAS, VES e PCR.

Per valutare l'attività della malattia, sono stati presi in considerazione i criteri MDA (32). I pazienti raggiungevano la MDA se erano soddisfatte cinque su sette misure di outcome: $TJC \leq 1$; $SJC \leq 1$; $PASI \leq 1$ o area di superficie corporea ≤ 3 ; VAS paziente ≤ 15 (1-100 mm VAS); $PGA \leq 20$ (1-100 mm VAS); $HAQ \leq 0,5$ e $TEC \leq 1$ [42].

4. ANALISI STATISTICA

L'analisi dei dati è stata effettuata con il sistema SPSS 16 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). I dati continui sono stati espressi come media \pm deviazione standard; le variabili di categoria sono state espresse come percentuali.

Il test di Cochran-Armitage è stato utilizzato per le variabili categoriche e l'analisi della varianza (ANOVA) per le variabili continue.

Il raggiungimento della MDA è stato considerato come outcome principale.

L'analisi bivariata dei dati è stata effettuata per valutare le differenze tra i due gruppi.

L'analisi di regressione multivariata è stata effettuata in due fasi. Nella prima fase, tutte le covariate sono state considerate separatamente in un modello di univariata.

Un modello di regressione di Cox è stato adottato, considerando il raggiungimento della MDA come variabile dipendente e l'età, il sesso, l'abitudine al fumo, la durata di AP e la sindrome metabolica come variabili indipendenti.

In seguito è stato utilizzato un metodo stepwise inserendo tutte le variabile. Ogni variabile è stata inclusa nel modello per i valori di $p < 0.05$ ed esclusa per il valore $p > 0.1$.

5. RISULTATI

Sulla base dei criteri di inclusione ed esclusione, 330 soggetti sono stati arruolati nello studio.

Centonovantasei pazienti (59,3%) sono stati classificati come affetti da sindrome metabolica e 134 (40,7%) come non affetti da sindrome metabolica.

Le caratteristiche demografiche e cliniche dei due gruppi di pazienti al tempo di inizio della terapia sono riportate in tabella 4.

I due gruppi di pazienti non mostravano differenze statisticamente significative per le variabili demografiche eccetto che per il BMI ($p = 0.023$), la conta di entesi dolenti ($p = 0,002$) e la conta delle articolazioni tumefatte ($p < 0.001$).

Tabella 4. Caratteristiche demografiche e cliniche dei due gruppi di pazienti al tempo di inizio della terapia.

Variabili	Pazienti con sindrome metabolica (N=196)	Pazienti senza sindrome metabolica (N=134)	p
Età (anni)	47.7 ± 8.8	46.8 ± 9.0	0.336
Sesso: uomini	88 (44.9%)	62 (46.3%)	0.806
Fumatori	59 (30.1%)	44 (32.8%)	0.599
BMI (Kg/m ²)	28.5 ± 4.5	26.4 ± 3.8	0.023
Durata di AP (anni)	9.0 ± 7.5	8.8 ± 7.0	0.794
VES (mm/hr)	17.2 ± 7.9	15.8 ± 7.1	0.103
PCR (mg/dl)	1.7 ± 1.4	1.5 ± 1.1	0.275
TJC	17.0 ± 7.4	17.9 ± 7.5	0.292
SJC	2.6 ± 2.2	3.6 ± 1.8	<0.001
TEC	7.1 ± 2.0	6.3 ± 2.6	0.002
VAS	62.2 ± 13.9	61.0 ± 14.0	0.473
PGA VAS	64.0 ± 12.4	62.2 ± 13.1	0.345
PASI	5.4 ± 4.3	4.9 ± 2.8	0.198
HAQ	1.9 ± 0.5	2.0 ± 0.4	0.104

Dati espressi come media ± deviazione standard, se non diversamente indicato.

Abbreviazioni: BMI - body mass index; AP – artrite psoriasica; VES - velocità di sedimentazione eritrocitaria; PCR - proteina C-reattiva; TJC - conta delle articolazioni dolenti; SJC - conta delle articolazioni tumefatte; TEC - conta delle entesi dolenti; VAS – scala analogica visiva; PGA - valutazione globale del paziente; PASI - Psoriasis Area and Severity Index; HAQ - Health Assessment Questionnaire.

Dopo 24 mesi di terapia, 157 pazienti (47,8%) su 330 raggiungevano la MDA. Tra i pazienti che non raggiungevano la MDA, 134 (77,4%) presentavano sindrome metabolica.

Come riportato nella tabella 5, un'associazione inversa è stata trovata tra la presenza della sindrome metabolica e la probabilità di raggiungere la MDA.

Tabella 5. Probabilità di raggiungere la MDA tra i pazienti.

Covariate	Analisi univariata			Analisi multivariata		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
SM: Presente	0.446	0.36 - 0.56	< 0.001	0.560	0.43 - 0.72	< 0.001
Durata di AP (anni)	0.981	0.97 - 1.00	0.027	0.978	0.96 - 1.00	0.012
BMI (kg/m ²) > 30	1.299	1.03 - 1.64	0.029	--	--	--
Sesso: femminile	0.935	0.95 - 1.17	0.291	--	--	--
Fumatori	0.831	0.65 - 1.07	0.087	--	--	--
Età (anni)	0.983	0.98 - 1.00	0.169	--	--	--

Abbreviazioni: MDA – minimal disease activity; SM – sindrome metabolica; AP – artrite psoriasica; BMI – body mass index.

L'analisi univariata ha indicato che i pazienti con sindrome metabolica avevano meno probabilità di raggiungere la MDA rispetto ai pazienti senza sindrome metabolica (OR 0.45, $p < 0.001$). Questa associazione inversa è rimasta statisticamente significativa nel modello di regressione multivariata (OR 0.56, $p < 0.001$). Inoltre, una durata più lunga di AP è stata associata con una minor

probabilità di raggiungere la MDA sia in univariata (OR 0.98, $p = 0,027$) che multivariata (OR 0.98, $p = 0.012$), mentre il BMI risultava essere associato significativamente solo nel modello di univariata (OR 1.30, $p = 0.029$). Nessuna associazione statisticamente significativa è stata osservata tra il raggiungimento della MDA ed età, sesso e abitudine al fumo.

Inoltre tra le componenti della sindrome metabolica, quella maggiormente associata al non raggiungimento della sindrome metabolica risultava essere l'aumentata concentrazione di glucosio nel plasma (> 110 mg/dl) sia all'analisi univariata (OR 0.48, $p = 0.000$) che multivariata (OR 0.59, $p < 0.001$).

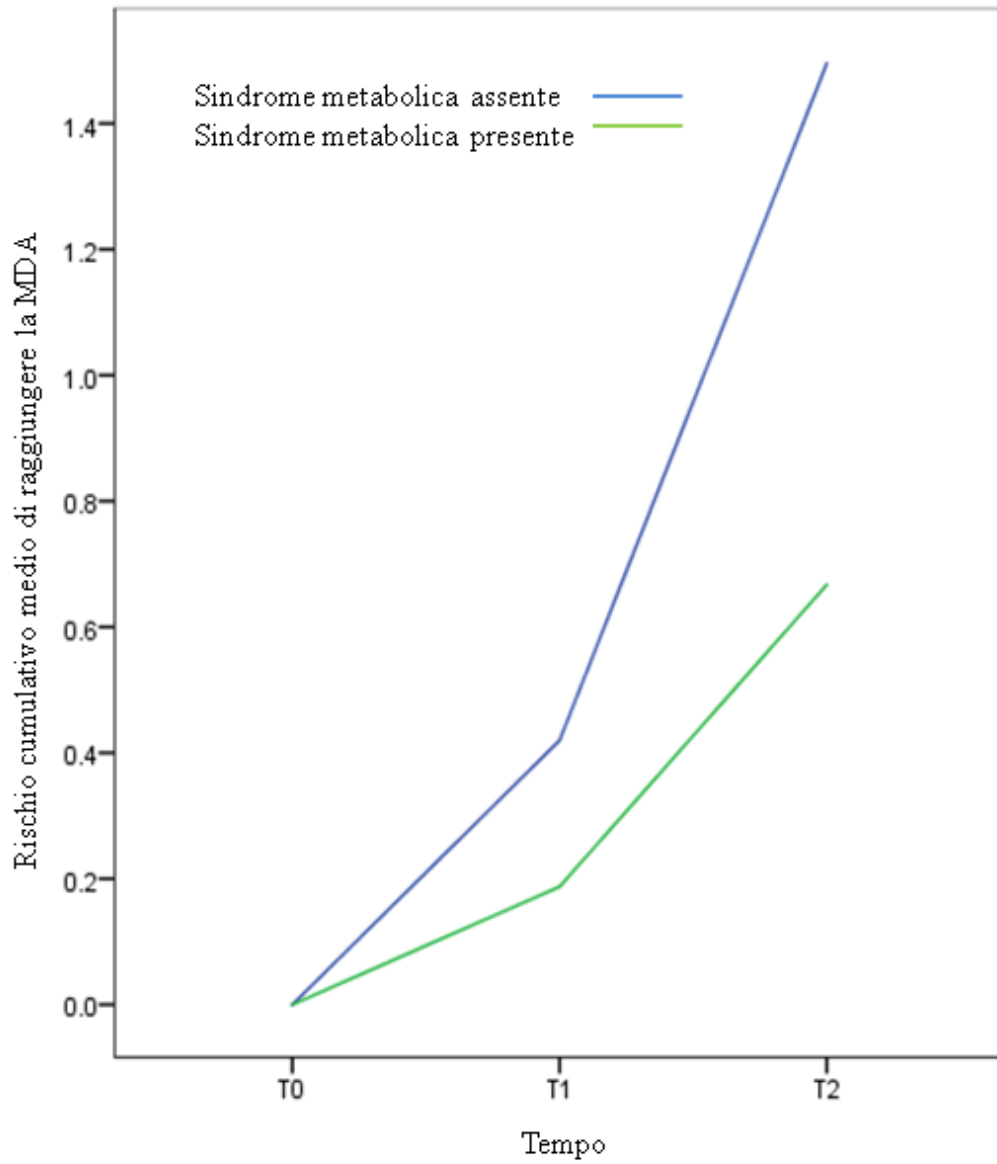
Erano, invece, associate significativamente solo nel modello di univariata: la circonferenza addominale (OR 0.979, $p = 0.000$), le concentrazioni sieriche di colesterolo HDL-C (OR 1.021, $p = 0.000$) e di trigliceridi (OR 0.993, $p = 0.000$).

Nessuna associazione statisticamente significativa è stata osservata tra la presenza di ipertensione arteriosa (OR 0.984, $p = 0.898$) e il raggiungimento della MDA.

La figura 1 mostra il rischio cumulativo medio di raggiungimento della MDA nei diversi tempi di osservazione per i pazienti con e senza sindrome metabolica.

A partire dal tempo di inizio della terapia, i pazienti senza sindrome metabolica raggiungevano un più alto rischio cumulativo medio di raggiungimento della MDA rispetto ai pazienti con sindrome metabolica. Inoltre la differenza diventava più significativa al prolungarsi del tempo di osservazione.

Figura 1. Rischio cumulativo medio di raggiungimento della MDA nei diversi tempi di osservazione per i pazienti con e senza sindrome metabolica.



Utilizzando l'analisi di regressione multivariata, è stata valutata, anche, l'associazione tra la presenza di sindrome metabolica e la probabilità di soddisfare ognuna delle singole componenti della MDA dopo 24 mesi di terapia. Come mostrato nella tabella 6, la presenza della sindrome metabolica risultava essere associata con una minore probabilità di raggiungere la MDA per le seguenti componenti: TJC (OR 0.63, p = 0,015), SJC (OR 0.42, p < 0.001), TEC (OR 0.73, p = 0.007), PASI (OR 0.51, p < 0.001) e HAQ (OR 0,66, p = 0,015). La variabile PGA dell'attività di malattia risultava essere associata solo all'analisi univariata, ma non alla multivariata.

Tabella 6. Associazione tra sindrome metabolica e le singole componenti della MDA

Covariate	Analisi univariata			Analisi multivariata		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
TJC ≤ 1	0.554	0.39 - 0.80	0.001	0.630	0.44 - 0.91	0.015
SJC ≤ 1	0.353	0.29 - 0.47	<0.001	0.417	0.32 - 0.55	<0.001
TEC ≤ 1	0.590	0.48 - 0.73	<0.001	0.732	0.58 - 0.92	0.007
PASI ≤ 1	0.392	0.30 - 0.51	<0.001	0.508	0.38 - 0.67	<0.001
HAQ ≤ 0.5	0.527	0.39 - 0.72	<0.001	0.664	0.48 - 0.92	0.015
VAS ≤ 15	0.646	0.37 - 1.13	0.126	--	--	--
PGA VAS ≤ 20	0.759	0.62 - 0.93	0.007	--	--	--

Abbreviazioni: MDA – minimal disease activity; TJC - conta delle articolazioni dolenti; SJC - conta delle articolazioni tumefatte; TEC - conta delle entesi dolenti; PASI - Psoriasis Area and Severity Index; HAQ - Health Assessment Questionnaire; VAS – scala analogica visiva; PGA - valutazione globale del paziente.

6. DISCUSSIONE

I risultati di questo studio indicano che la sindrome metabolica è associata ad una minore probabilità di raggiungere la MDA in pazienti con AP in terapia con inibitori del TNF- α .

La sindrome metabolica è un cluster di classici fattori di rischio cardiovascolare, ed è stata dimostrata essere associata con uno stato di infiammazione cronica (48). Inoltre, nei pazienti con artrite psoriasica è stata riportata una maggior prevalenza di sindrome metabolica rispetto sia alla popolazione generale che ai pazienti con artrite reumatoide e spondilite anchilosante (38-42). Nel nostro studio, la prevalenza di sindrome metabolica nei pazienti con AP risultava essere del 59%, in accordo con i risultati di studi precedenti (39, 43). In un recente studio, Haroon et al. hanno valutato la relazione tra sindrome metabolica e la severità di artrite psoriasica, riportando una associazione significativa tra sindrome metabolica e severità di AP (50).

I risultati del presente studio aggiungono un altro punto importante sul rapporto tra SM e AP, mostrando un'associazione inversa tra la presenza della sindrome metabolica e la probabilità di raggiungere la MDA nei pazienti con AP in terapia con inibitori del TNF- α . Dopo 24 mesi di terapia, 173 pazienti (52,2%) su 330 non raggiungevano la MDA durante il periodo di osservazione e tra questi il 77,4% era affetto da sindrome metabolica. Questo effetto è estremamente significativo e mostra un impatto su tutte le componenti della MDA, ad eccezione per la valutazione del dolore da parte del paziente su VAS e la valutazione globale da parte del paziente dell'attività di malattia

Probabilmente tale risultato è correlato all'aumentata secrezione di adipochine che

nei soggetti con sindrome metabolica contribuisce allo sviluppo di uno stato pro-infiammatorio, aumentando la sintesi e il rilascio di citochine pro-infiammatorie, in particolare l'interleuchina-6 e il TNF- α , il cui ruolo è ben consolidato nella patogenesi di AP (51).

La classica visione del tessuto adiposo bianco come un organo che è coinvolto soltanto nell'accumulo di energia è cambiata. In realtà, viene considerato come un organo endocrino multifunzionale che secerne numerosi fattori proteici (52). Questi fattori, chiamati adipochine, sono legati sia all'infiammazione che alle disfunzioni metaboliche (52), in particolare il TNF- α , l'IL-6, l'adiponectina e la leptina.

Il TNF- α è una citochina pro-infiammatoria prodotta principalmente dai monociti e macrofagi con un ruolo centrale nella risposta infiammatoria e nelle malattie autoimmuni (47). È stato dimostrato che induce apoptosi degli adipociti, promuove l'insulino-resistenza, aumenta il livello dei trigliceridi plasmatici, stimola la lipolisi e promuove anche la sintesi di altre adipochine pro-infiammatorie, come IL-6, e la riduzione delle adipochine anti-infiammatorie come l'adiponectina (53). Inoltre, i livelli di TNF- α sono stati ritrovati aumentati nel tessuto adiposo e nel plasma di persone obese (52).

IL-6 promuove la produzione epatica di molte proteine di fase acuta (51, 54). Essa può anche essere in grado di indurre l'insulino-resistenza e di ridurre la secrezione di adiponectina (52).

L'adiponectina è l'unica adipochina anti-infiammatoria, correla negativamente con l'obesità, il diabete di tipo 2, l'aterosclerosi e la sindrome metabolica (55).

L'Adiponectina è secreta principalmente dagli adipociti, e la sua produzione è inibita da IL-6 e TNF- α (51). Aumenta la sensibilità all'insulina, stimola

l'ossidazione degli acidi grassi, sopprime la gluconeogenesi epatica, regola l'assunzione di cibo e protegge contro l'infiammazione cronica (52, 55).

Solo pochi studi, sia in pazienti con psoriasi che artrite reumatoide, hanno riportato un ruolo pro-infiammatorio dell'adiponectina che sarebbe in grado di promuovere l'infiammazione attraverso la sintesi di citochine (42, 55). Inoltre anche in pazienti con AP, è stata dimostrata una debole correlazione positiva tra adiponectina e conta delle articolazioni danneggiate (42).

La leptina è sintetizzata esclusivamente nel tessuto adiposo, ed i suoi effetti sono mediati dai recettori espressi principalmente nell'ipotalamo, ma anche in altri tessuti (52). Questa adipochina svolge un ruolo importante nel bilancio energetico del corpo e nella deposizione di tessuto adiposo, ed i suoi livelli plasmatici nell'uomo correlano positivamente con la massa grassa (55). I livelli di leptina sono stati trovati più elevati nelle donne con AP rispetto a quelle con psoriasi, ed è stata dimostrata correlata positivamente con HOMA-IR e BMI (42).

Pertanto, in soggetti con sindrome metabolica, la variazione di secrezione di adipochine contribuisce allo sviluppo di uno stato pro-infiammatorio, aumentando la sintesi e il rilascio di citochine pro-infiammatorie, in particolare IL-6 e TNF- α , il cui ruolo è ben stabilito nella patogenesi dell'artrite psoriasica (56, 57). Un'aumentata produzione di queste citochine, con un ruolo centrale sia nelle malattie infiammatorie che metaboliche, potrebbe spiegare la ridotta risposta alla terapia con inibitori del TNF- α .

Questo è il primo studio che ha avuto come obiettivo quello di valutare la relazione tra sindrome metabolica e attività minima di malattia in pazienti con AP. La relazione tra sindrome metabolica e risposta agli inibitori del TNF- α suggerisce la

necessità di ulteriori studi sul pattern citochinico in soggetti con e senza sindrome metabolica. Inoltre i risultati ottenuti stimolano l'attenzione sulla questione relativa alla modifica della dose terapeutica con anti-TNF- α in relazione allo stato di sindrome metabolica.

Infine, la presenza di un complesso pattern di citochine in pazienti con AP e sindrome metabolica apre la porta ad una rinnovata attenzione nello studio di terapie combinate con altri agenti biologici, non bloccanti il TNF- α , in questi soggetti.

In conclusione, i nostri dati mostrano una stretta interazione tra sindrome metabolica e la risposta a farmaci inibitori del TNF- α in pazienti con AP.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3:55–78.
2. Zias J, Mitchell P. Psoriatic arthritis in a fifth–century Judean Desert monastery. *Am J Phys Anthropol* 1996;101:491-502.
3. Alibert, JL. Précis Théorique et Pratique sur les Maladies de la Peau. in: Caille et Ravier, Paris; 1818:21.
4. Bourdillon C. Psoriasis et arthropathies. MD thesis, University of Paris, 1888.
5. Wright V. Psoriasis and arthritis. *Ann. Physical. Med*. 1959;5:17-21
6. Wright V, Moll JMH. Seronegative polyarthritis. Amsterdam: North Holland Publishing Co.; 1976:169-223.
7. Scarpa R, Ayala F, Caporaso N, Olivieri I, Psoriasis, Psoriatic Arthritis, or Psoriatic Disease? *J. Rheumatol*. 2006;33:210-2
8. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665-73.
9. Catanoso M, Pipitone N, Salvarani C. Epidemiology of psoriatic arthritis. *Reumatismo*. 2012;64:66-70.
10. Cimmino MA. Epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Reumatismo*. 2007;59 Suppl 1:19-24.
11. Cervini C, Leardini G, Mathieu A, Punzi L, Scarpa R. Psoriatic arthritis: epidemiological and clinical aspects in a cohort of 1.306 Italian patients. *Reumatismo*. 2005;57:283-90.
12. Loffredo S, Ayala F, Marone GC, Genovese A, Marone G. Immunopathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis and pharmacological perspectives. *Reumatismo*. 2007;59 Suppl 1:28-39.

13. Taccari E, Spadaro A, Sorgi ML, Ricciari V, Mora B. Role for familial and genetic features in the therapeutic response of psoriatic arthritis. *Reumatismo*. 2004;56:162-8.
14. Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Dermatol Ther*. 2009;22:40-55.
15. Fitzgerald O, Winchester R. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:214.
16. Köebner H. Zur Aetiologie Psoriasis. *Vjschr Dermatol*. 1876;3: 559.
17. Saini R, Tutrone WD, Strober BE. The Köbner phenomenon and psoriatic arthritis. *Cutis*. 2003;72:405-6.
18. Scarpa R, Del Puente A, di Girolamo C, della Valle G, Lubrano E, Oriente P. Interplay between environmental factors, articular involvement, and HLA-B27 in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1992;51:78-9.
19. Chandran V. Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis. *Indian J Dermatol*. 2010;55:151-6.
20. Oriente P, Biondi-Oriente C, Scarpa R. Psoriatic arthritis. Clinical manifestations. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1994;8:277-94.
21. Scarpa R, Cosentini E, Manguso F, Oriente A, Peluso R, Attenu M, Ayala F, D'Arienzo A, Oriente P. Clinical and genetic aspects of psoriatic arthritis "sine psoriasis". *J Rheumatol*. 2003 Dec;30(12):2638-40.
22. Punzi L, Podswiadek M, Oliviero F, Lonigro A, Modesti V, Ramonda R, Todesco S. Laboratory findings in psoriatic arthritis. *Reumatismo*. 2007;59 Suppl 1:52-5.
23. Aleo E, Migone S, Prono V, Barbieri F, Garlaschi G, Cimmino MA. Imaging Techniques in Psoriatic Arthritis: Update 2012-2014 on Current Status and Future Prospects. *J Rheumatol Suppl*. 2015;93:53-6.

24. Tillett W, Costa L, Jadon D, Wallis D, Cavill C, McHugh J, Korendowych E, McHugh N. The CLASSification for Psoriatic ARthritis (CASPAR) criteria—a retrospective feasibility, sensitivity, and specificity study. *J Rheumatol.* 2012;39:154-6.
25. Nash P, Clegg DO. Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2:ii74-7.
26. Caso F, Costa L, Del Puente A, Scarpa R. Psoriatic arthritis and TNF inhibitors: advances on effectiveness and toxicity. *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15:1-2.
27. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:319-26.
28. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, et al; European League Against Rheumatism. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:4-12.
29. Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs.* 2014;74:423-41.
30. Felquer ML, Soriano ER. New treatment paradigms in psoriatic arthritis: an update on new therapeutics approved by the U.S. Food and Drug Administration. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27:99-106.
31. Olivieri I, D'Angelo S, Palazzi C, Padula A. Advances in the management of psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:531-42.

32. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:48–53.
33. Ritchlin CT. From skin to bone: translational perspectives on psoriatic disease. *J Rheumatol.* 2008;35:1434–7.
34. Boehncke WH, Boehncke S. Cardiovascular mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: epidemiology, pathomechanisms, therapeutic implications, and perspectives. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14:343–8.
35. Ramonda R, Lo Nigro A, Modesti V, Nalotto L, Musacchio E, Iaccarino L, Punzi L, Doria A. Atherosclerosis in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2011;10:773–8.
36. Ramonda R, Puato M, Punzi L, Rattazzi M, Zanon M, Balbi G, Ortolan A, Frallonardo P, Faggin E, Plebani M, Zaninotto M, Lorenzin M, Pauletto P, Doria A. Atherosclerosis progression in psoriatic arthritis patients despite the treatment with tumor necrosis factor-alpha blockers: a two-year prospective observational study. *Joint Bone Spine.* 2014;81:421-5.
37. Costa L, Caso F, D’Elia L, Attenuo M, Peluso R, Del Puente A, Strazzullo P, Scarpa R. Psoriatic arthritis is associated with increased arterial stiffness in the absence of known cardiovascular risk factors: a case control study. *Clin Rheumatol.* 2012;31:711–5.
38. Mok CC, Ko GT, Ho LY, Yu KL, Chan PT, To CH. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63:195–202.
39. Raychaudhuri SK, Chatterjee S, Nguyen C, Kaur M, Jialal I, Raychaudhuri SP.

Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010;8:331–4.

40. Pereira RM, de Carvalho JF, Bonfa´ E. Metabolic syndrome in rheumatological diseases. *Autoimmun Rev*. 2009;8:415–9.

41. Raychaudhuri SP. Comorbidities of psoriatic arthritis—metabolic syndrome and prevention: a report from the GRAPPA 2010 annual meeting. *J Rheumatol*. 2012;39:437–40.

42. Eder L, Jayakar J, Pollock R, Pellett F, Thavaneswaran A, Chandran V, Rosen CF, Gladman DD. Serum adipokines in patients with psoriatic arthritis and psoriasis alone and their correlation with disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1956–61.

43. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1415–28.

44. Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, Li M, Leung YY, Kwok LW, et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls—The role of inflammation. *Rheumatology*. 2008;47:718–23.

45. Jones SM, Harris CP, Lloyd J, Stirling CA, Reckless JP, McHugh NJ. Lipoproteins and their subfractions in psoriatic arthritis: identification of an atherogenic profile with active joint disease. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:904–9.

46. Costa L, Caso F, Attenu M, Del Puente A, Darda MA, Caso P, Ortolan A, Fiocco U, Ramonda R, Punzi L, Scarpa R. Impact of 24-month treatment with etanercept, adalimumab, or methotrexate on metabolic syndrome components in a cohort of 210 psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2014;33:833–9.

47. Suryaprasad AG, Prindiville T. The biology of TNF blockade. *Autoimmun Rev*. 2003;2:346–57.

48. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444:860–7.
49. Executive Summary of The Third Report of The. National cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA*. 2001;285:2486–97.
50. Haroon M, Gallagher P, Heffernan E, FitzGerald O. High prevalence of metabolic syndrome and of insulin resistance in psoriatic arthritis is associated with the severity of underlying disease. *J Rheumatol*. 2014;41:1357–65.
51. Choi KM, Ryu OH, Lee KW, et al. Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;75:235–40.
52. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*. 2004;92:347–55.
53. Sethi JK, Hotamisligil GS. The role of TNF alpha in adipocyte metabolism. *Semin Cell Dev Biol*. 1999;10:19–29.
54. Fonseca JE, Santos MJ, Canha~o H, Choy E. Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction. *Autoimmun Rev*. 2009;8:538–42.
55. Scrivo R, Vasile M, Bartosiewicz I, Valesini G. Inflammation as “common soil” of the multifactorial diseases. *Autoimmun Rev*. 2011;10:369–74.
56. Mease PJ. Tumour necrosis factor (TNF) in psoriatic arthritis: pathophysiology and treatment with TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:298–304.
57. Abou-Raya A, Abou-Raya S. Inflammation: a pivotal link between autoimmune diseases and atherosclerosis. *Autoimmun Rev*. 2006;5:331–7.

Ringraziamenti

Il mio ringraziamento più sentito va al Professore Leonardo Punzi, guida e punto di riferimento umano e scientifico in questi anni di Dottorato.

Con Lui, voglio ringraziare tutti i docenti dell'Università di Padova che in questi anni mi hanno accompagnato, mettendo a disposizione la loro esperienza e professionalità.

Un ringraziamento va al Gruppo di Ricerca dedicato allo studio delle Spondiloartriti dell'Università di Padova e di Napoli, ed in particolare alla Dottoressa Roberta Ramonda e al Professore Raffaele Scarpa.

Un grazie speciale alla mia famiglia e Francesco per essermi stati sempre vicini.