



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE MEDICHE, CLINICHE

E SPERIMENTALI

INDIRIZZO FISIOPATOLOGIA CLINICA

CICLO XXII

ARTRITE REUMATOIDE ED IPERTENSIONE ARTERIOSA: VALUTAZIONE

DI ALCUNI PARAMETRI MORFO-FUNZIONALI

NEL FOLLOW-UP DEI PAZIENTI

**Direttore della Scuola:** Ch.mo Prof. ANTONIO TIENGO

**Coordinatore d'indirizzo:** Ch.ma Prof.ssa ELENA OSSI

**Supervisore:** Ch.ma Prof.ssa ELENA OSSI

**Dottorando:** Dr. JOSKO MITROVIC

## INDICE

<b>RIASSUNTO</b>	3
<b>SUMMARY</b>	4
<b>INTRODUZIONE</b>	5
<b>ARTRITE REUMATOIDE</b>	5
Definizione	5
Fisiopatologia e genetica	5
Criteri classificativi	8
Sintomi	10
Esami biumorali e strumentali	12
Diagnostica dell'attivit� di malattia e stato funzionale	16
Terapia	18
<b>ARTRITE REUMATOIDE E PATOLOGIA CARDIOVASCOLARE</b>	21
<b>SCOPO DELLO STUDIO</b>	31
<b>PAZIENTI E METODI</b>	32
Pazienti	32
<b>METODI</b>	33
Fattore reumatoide	33
Anticorpi antipeptidi ciclici-citrullinati	33
Anticorpi antinucleari	34
Dosaggio della proteina C reattiva	34
Assetto lipidico	35
Metabolismo glucidico	35
Indice di attivita` della malattia (DAS 28)	35
Health Assessment Questionnaire (HAQ)	35
Valutazione dell'ispessimento medio intimale dell'arteria carotide comune mediante ultrasuonografia	36
Monitoraggio della pressione arteriosa	36
L'indice ambulatorio di rigidita` arteriosa (AASI)	38
<b>ANALISI STATISTICA</b>	39
<b>RISULTATI</b>	40
<b>DISCUSSIONE</b>	58
<b>CONCLUSIONI</b>	65
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	67

## RIASSUNTO

**INTRODUZIONE** Esistono sempre maggiori evidenze che soggetti con artrite reumatoide hanno un maggior tasso di morbilità e mortalità per malattie cardiovascolari. Questo aumentato rischio, legato all'aterosclerosi precoce, è strettamente correlato al processo infiammatorio cronico e alla disregolazione autoimmune. La flogosi cronica può determinare alterazioni parietali endoteliali, rendendo il vaso più suscettibile ai fattori di rischio cardio-vascolare.

**SCOPO DELLA TESI** è quello di indagare alcuni possibili meccanismi patogenetici correlanti il processo infiammatorio cronico con l'accelerato sviluppo di aterosclerosi precoce nei pazienti con artrite reumatoide, affetti da ipertensione arteriosa.

**PAZIENTI E METODI** sono stati arruolati 57 pazienti affetti da ipertensione arteriosa essenziale con diagnosi di artrite reumatoide e 47 pazienti di controllo con diagnosi di ipertensione arteriosa ed esenti da malattie autoimmuni, comparabili per età e sesso. A tutti i pazienti sono stati eseguiti i seguenti esami di laboratorio: proteina C reattiva, velocità di eritrosedimentazione, assetto lipidico, creatinina, glicemia. Per i pazienti con artrite reumatoide sono stati inoltre eseguiti i seguenti esami: fattore reumatoide (FR), anticorpi antipeptide ciclico-citrullinato (anti-CCP) e anticorpi antinucleo (ANA). La proteina C reattiva e il Disease Activity Score 28 (DAS 28) furono considerati come principali indicatori di attività di malattia, mentre la disabilità fu valutata mediante Health Assessment Questionnaire (HAQ).

I pazienti e i controlli furono sottoposti a valutazione dell'ispessimento dell'arteria carotide comune (IMT) mediante ultrasuonografia, al monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa e alla valutazione dell'indice ambulatorio di rigidità arteriosa (AASI).

**RISULTATI:** Il valore medio dell'IMT dell'arteria carotide comune è risultato significativamente più elevato nei pazienti con AR ( $0.92 \pm 0.26$ ) rispetto al gruppo di controllo ( $0.73 \pm 0.22$ ),  $p < 0.001$ . I valori della pressione arteriosa sistolica e l'indice ambulatorio di rigidità arteriosa (AASI) sono risultati significativamente più alti nei pazienti con AR rispetto al gruppo di controllo (pressione sistolica =  $137.39 \pm 18.39$  vs.  $130.17 \pm 13.52$ ,  $p < 0.05$ ; AASI =  $0.47 \pm 0.16$  vs.  $0.39 \pm 0.17$ ,  $p < 0.001$ ), inoltre i livelli sierici del colesterolo-HDL risultavano significativamente più bassi nei pazienti con AR rispetto ai controlli ( $1.45 \pm 0.35$  mmol/L vs.  $1.65 \pm 0.55$  mmol/L,  $p < 0.05$ ).

Nei pazienti con AR l'IMT carotideo è risultato significativamente correlato ai livelli sierici del colesterolo-HDL ( $r = -0.272$ ,  $p < 0.05$ ), con l'età ( $r = 0.549$ ,  $p < 0.001$ ) e con l'AASI ( $r = 0.332$ ,  $p < 0.05$ ). Al contrario, nessuna correlazione significativa è stata osservata fra l'IMT e/o l'AASI con i parametri clinico-laboratoristici di attività di malattia.

**CONCLUSIONI** La presenza di malattie croniche infiammatorie come l'artrite reumatoide può essere considerato un fattore di rischio aggiuntivo nel decorso dell'ipertensione arteriosa, capace di determinare un maggior danno d'organo, un accelerato processo aterosclerotico e quindi una maggiore morbilità e mortalità cardiovascolare.

## SUMMARY

**BACKGROUND:** There is a more visible evidence suggesting that subjects with rheumatoid arthritis (RA) have high cardiovascular morbidity and mortality as compared to the general population. This increased risk is correlated with subclinical carotid atherosclerosis and it is related mainly to chronic inflammatory process and autoimmune dysregulation. The chronic inflammatory process can determine an endothelial lesion and induce a major vascular vulnerability to cardiovascular risk factors.

**OBJECTIVES:** to verify possible pathogenetic mechanisms correlated to the chronic inflammatory process with an accelerated atherosclerosis in subjects with rheumatoid arthritis and primary arterial hypertension.

**METHODS:** 57 patients with arterial hypertension and rheumatoid arthritis compared with 47 age and sex matched controls subjects with primary hypertension and without autoimmune diseases. C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides, creatinin, glycaemia were determined in patients and controls. Rheumatoid factor (RF), anticyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP), antinuclear antibodies (ANA) were determined only for the patients with RA.

CRP and the DAS 28 were used to measure systemic inflammation and disease activity, and HAQ questionnaire was used to measure the state of disability. All of the patients underwent evaluation of carotid intima-media thickness (IMT) by ultrasounds, 24-hour ambulatory blood pressure and evaluation of ambulatory arterial stiffness index (AASI).

**RESULTS:** Common carotid IMT was significantly higher in RA patients ( $0.92\pm 0.26$ ) compared with controls ( $0.73\pm 0.22$ ),  $p < 0.001$ . The systolic blood pressure (SBP) and AASI were significantly greater in the patients with RA compared with controls (SBP= $137.39\pm 18.39$  vs.  $130.17\pm 13.52$ ,  $p < 0.05$ ; AASI= $0.47\pm 0.16$  vs.  $0.39\pm 0.17$ ,  $p < 0.001$ ), and the serum HDL-cholesterol was significantly decreased in the patients with RA compared to controls ( $1.45\pm 0.35$  mmol/L vs.  $1.65\pm 0.55$  mmol/L,  $p < 0.05$ ). In RA patients common carotid IMT was significantly correlated with serum HDL-cholesterol (negative correlations  $r = -0.272$ ,  $p < 0.05$ ), with age ( $r = 0.549$ ,  $p < 0.001$ ) and with AASI ( $r = 0.332$ ,  $p < 0.05$ ). No significant correlation was found between common carotid IMT or AASI with clinical and laboratory parameters reflecting disease activity.

**CONCLUSIONS:** The presence of chronic inflammatory diseases, like rheumatoid arthritis, can be considered as an additional risk factor in patients with primary arterial hypertension that can determine the major target organ damage, the accelerate atherosclerotic process and the major cardiovascular morbidity and mortality.

# INTRODUZIONE

## ARTRITE REUMATOIDE

### Definizione

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica a carattere sistemico che interessa prevalentemente la sinovia articolare, ma può colpire anche altri organi e apparati.

Essa è presente in tutte le razze e in tutte le aree geografiche con una prevalenza nella popolazione totale valutata intorno al 2-3% e con un rapporto maschi-femmine 1:3. La malattia può comparire in qualsiasi età della vita, ma il picco di incidenza è compreso tra i 40 e i 50 anni [1,3].

Si ritiene che esista una predisposizione genetica allo sviluppo della malattia. Le caratteristiche genetiche di questi soggetti li predispongono ad una alterata risposta immunitaria a taluni agenti ambientali (virus, batteri, ecc.), con innesco di reazioni infiammatorie "a catena", non controllate dallo stesso sistema immunitario. Citochine quali il Tumor Necrosis Factor - alfa (TNFalfa), Interleuchina-1 e 6 giocano un ruolo determinante nell'automantenimento dell'infiammazione [1,2].

### Fisiopatologia e genetica

Numerosi meccanismi cellulari e molecolari sono responsabili del danno sinoviale, cartilagineo e osseo presenti nei pazienti con AR. In particolare è possibile individuare meccanismi primari e secondari, questi ultimi con funzione effettrice diretta [3-5].

I primi sono rappresentati dalla differenziazione dei linfociti T naive in senso T helper 1 (Th1), mediata tra l'altro dall'IL-18 e dall'IL-12 e dal richiamo in sede lesionale delle cellule T a opera soprattutto dell'IL-15.

Le cellule T presenti a livello sinoviale derivano da un fenomeno di continuo reclutamento che comporta il coinvolgimento di citochine e dell'endotelio attivato.

Queste cellule riconoscono le molecole estranee (antigeni) presenti alla membrana sinoviale in associazione a molecole proprie (HLA) presentate dalle cellule deputate a questa funzione. Questo induce l'attivazione dei linfociti T-Helper che sono in grado di proliferare e di produrre interleuchine che regolano la funzione di numerose altre cellule (linfociti B, monociti, linfociti citotossici, linfociti soppressori, ecc.).

La fase effettiva è invece sostenuta dall'attivazione di numerose cellule, tra le quali in primo luogo i sinoviociti, soprattutto i macrofagi sinoviali e successivamente i fibroblasti, i condrociti e gli osteoclasti. L'accrescimento e l'arrivo di sempre nuove cellule porta alla formazione del cosiddetto "panno" sinoviale ricco in macrofagi, linfociti, plasmacellule e fibroblasti. Le citochine pro-infiammatorie prodotte dagli stessi sinoviociti, rappresentate dall'IL-1, dall'IL-6, ma soprattutto dal TNF alfa, sono responsabili dell'attivazione dei macrofagi, dei fibroblasti e dei condrociti con conseguente produzione di grandi quantità di metalloproteinasi (MMP) di tipo 1 (collagenasi) e di tipo 3 (stromelisin). Anche i condrociti attivati dal TNF alfa partecipano alla perpetuazione del danno mediante la sintesi di MMP di tipo 1 e 3, ma anche di attivatore del plasminogeno. Nel contempo alcune chemochine, come l'IL 8, indotte dal TNF alfa reclutano e attivano i polimorfonucleati (PMN) capaci di liberare grandi quantità di radicali dell'ossigeno ed elastasi. Infine gli osteoclasti attivati dall'IL-1, dal TNF alfa e dall'IL-17 iniziano il processo di riassorbimento osseo iuxtaarticolare. È opportuno precisare che esistono anche dei sistemi di inibizione rappresentati da cosiddetti inibitori delle MMP, prodotti dalle stesse cellule che liberano gli enzimi dotati di attività litica e che

le citochine anti-infiammatorie, quali l'IL-10, non solo inibiscono la sintesi delle citochine pro-infiammatorie, ma stimolano anche la produzione degli inibitori delle MMP.

A livello sinoviale sono presenti anche linfociti B attivati e plasmacellule produttrici di fattore reumatoide (FR). Quest'ultimo è un autoanticorpo generalmente della classe IgM, ma talora anche della classe IgG, IgA e IgE, reattivo verso determinanti antigenici del frammento Fc delle IgG umane e di coniglio, prodotto prevalentemente dai linfociti B CD 5<sup>+</sup>. L'importanza patologica del FR è suggerita dal fatto che i pazienti senza FR presentano generalmente una malattia meno attiva. La presenza di alte concentrazioni di FR correla inoltre con la maggiore frequenza di manifestazioni extra-articolari e con gravi forme di vasculite. L'attività patogena del FR è legata essenzialmente alla loro capacità di attivare il complemento, con successivo richiamo di PMN, sempre presenti nelle fasi iniziali e di riacutizzazione della malattia [3-6].

Nei soggetti portatori di artrite reumatoide sono state individuate numerose particolarità genetiche del sistema HLA, regolanti il repertorio recettoriale dei T linfociti e dei meccanismi di regolazione della produzione di citochine. Queste particolarità genetiche rappresentano il "terreno genetico" predisponente ad ammalarsi di AR [7].

Alcune delle caratteristiche genetiche ed autoimmuni principali dell'AR sono:

a) DRB1\*0401 (DR 4, Dw 4; nel 50% dei casi di AR)

DRB1\*0404 (DR 4, Dw 14; nel 30% dei casi di AR)

DRB1\*0101 (DR 1, Dw 1; nel 24% dei casi di AR)

b) Proliferazione di cellule B con produzione di Fattore Reumatoide (± altri auto-anticorpi).

c) Sbilanciamento dell'equilibrio citochinico. Incremento della sintesi di IL-1 e TNFalfa.

d) Ruolo degli ormoni sessuali femminili: le donne in periodo premenopausale hanno livelli significativamente decrementati di DHEAS (dehydroepiandrosterone sulfate)

- Molti casi di uomini con AR dimostrano un ridotto livello serico di testosterone;

L'AR inoltre presenta remissione, o miglioramento, in circa il 75% delle donne durante la gravidanza [7].

### **Criteri classificativi**

La diagnosi di Artrite Reumatoide, prevalentemente nelle fasi iniziali della malattia, è clinica.

Dallo studio di numerose casistiche di soggetti portatori di Artrite Reumatoide, sono stati individuati i sintomi e i segni più frequenti e caratteristici dell'AR.

La concomitante presenza, in un soggetto, di questi sintomi e segni individuati dall'American Rheumatism Association (ARA) permette la diagnosi con significativa specificità e sensibilità.

In accordo con la classificazione della ARA 1987 [9], per la diagnosi di AR devono essere presenti almeno 4 dei 7 criteri sotto elencati. L'artrite deve essere presente per almeno 6 settimane.

- 1) Rigidità mattutina prolungata oltre un'ora
- 2) Artrite di più di tre sedi articolari
- 3) Artrite delle articolazioni tipiche delle mani
- 4) Tumefazione simmetrica delle medesime sedi (destra e sinistra)
- 5) Noduli reumatoidi
- 6) Fattore reumatoide sierico (FR)



7) Alterazioni radiologiche (erosioni o decalcificazione ossea iuxtaarticolare)

Un criterio diagnostico di grande importanza è costituito dalla presenza nel siero del FR, riscontrabile nell' 70% circa dei pazienti.

Le metodiche atte a svelare la presenza nel siero del FR IgM sono: 1) RA test eseguito cimetando il siero del paziente a diluizioni scalari con particelle di lattice ricoperte da IgG umane aggregate mediante calore. Qualora il siero contenga FR IgM, questo si legherà alle IgG inducendo l'agglutinazione delle particelle. Il test è sensibile ma poco specifico e va considerato positivo soltanto con titoli > 1:80.

2) reazione di Waaler Rose, nella quale vengono utilizzate emazie di pecora e un siero di coniglio immunizzato con tali emazie. Questo test è meno sensibile, ma più specifico del RA-test; l'agglutinazione delle emazie è considerata positiva solo con titoli > 1 : 32.

I FR non IgM possono rendersi responsabili di una falsa negatività sierologica, in quanto non evidenziabili mediante reazioni di agglutinazione; tuttavia con l'uso di metodiche radioimmunologiche e immunoenzimatiche è possibile svelare anche la presenza di FR non IgM. [1,3,8,10]

La diagnosi di AR non presenta particolari difficoltà quando il quadro clinico è conclamato: la presenza di dolore e tumefazione bilaterale simmetrica e stabile, da oltre 6 settimane, delle piccole articolazioni delle mani (metacarpo-falangee, inter-falangee prossimali) e/o dei polsi, con prolungata rigidità mattutina, rende facile la diagnosi di AR.

La presenza di FR e di lesioni ossee tipiche suffragano la diagnosi dove la clinica è meno evidente. Il riscontro di noduli reumatoidi invece è generalmente possibile nei casi più gravi ed evoluti.

Più difficile, invece, diagnosticare l'AR di recente insorgenza (poche settimane), soprattutto quando questa ha un esordio subdolo (con periodi di

remissione spontanea alternati a riacutizzazioni artritiche) e sono poche le articolazioni colpite (oligoartrite). In questi casi si impone un attento e stretto monitoraggio del paziente che impedisca ogni ritardo della diagnosi [1,3,10]. Anche nei casi ove la diagnosi pare facile, è buona norma considerare i sintomi, i segni clinici e di laboratorio finalizzati alla esclusione, in diagnosi differenziale, di altre condizioni reumatiche, quali le connettiviti e altre poliartriti croniche.

### **Sintomi**

Le caratteristiche di esordio e di evoluzione dell'Artrite Reumatoide sono assai diverse tra soggetti colpiti.

Ogni malato, si può dire, ha la sua malattia. Tuttavia, a prescindere dalle particolarità di ogni singolo individuo, si possono descrivere sintomi e segni comuni a livello articolare ed extraarticolare.

La sintomatologia articolare dell'AR è caratterizzata dalla comparsa di un'artrite simmetrica con prevalente coinvolgimento delle piccole articolazioni. Durante il decorso della malattia possono tuttavia essere coinvolte tutte le articolazioni.

In circa 20% dei pazienti, l'inizio della malattia è acuto e caratterizzato da rapida insorgenza di dolore e impotenza funzionale. In altri pazienti può essere presente per molto tempo l'interessamento di una sola articolazione con edema e versamento articolare. Anche nei casi a esordio mono o oligoarticolare le alterazioni tendono comunque a interessare nel tempo più articolazioni. Nella maggioranza dei casi l'inizio è subdolo con coinvolgimento graduale delle piccole articolazioni delle mani e dei piedi, particolarmente le metacarpo e le metatarso falangee e le interfalangee

prossimali. E' anche frequente l'interessamento delle articolazioni del polso, del gomito, del ginocchio, delle caviglie, della mandibola.

La sintomatologia evolve frequentemente, assumendo un andamento a pousées, verso l'anchilosi delle articolazioni interessate, con grave danno per la qualità della vita del paziente. Sia per l'azione distruttrice del panno sinoviale nei confronti dei tessuti vicini, sia per l'immobilità alla quale il paziente è costretto, sia per gli eventuali effetti collaterali della terapia corticosteroidica, compare rapidamente osteoporosi, che aggrava ulteriormente la sintomatologia dolorosa.

Anche le capsule fibrose e i ligamenti si indeboliscono; i muscoli flessori, più potenti dei muscoli estensori, inducono una contrattura flessoria e determinano una continua trazione sui capi articolari che tende a provocare una sublussazione degli stessi [3-6,8,10].

I pazienti affetti da AR oltre alle lesioni articolari possono manifestare, in una percentuale non trascurabile di casi, alterazioni in altri distretti dell'organismo. L'insieme dei quadri clinici che ne derivano costituisce l'impegno extraarticolare dell'AR [1,2].

Le manifestazioni extraarticolari possono essere distinte in quattro gruppi.

Il primo comprende i disordini che derivano dalla localizzazione del processo reumatoide in sedi diverse dalle articolazioni e include le sierositi, i noduli e la vasculite. I noduli reumatoidi e la vasculite si associano alla presenza del FR.

Il secondo gruppo comprende alcune complicazioni della malattia e includono principalmente l'amiloidosi e l'osteoporosi.

Il terzo gruppo è quello delle sindromi associate all'AR; in esso si collocano la sindrome secca e l'alveolite fibrosante.

Nel quarto e ultimo gruppo vi sono le complicanze della terapia, numerose in rapporto al tipo di farmaci usati.

In seguito vengono riportate le principali manifestazioni raggruppate per organo o apparato:

Cute: noduli reumatoidi, vasculite.

Muscoli: ipoatrofia da disuso, miopatia da cortisone, miosite.

Sistema nervoso periferico: sindromi da intrappolamento, neuropatia sensitiva distale, mononeurite multipla.

Sistema nervoso centrale: noduli reumatoidi, vasculite, turbe della personalità

Osso: osteoporosi iuxtaarticolare e diffusa.

Cuore: pericardite, miocardite, endocardite, noduli, vasculite coronarica.

Polmone: pleurite, pneumopatia nodulare, Sindrome di Caplan, fibrosi polmonare diffusa.

Rene: vasculite, amiloidosi, nefropatia da farmaci (sali d'oro, penicillamina, farmaci antiinfiammatori non steroidei, ciclosporina A)

Apparato gastrointestinale: xerostomia, esofagite da reflusso, gastrite erosiva, ulcera gastrica, epatopatia, vasculite intestinale

Occhio: xerofthalmia, cheratocongiuntivite secca, episclerite, sclerite.

Sistema reticoloendoteliale: splenomegalia, linfoadenopatia [1,2].

### **Esami biumorali e strumentali**

Una moderata anemia normocitica e normo-ipocromica è presente nel 25-50% dei pazienti con AR al momento della prima valutazione. Nella maggior parte dei casi l'anemia è del tipo che si riscontra nelle malattie croniche e si accompagna ad alterazioni caratteristiche del metabolismo del ferro: riduzione della sidermia, della TIBC (total iron binding capacity) e della transferrina, nonostante i depositi di ferro nelle cellule del sistema reticoloendoteliale siano normali o aumentati.

Il numero dei globuli bianchi è in genere normale. La leucopenia può essere secondaria all'uso di farmaci immunosoppressori oppure può far parte del quadro della sindrome di Felty.

Talvolta in corso di AR è possibile osservare una piastrinosi correlata con le fasi di attività della malattia.

Utile per la diagnosi, ma soprattutto per il monitoraggio dell'attività della malattia e dell'efficacia della terapia, è la determinazione degli indici bioumorali di flogosi: velocità di eritrosedimentazione(VES), proteina C reattiva(PCR), fibrinogeno, alfa 2 globuline, alfa 1 glicoproteina acida, alfa 1 antitripsina e aptoglobina. Questi indici aumentano nel corso dei processi infiammatori e quindi nelle fasi di attività della malattia e si riducono fino a normalizzarsi nelle fasi di remissione. I più utilizzati nella pratica clinica sono la VES, la PCR e le alfa 2 globuline.

Vi sono poi alcune alterazioni sierologiche caratteristiche e che avvalorano l'ipotesi della natura immunologica dell'AR. Un numero elevato dei pazienti presenta ipergammaglobulinemia: l'incremento delle immunoglobuline può riguardare le IgG (fase precoce), le IgM (fase avanzata) o le IgA (forme ad evoluzione particolarmente severa).

Oltre a tale generico reperto, nell'AR si trova una serie di autoanticorpi, i più noti dei quali sono i FR, gli anticorpi anti-peptidi ciclici-citrullinati (anti-CCP) ed anticorpi antinucleari (ANA).

Con i test comunemente utilizzati è possibile dimostrare la presenza di FR nel 70-75% dei casi di AR. In base alla presenza o all'assenza di questi anticorpi sono stati definiti due subset di malattia: l'AR sieropositiva e l'AR sieronegativa. La prima si associa agli antigeni HLA DR 4 o DR 1, la seconda è scarsamente o per nulla associata a questi.

La forma sieropositiva è più aggressiva della sieronegativa e presenta più frequentemente impegno viscerale.

La positività degli anticorpi antinucleo si rileva nel 20-50% dei casi di AR dell'adulto, generalmente a basso titolo e senza specificità antigeniche. La presenza di queste ultime può suggerire la concomitanza di una sindrome di Sjogren o di una sindrome da sovrapposizione con altre connettiviti.

Anticorpi anti-peptidi ciclici-citrullinati hanno la sensibilità del 70% e la specificità del 97% e la loro presenza può precedere di alcuni anni le prime manifestazioni della malattia.

Di grande importanza diagnostica, soprattutto per l'inquadramento delle forme mono-oligoarticolari di AR è l'esame del liquido sinoviale. Nei pazienti con AR il liquido sinoviale è torbido, poco viscoso e il coagulo mucinoso è friabile.

Vi è aumento della concentrazione di proteine e riduzione del glucosio. Il numero dei globuli bianchi è aumentato (da 5 a 50000 cellule/mm<sup>3</sup>) ed è costituito in prevalenza da neutrofili (50-75%). Nel liquido sinoviale è possibile dimostrare a fresco, mediante microscopio a contrasto di fase, i cosiddetti ragociti, cellule polinucleate o macrofagi, contenenti inclusioni citoplasmatiche rotondeggianti, rifrangenti, disposte per lo più alla periferia della cellula, espressione della fagocitosi di immunocomplessi [1,2].

Tra gli esami strumentali l'esame radiologico convenzionale è senza dubbio il più importante. Per lo studio radiologico delle mani e dei polsi, oltre alla tecnica standard, è possibile utilizzare la tecnica a bassa tensione, che infatti si è dimostrata più sensibile rispetto alla tecnica standard nel dimostrare le tumefazioni delle parti molli periarticolari e le erosioni iniziali, trovando così impegno elettivo nelle fasi precoci e nel monitoraggio della malattia.

Nelle fasi precoci di malattia la radiografia non consente di individuare alterazioni specifiche poiché dimostra solo le tumefazioni delle parti molli periarticolari e l'osteoporosi iuxtaarticolare. In una fase successiva compaiono le erosioni articolari e la riduzione delle rime articolari.

Le erosioni sono le alterazioni radiologiche più specifiche dell'AR. Esse compaiono dapprima in sede marginale a livello delle zone comprese tra l'inserzione capsulare e la cartilagine articolare in cui l'osso subcondrale è meno protetto dall'insulto infiammatorio. Successivamente le erosioni si estendono e alterano il profilo dei capi articolari. Nello stadio avanzato è possibile osservare osteoporosi diffusa e marcata, scomparsa delle rime articolari, estensione delle erosioni con formazione di geodi, dislocazioni, sublussazioni e lussazioni articolari [1-3, 8-10].

La tomografia computerizzata e la risonanza magnetica (RMN) sono superiori alla radiografia convenzionale nel dimostrare alterazioni articolari precoci.

La RMN è sempre più impegnata per la determinazione del volume della capsula articolare e per la valutazione dell'attività proliferativa. Tuttavia per i costi elevati il suo uso è ancora limitato e la diagnostica radiologica convenzionale continua ad avere un carattere predominante.

L'ecografia si è dimostrata una tecnica molto utile per diagnostica precoce della sinovite, in particolare nelle articolazioni scapolo-omerali e coxo-femorali prima ancora della comparsa di modificazioni radiologiche. La documentazione di erosioni precoci sono ora ben documentate con l'ecografia [7].

## **Diagnostica dell'attività di malattia e stato funzionale**

Qualora si giunga alla diagnosi di Artrite Reumatoide, è necessario, sia per scegliere la terapia, sia per valutarne l'efficacia, definire l'attività di malattia. Per questo motivo l'American College of Rheumatology (ACR) e la European League Against Rheumatism (EULAR) hanno raccomandato la valutazione di 7 parametri di misura per la standardizzazione della valutazione della risposta alla terapia negli studi clinici (ACR/EULAR Core data Set) [11-14]. Questo comprende:

- A. la conta del numero di articolazioni dolenti
- B. la conta del numero di articolazioni tumefatte
- C. la misurazione della VES o della PCR
- D. la determinazione della disabilità funzionale mediante l'impiego dell' "Health Assessment Questionnaire" (HAQ) [15-17]
- E. il rilievo del grado di dolore riferito dal paziente espresso su scala visuo-analogica (VAS dolore)
- F. il giudizio del medico sul grado complessivo di attività della malattia espresso mediante scala analogica (VAS medico)
- G. il giudizio del paziente sul grado complessivo di attività della malattia espresso mediante scala analogica (VAS paziente)

Una risposta statisticamente significativa al trattamento terapeutico si ritiene documentata dalla riduzione di almeno il 20% del numero di articolazioni dolenti e del numero di articolazioni tumefatte, e del 20% di almeno tre dei 5 rimanenti parametri. Questa risposta (ACR 20) è stata quindi proposta come indice di valutazione minimo [18], comparato con placebo. In seguito è stato proposto di stratificare la risposta anche al 50% e 70% [19]. Viene sempre



comunque raccomandato lo studio radiologico comparativo delle articolazioni, per definire l'evoluitività.

Un altro indice di valutazione dell'attività dell'AR, largamente impiegato, è il Disease Activity Score (DAS) [20,21] che applica una formula matematica basata sui seguenti parametri:

1. la conta del numero di articolazioni dolenti
2. la conta del numero di articolazioni tumefatte
3. la misurazione della VES o della PCR
4. il giudizio del paziente sul proprio complessivo stato di salute espresso mediante scala visuo-analogica (GH)

La risposta alla terapia viene definita in base alla attività di malattia rilevata, rispetto alla precedente valutazione clinica: si distingue una bassa, moderata, elevata attività.

La classificazione dello stato funzionale del paziente secondo i criteri rivisti dell'ACR comprende quattro classi funzionali:

classe I: il paziente è completamente in grado di svolgere tutte le normali attività della vita; cura di sé, attività professionali e non professionali.

classe II: il paziente è in grado di eseguire la normale cura di sé e le attività professionali, limitatamente in caso di attività non professionali.

classe III: il paziente è in grado di eseguire le normali cura di sé, ma limitatamente nelle attività professionali e non professionali.

classe IV: limitazione di tutte le attività.

Health Assessment Questionnaire (HAQ) [15-17]: esprime con un punteggio da 0 a 3 il grado di disabilità del paziente allo svolgimento di comuni attività quotidiane, raccolte in 8 items esploranti la funzionalità dell'intero apparato osteo-articolare.

## Terapia

La terapia sistemica si attua con i farmaci cosiddetti sintomatici, che comprendono i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e i cortisonici, che sono dotati di un effetto rapido ma limitato nel tempo, e con i farmaci cosiddetti “di fondo” che comprendono una serie di molecole in grado, dopo un periodo di latenza, di modificare la storia naturale della malattia (disease-modifying anti-rheumatic drugs-DMARDs).

Questo significa che un buon farmaco di fondo non deve solo ridurre i sintomi e l'infiammazione, ma deve anche modificare il grado di aggressività della malattia stessa riducendo per esempio il numero di nuove erosioni ossee che la malattia produce.

La sulfasalazina, il metotrexato e il leflunomide vengono oggi considerati i farmaci di prima scelta [28]: negli studi clinici a breve e medio termine l'efficacia di queste molecole è simile a quella dei farmaci più vecchi come i sali d'oro per via intramuscolare e la penicillamina e probabilmente è superiore a quella degli antimalarici [29-30]. La tossicità risulta però inferiore a quella dei sali d'oro per via intramuscolare [29-31] e la risposta al trattamento, soprattutto col metotrexato, compare più precocemente [28]. Una volta che il metotrexato è stato iniziato, più del 50% dei pazienti rimane in trattamento per 5 anni o più, mentre circa la metà dei pazienti interrompe gli altri DMARDs entro 1 o 2,5 anni o per l'inefficacia del farmaco, o per la perdita del beneficio iniziale o per la comparsa di effetti indesiderati [32]. La ciclosporina e l'azatiopina rappresentano le alternative ai DMARDs tradizionali. A causa dei loro potenziali effetti tossici, entrambi i farmaci vengono generalmente riservati ai pazienti nei quali i farmaci standard hanno dato esito negativo o risultano controindicati.

Una nuova categoria di farmaci di fondo è costituita dai farmaci biologici, rappresentati da anticorpi monoclonali umani o murini contro recettori e interleuchine, che per l'elevata specificità e affinità e l'omologia con molecole naturali hanno massima rapidità di azione, notevole efficacia e ridotta tossicità. I principali farmaci attualmente in uso sono:

**Infliximab**, un anticorpo chimerico monoclonale anti IgG1 che per il 20% è costituito da sequenze proteiche murine. Si lega con elevata affinità al fattore di necrosi tumorale (TNF), neutralizzando la sua attività. Viene somministrato per infusione endovenosa ogni 8 settimane.

**Adalimumab**, un anticorpo monoclonale ricombinante completamente umano che si lega con elevata affinità al TNF-alfa. Viene somministrato per via sottocutanea due volte al mese.

**Etanercept**, una proteina di fusione del recettore-2 umano (p75) del TNF con il frammento Fc della molecola umana IgG1. Viene somministrato per via sottocutanea una volta alla settimana.

**Golimumab**, un anticorpo monoclonale umano diretto contro il TNF-alfa ed è la prima terapia anti-TNF alfa per via sottocutanea somministrabile una volta al mese, per il trattamento dell'artrite reumatoide, dell'artrite psoriasica e della spondilite anchilosante.

**Anakinra** è l'unico inibitore dell'interleuchina 1 autorizzato per la terapia dell'artrite reumatoide.

**Rituximab** il cui bersaglio è il recettore CD20 dei linfociti B. Viene utilizzato nel trattamento del linfoma non Hodgkin delle cellule B, nelle leucemie delle cellule B e in artrite reumatoide. L'anticorpo si lega al cluster di differenziazione 20 (CD20), espresso sulle cellule B, sin dalla fase precoce di differenziazione; il CD20 è invece assente sulle plasmacellule nella fase finale della differenziazione. Nel trattamento dell'artrite reumatoide il farmaco

viene usato per somministrazione endovenosa in due cicli a distanza di due settimane che poi si ripetono a distanza di sei mesi.

**Abatacept** anche denominato CTLA4Ig, è un modulatore selettivo della co-stimolazione delle cellule T. Inibisce la funzione delle cellule T, ma non ne produce deplezione. E' indicato nella riduzione dei segni e dei sintomi dell'artrite reumatoide in forma moderata-grave nei pazienti adulti, con inadeguata risposta ad almeno un farmaco modificante la malattia (DMARD) incluso almeno un inibitore del TNFalfa. Sono stati dimostrati una inibizione della progressione del danno articolare ed un miglioramento della funzione fisica durante il trattamento di combinazione con abatacept e metotrexato [106].

**Tocilizumab** è un anticorpo molecolare umanizzato anti-interleuchina-6. L'interleuchina-6 rappresenta un altro target molecolare nel trattamento dell'artrite reumatoide. La sicurezza e l'efficacia di Tocilizumab è stata dimostrata in studi clinici condotti su pazienti con artrite reumatoide ed altre malattie infiammatorie autoimmuni, come artrite reumatoide idiopatica giovanile e malattia di Crohn [107].

## **ARTRITE REUMATOIDE E PATOLOGIA CARDIOVASCOLARE**

Un ampio numero di studi clinici ha mostrato che sia l'AR sia il lupus eritematoso sistemico (LES) si associano a un aumento della mortalità precoce. L'AR si associa a una diminuzione di 10-15 anni della speranza di vita nei confronti della popolazione generale, in particolare nelle forme gravi della malattia. Circa la metà di tutte le morti nei pazienti con AR sono riconducibili a cause cardiovascolari, soprattutto a infarto miocardico acuto e scompenso cardiaco, ma anche ad aterosclerosi periferica e carotidea in particolare. La principale causa di morte non è rappresentata dalle complicazioni della malattia reumatica bensì dalla patologia cardiovascolare [33,34,60,61,62,66]. Dalla ricerca, coordinata da Daniel H. Solomon del Brigham and Women's Hospital e dell'Harvard Medical School di Boston, è emerso che il rischio di avere un infarto o un ictus nei pazienti che soffrono di artrite reumatoide è influenzato sia dai classici fattori di rischio cardiovascolare sia da fattori associati alla stessa artrite, come la presenza di noduli e l'indice di attività della malattia [94]. Analogamente, le donne con LES di età inferiore ai 45 anni hanno un significativo aumento del rischio di aterosclerosi coronarica. Donne con LES di età compresa tra 35 e 44 anni hanno un rischio di infarto miocardico acuto 50 volte maggiore di quanto atteso nella popolazione generale. Allo stesso modo è stato riportato che le donne con LES di età compresa tra 18 e 44 anni hanno una probabilità doppia di essere ricoverate per infarto miocardico acuto rispetto alle donne sane della stessa età [35-38]. Questo aumento del rischio decresce sostanzialmente e in modo paradossale con l'avanzare degli anni. E' quindi chiaro che le giovani donne con LES, benchè protette dal sesso nei confronti della cardiopatia ischemica, sono a rischio relativo più elevato.

Nel lavoro di Van Halm et al.[95] che riassume due altri studi olandesi, sono stati esaminati 353 pazienti con artrite reumatoide e altri soggetti che avevano partecipato a uno studio (lo studio Hoorn) su diabete e malattie cardiovascolari. L'analisi dei dati ha evidenziato che nell'8,6 per cento dei pazienti con artrite reumatoide si era verificato almeno un evento cardiovascolare nei tre anni di studio, mentre l'incidenza di problemi cardiovascolari nella popolazione generale era esattamente la metà, ovvero del 4,3 per cento. La prevalenza di malattie cardiovascolari nelle persone con artrite reumatoide è risultata analoga a quella riscontrata in chi soffre di diabete di tipo 2 [95].

L'aumentata prevalenza di malattie coronariche e l'aumentata mortalità cardiovascolare nei pazienti con malattie reumatiche autoimmuni non possono essere spiegate solo dai tradizionali fattori di rischio per l'aterosclerosi. Questo aumentato rischio, legato all'aterosclerosi precoce, è strettamente correlato al processo infiammatorio cronico e alla disregolazione autoimmune [60,61,62]. La risposta infiammatoria cronica può promuovere lo sviluppo dell'aterosclerosi accelerata [33,34].

L'endotelio vascolare gioca un ruolo importante nel tono vascolare, nell'attività piastrinica e nei processi trombotici. In condizioni fisiologiche, l'endotelio rende possibile il mantenimento di un equilibrio antitrombotico e anticoagulante. Dopo lo stimolo infiammatorio, così come per effetto dei fattori di rischio cardiovascolare, l'endotelio perde queste proprietà, passando a uno stato protrombotico e proinfiammatorio.

Nelle malattie reumatiche autoimmuni l'endotelio è bersaglio di citochine, autoanticorpi e immunocomplessi che possono indurre un danno o attivazione endoteliale che dà inizio al processo aterosclerotico e lo facilita. In corso di AR, come dimostrano l'aumento dei marcatori infiammatori e la

presenza di manifestazioni extra-articolari, si verifica un processo infiammatorio sistemico. Possono essere rilasciate in circolo citochine pro-infiammatorie (TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6) prodotte a livello del tessuto sinoviale. Queste citochine circolanti hanno la capacità di alterare la funzione di organi a distanza come il tessuto adiposo, il tessuto muscolare scheletrico, il fegato e l'endotelio, dando origine a uno spettro di alterazioni pro-aterogene che comprendono la disfunzione endoteliale, una caratteristica dislipidemia, una condizione di insulino resistenza, e effetti protrombotici [43].

La presenza di citochine infiammatorie è indice di flogosi della parete vascolare, con conseguente chemiotassi di leucociti e piastrine. Le molecole di adesione intercellulare ed i loro recettori di membrana giocano un ruolo fondamentale nei processi di trombosi, di aterosclerosi, di insulto da riperfusione e di restenosi dopo angioplastica coronarica [96]. Si ritiene che il meccanismo principale attraverso il quale queste molecole contribuiscono alla formazione della placca ateromasica sia correlato alla loro capacità di facilitare l'adesione dei monociti circolanti all'endotelio vascolare. Le molecole di adesione maggiormente coinvolte sono la molecola di adesione alle cellule dell'endotelio vascolare-1 (VCAM-1) e la molecola di adesione intercellulare (ICAM-1) [97-99].

Nei pazienti con AR non in trattamento e con malattia attiva è stato riscontrato un assetto lipidico proaterogeno. Elevati livelli di colesterolo LDL e bassi livelli di HDL-colesterolo sono, come noto, fattori di rischio per l'aterosclerosi. Inoltre le LDL piccole e dense hanno un potenziale aterogeno più elevato, così come la lipoproteina(a) [Lp(a)]. E nei pazienti con AR si riscontrano bassi livelli di HDL, mentre i livelli di Lp(a) sono significativamente più alti che nei controlli [39-42].

La presenza di bassi livelli di HDL-C predispone allo sviluppo inizialmente di disfunzione endoteliale, ed in seguito di una placca aterosclerotica con un ricco infiltrato infiammatorio (macrofagi e monociti) e poche cellule muscolari lisce.

Il meccanismo che lega livelli di HDL-C alla protezione dall'aterosclerosi prevede un ruolo centrale delle HDL nel trasportare l'eccesso di colesterolo presente nei tessuti periferici (inclusa la parete arteriosa) al fegato da dove viene eliminato con l'escrezione biliare [47]. Esistono inoltre altri meccanismi che giustificano il ruolo anti-aterogeno delle HDL, soprattutto in presenza di LDL piccole, dense ed altamente ossidabili. Tra questi meccanismi i principali sono:

1) Le HDL hanno il ruolo di potenti antiossidanti nei confronti delle LDL [47,48].

2) Le HDL modulano la sintesi ed espressione sulla superficie delle cellule endoteliali delle molecole di adesione per i monociti (VCAM 1, ICAM, e-selectin) [49]. I ridotti livelli di HDL comportano aumento di espressione di queste molecole e di conseguenza un aumentato reclutamento delle cellule infiammatorie all'interno della parete arteriosa.

3) Le HDL influenzano positivamente la vasodilatazione arteriosa tramite la loro azione di prolungamento sull'emivita plasmatica della prostaciclina e la loro capacità di ridurre l'aggregazione piastrinica [50]. La presenza di ridotti livelli di HDL-colesterolo, porta quindi ad una diminuita capacità di contrastare l'accumulo di colesterolo nei macrofagi e la formazione di cellule schiumose, una ridotta capacità di prevenire l'ossidazione delle LDL piccole e dense, una diminuita inibizione dell'espressione da parte dell'endotelio di molecole di adesione con un accelerato reclutamento delle cellule infiammatorie all'interno della parete arteriosa. Questi meccanismi



comportano nei pazienti con dislipidemia aterogena un'accelerata formazione di placche aterosclerotiche di tipo instabile con ricco core lipidico, abbondanza di cellule infiammatorie e con un capuccio fibroso sottile [51].

Nei pazienti con AR è stata inoltre dimostrata una condizione di iperinsulinemia e resistenza all'insulina con una conseguente ridotta tolleranza ai carboidrati che si correla con la gravità del processo infiammatorio. E' stato inoltre documentato un rapido e paradossale miglioramento della sensibilità all'insulina durante il trattamento steroideo [65]. Dal momento che il trattamento steroideo peggiora la sensibilità all'insulina e favorisce una ridotta tolleranza ai carboidrati nei soggetti sani, il miglioramento indotto nei pazienti con AR, sembra essere strettamente collegato al miglioramento del processo infiammatorio. Alcune citochine, come il TNF- $\alpha$ , possono impedire direttamente la captazione del glucosio da parte del tessuto muscolare scheletrico.

Inoltre i pazienti con artrite reumatoide presentano uno stato protrombotico caratterizzato da un aumento del fibrinogeno e dell'inibitore del plasminogeno. La presenza di elevate concentrazioni di fibrinogeno contribuisce all'iperaggregazione piastrinica, condizione indispensabile alla formazione del trombo [52]. L'attività protrombinica del fibrinogeno si esprime tuttavia anche attraverso un aumento della viscosità ematica [53]. A fronte dell'attività protrombinica risulta importante il ruolo dei fattori in grado di influenzare le concentrazioni plasmatiche del plasminogeno e il suo substrato biologico, l'attivatore tissutale del plasminogeno. Entrambi questi complessi enzimatici sono associati a ridotta fibrinolisi e quindi ad aumentato rischio trombotico [53].

Anche elevati livelli sierici di omocisteina possono essere considerati fattore di rischio per le malattie cardiovascolari nei pazienti con AR, così come nei

pazienti con LES. L'omocisteina può indurre un danno endoteliale ed è dimostrata un'associazione tra aumentati livelli di omocisteina e aumentato rischio di cardiopatia ischemica, ictus cerebrale e aterosclerosi carotidea. L'omocisteina ha un'azione tossica diretta sulle cellule endoteliali, aumenta l'ossidazione delle LDL e ha un effetto protrombotico. Aumentati livelli di omocisteina sono stati dimostrati nei pazienti con AR. Nel LES l'iperomocisteinemia si associa inoltre con aumentata incidenza di trombosi arteriose [36,37,38].

L'insieme di questi elementi testimonia l'importanza che l'infiammazione cronica ha nel promuovere lo sviluppo precoce di aterosclerosi nei pazienti con artrite reumatoide. Esistono, tuttavia, le evidenze che anche alterazioni di natura immunologica possano rivestire un ruolo patogenetico in grado di favorire il processo aterosclerotico. Tra i fattori immunologici condivisi nella patogenesi dell'artrite reumatoide e dell'aterosclerosi vi è una particolare classe di linfociti T CD 4+ privi della molecola di superficie CD 28. Tali cellule sono state riscontrate nel sangue periferico sia in soggetti affetti da artrite reumatoide [113] che in un gruppo di pazienti con angina instabile [123,124]. Queste cellule hanno dimostrata capacità di produrre citochine proinfiammatorie, di indurre un danno organico tissutale e di infiltrare le placche ateromasiche [44, 124].

Le considerazioni finora espresse hanno importanti risvolti terapeutici. Una soppressione efficace della risposta infiammatoria in stretta relazione con un controllo efficace e persistente delle malattie reumatiche a genesi autoimmune potrebbe ridurre il rischio di eventi cardiovascolari. Le evidenze epidemiologiche preliminari di numerosi studi sembrano confermare questa possibilità. Per esempio, è stato dimostrato che trattando con metotrexato i pazienti con AR si riduce la mortalità, riducendo principalmente la mortalità

cardiovascolare [45]. La mortalità non-cardiovascolare non viene significativamente modificata.

La recente introduzione dei farmaci antagonisti del TNF- $\alpha$  nel trattamento dell'AR ha permesso di ottenere importanti informazioni sul possibile ruolo della terapia anti TNF- $\alpha$  nel ridurre il rischio cardiovascolare. Il ruolo svolto dagli antagonisti del TNF- $\alpha$  sugli eventi cardiovascolari che colpiscono i pazienti con AR è complesso. Gli anti TNF- $\alpha$  da una parte riducono il processo infiammatorio sistemico e il rischio di formazione di placche, ma dall'altra favoriscono lo scompenso cardiaco. Il trattamento con antagonisti del TNF- $\alpha$  dei pazienti con AR riduce l'attività di malattia e migliora significativamente la disfunzione endoteliale [46]. I farmaci anti TNF- $\alpha$  hanno dimostrato di migliorare anche altri fattori di rischio dell'aterosclerosi, tra cui la riduzione dell'insulino-resistenza e l'aumento delle HDL [100]. Sono comunque necessari studi prospettici a lungo termine per valutare l'efficacia di questi farmaci nel ridurre le complicazioni cardiovascolari nei pazienti affetti da artrite reumatoide.

Studi recenti hanno dimostrato che oltre ad un aumento di morbilità e mortalità cardiovascolare nei pazienti con artrite reumatoide vi è anche un processo di aterosclerosi subclinica precoce come evidenziato da un aumentato ispessimento media-intima della carotide comune [55,59, 90,91,92,117].

Lo studio di Cuomo et al. ha confermato l'esistenza di un'aterosclerosi subclinica in pazienti con AR confermata dall'ispessimento intima-media (IMT) delle arterie carotidi comuni che è risultato significativamente più alto nei pazienti con AR rispetto ai controlli. Nei 70 soggetti valutati (pazienti + controlli) è stata rilevata correlazione significativa tra l'ispessimento media

intima e la pressione arteriosa diastolica, l'indice di massa corporea e lo stato di malattia [55].

I risultati dello studio di Carotti et al. hanno confermato una accelerata aterosclerosi, come dimostrato da incrementati valori dell'IMT, nei pazienti con AR rispetto al gruppo di controllo. Nei pazienti con AR l'IMT carotideo è risultato significativamente correlato ai livelli sierici del colesterolo totale, colesterolo-LDL, trigliceridi, con l'età e la durata di malattia [117].

In uno studio caso-controllo pubblicato sugli Annals of Internal Medicine gli autori forniscono interessanti indicazioni e nuove evidenze sui rischi cardiovascolari indotti dall'attività infiammatoria, anche in fase iniziale di malattia. L'analisi di 98 pazienti consecutivi e 98 controlli con un'età media di 48 anni, valutati per il rischio cardiovascolare e con ecografia carotidea ha evidenziato, nonostante un favorevole profilo di rischio, che le placche aterosclerotiche carotidee erano presenti nel 44% dei soggetti affetti da AR rispetto al 15% dei controlli. La correlazione tra AR e placca carotidea persisteva anche dopo aver considerato età, livelli di colesterolo, fumo e presenza di ipertensione. Lo studio non ha dimostrato correlazione tra mediatori dell'infiammazione e placca, ma gli indici di flogosi sono stati valutati un'unica volta [87].

Inoltre evidenze pubblicate in letteratura hanno dimostrato che la prevalenza di ipertensione arteriosa è significativamente più alta nei pazienti con artrite reumatoide rispetto alla popolazione generale [56,57].

Vi sono diversi fattori che potrebbero influire sullo sviluppo di ipertensione arteriosa nei pazienti con artrite reumatoide. In particolare il ruolo importante è da attribuire all'infiammazione cronica, alla scarsa attività fisica e forse all'uso di farmaci antireumatici.

Nelle Linee Guida Europee [85] relative al trattamento dell'ipertensione arteriosa la proteina C reattiva (PCR) è stata inclusa tra i fattori di rischio a causa delle crescenti evidenze che possa essere un fattore predittivo di eventi cardiovascolari nei pazienti con ipertensione arteriosa [70-75].

È stato dimostrato che la PCR può influenzare la vasocostrizione riducendo la produzione dell'ossido nitrico, aumentando la produzione di endotelina-1 [76,77], e l'espressione di molecole di adesione per i leucociti e attivando le piastrine e PAI -1 [78,79, 80].

La proteina C reattiva potrebbe avere anche un ruolo nell'attivazione del sistema renina-angiotensina con il meccanismo di "up regulation" dei recettori di angiotensina -1 [81].

I pazienti con artrite reumatoide hanno una ridotta attività fisica. Questo è in relazione con il dolore e la rigidità articolare legati alla malattia. La vita sedentaria è correlata con lo sviluppo di obesità e questa ad aumentato rischio per lo sviluppo di ipertensione arteriosa.

La terapia con i farmaci antireumatici (in particolare con leflunomide, ciclosporina, FANS, cortisonici) potrebbe contribuire all'aumento pressorio attivando il sistema simpatico, inibendo la produzione di prostaglandine, riducendo la perfusione renale, aumentando la produzione a livello arteriolare di bradichinina, adenosina ed eicosanoidi, causando la ritenzione di sodio e ritenzione idrica ed attivando il sistema renina-angiotensina [57].

Tuttavia, secondo le ultime evidenze cliniche l'uso di prednisolone nelle dosi inferiori ai 7.5 mg al giorno non causerebbe l'aumento clinicamente significativo della pressione arteriosa [83,84].

I risultati dello studio di Panoulas et al. hanno evidenziato una scarsa compliance alla terapia antipertensiva nella popolazione anziana e una

maggior prevalenza di ipertensione nei pazienti giovani affetti da artrite reumatoide [56].

L'ipertensione arteriosa non controllata e' associata a maggior rischio per le malattie cardiovascolari [58], coronaropatia [68,69] scompenso cardiaco [59], eventi cerebrovascolari [69] e vasculopatia periferica.

Le nuove Linee Guida Europee del 2007 relative al trattamento dell'ipertensione arteriosa pongono in evidenza tra i pazienti ad alto rischio anche quelli con Arterial Stiffness (Rigidita' Arteriosa) aumentato ed attribuiscono alla misura della Pulse Wave Velocity (PWV) un alto valore predittivo per l'Arterial Stiffness [85].

Uno studio di Roman et al. ha dimostrato incrementati valori dell'arterial stiffness nei pazienti con malattie infiammatorie croniche e una correlazione con i valori lipidici, con i livelli basali di PCR e con la durata di malattia [86].

Soltész et al. hanno rilevato che i pazienti affetti da malattie autoimmuni (AR, Sclerodermia, Polimiosite) hanno i valori dell'ispessimento medio intinale e dello stiffness arterioso piu' alti rispetto ai controlli sani [89] supportando altre evidenze gia' pubblicate in letteratura [90,91,92,93].

## **SCOPO DELLO STUDIO**

Esistono sempre maggiori evidenze che soggetti con artrite reumatoide hanno un maggior tasso di morbidity e mortalità per malattie cardiovascolari. Questo aumentato rischio, legato all'aterosclerosi precoce, è strettamente correlato al processo infiammatorio cronico e alla disregolazione autoimmune. Studi recenti hanno inoltre dimostrato che oltre ad un aumento di morbidity e mortalità cardiovascolare nei pazienti con artrite reumatoide vi è anche un processo di aterosclerosi subclinica precoce come evidenziato da un aumentato ispessimento media-intima della carotide comune [55,59, 90,91,92,117]. La flogosi cronica può determinare alterazioni parietali endoteliali, rendendo il vaso più suscettibile ai tradizionali fattori di rischio cardio-vascolare.

Gli obiettivi del nostro studio, condotto analizzando i dati dei pazienti con artrite reumatoide affetti da ipertensione arteriosa e dei soggetti di controllo affetti da ipertensione arteriosa e esenti da malattie croniche autoimmuni erano i seguenti:

1. confrontare le caratteristiche clinico-demografiche e i parametri laboratoristici fra i due gruppi di pazienti
2. confrontare le caratteristiche di ipertensione arteriosa fra i due gruppi
3. valutare i parametri di attività e disabilità di malattia nei pazienti con artrite reumatoide
4. analizzare i rapporti fra l'ispessimento intima-media dell'arteria carotide comune e i principali parametri clinico-laboratoristici nei due gruppi
5. analizzare i rapporti fra l'indice ambulatorio di rigidità arteriosa e i principali parametri clinico-laboratoristici nei due gruppi di pazienti
6. indagare alcuni possibili meccanismi patogenetici correlanti il processo infiammatorio cronico con l'accelerato sviluppo di aterosclerosi precoce.

## **PAZIENTI E METODI**

### **Pazienti**

Per lo studio oggetto del presente lavoro sono stati arruolati 57 soggetti di cui 18 uomini e 39 donne, afferenti in modo consecutivo agli ambulatori, di età compresa tra 32 e 82 anni (età media di 60,39 anni con DS 11,10), con diagnosi di artrite reumatoide secondo la classificazione dell'American College of Rheumatology [9] e di ipertensione arteriosa.

Al momento dell'arruolamento i nostri pazienti erano esenti da pregressa angina coronarica, precedente infarto miocardico, ictus cerebrale o diabete mellito noto, non presentavano patologie renali o epatiche e non assumevano alcuna terapia ipolipemizzante e non erano fumatori.

Di ogni paziente sono stati raccolti i seguenti dati:

-anamnesi: età, sesso, familiarità per le malattie cardiovascolari, diagnosi di ipertensione, dislipidemia, diabete mellito, tabagismo, attività fisica, patologie cardiovascolari già note, terapia con corticosteroidi, altre terapie farmacologiche pregresse ed in atto.

-parametri antropometrici: peso corporeo, altezza, calcolo del BMI.

-valutazione della pressione arteriosa secondo le linee guida attuali [111].

-esame obiettivo generale e reumatologico

-valutazione dell'indice di attività della malattia (DAS 28) [22,23] e del Health Assessment Questionnaire (HAQ) [15-17]

Ciascun paziente è stato sottoposto ad un prelievo di sangue venoso ed il campione è stato utilizzato per la determinazione dei seguenti parametri:

fattore reumatoide (FR), anticorpi anti-peptidi ciclici-citrullinati (anti CCP), anticorpi antinucleari (ANA), proteina C reattiva (PCR), velocità di eritrosedimentazione (VES), determinazione quantitativa dell'assetto lipidico



(Colesterolo totale, Colesterolo-LDL, Colesterolo-HDL, Trigliceridi), creatinina, glicemia a digiuno.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti al monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa, e alla valutazione dell'ispessimento intima media dell'arteria carotide comune mediante ultrasuonografia.

Sono stati reclutati 47 controlli con diagnosi di ipertensione arteriosa essenziale e esenti da malattie croniche autoimmuni (14 uomini e 33 donne) e di età comparabile a quella dei pazienti valutati. Al momento dell'arruolamento i pazienti di controllo risultavano negativi per pregressa angina coronarica, precedente infarto miocardico, ictus cerebrale, diabete mellito noto o dislipidemia nota e non erano fumatori.

I soggetti di controllo sono stati sottoposti ai medesimi controlli bioumorali (esclusa la valutazione degli autoanticorpi) ed esami strumentali già menzionati per i pazienti con l'artrite reumatoide.

## **METODI**

### **Fattore reumatoide**

Il test RA è eseguito su strumentazione Olympus AU 2700 (Tokyo, Giappone) con metodo immunoturbidimetrico, che prevede l'agglutinazione di particelle di lattice ricoperte da IgG umane il cui precipitato viene letto in turbidimetria. Qualora il siero contenga FR IgM, questo si legherà alle IgG inducendo l'agglutinazione delle particelle.

**Anticorpi anti-peptidi ciclici-citrullinati** sono stati determinati con il metodo MEIA (*Microparticle Enzyme ImmunoAssay*), analizzatore Abbott AxSym analyser (IL, USA). Il principio è la reazione specifica tra anti-CCP del

campione con le microparticelle ricoperte con CCP. Sulle microparticelle si forma il complesso antigene-anticorpo. L'intensità della fluorescenza determinata da idrolisi di 4-metilumbeliferil fosfato a 4-metilumbelliferone esprime la concentrazione dell'analita.

### **Anticorpi antinucleari**

Il kit ELISA utilizza gli antigeni purificati di nuclei e nucleoli estratti da cellule Hep-2 addizionati con antigeni altamente purificati: dsDNA, istoni, Sm, RNP, Ra/SSA, La/SSB, Scl 70, Jo1, proteina P ribosomiale, centromero, mitocondri. La seconda incubazione prevede l'utilizzo di un anticorpo anti-IgG umane marcato con perossidasi. I sieri sono stati identificati come positivi o negativi in base ai livelli di cut-off proposti dalla ditta produttrice ELISA, Orgentec (Mainz, Germania); strumento di misurazione: Multiscan Ascent, Thermo Electron Corporation.

### **Dosaggio della proteina C reattiva**

Per il dosaggio della proteina C reattiva (PCR) è stato utilizzato il metodo immunoturbidimetrico su Olympus AU 2700 (Tokyo, Giappone).

Particelle ricoperte da anticorpi monoclonali specifici per la PCR umana aggregano a contatto con campioni contenenti PCR e si forma il complesso non solubile. L'assorbimento del complesso non solubile è proporzionale alla concentrazione della PCR. I valori normali venivano considerati fino a 5 mg/L.

### **Assetto lipidico**

I dosaggi di colesterolo totale sono stati effettuati con metodo enzimatico automatizzato, quelli dei trigliceridi con metodo colorimetrico enzimatico automatizzato ed infine il dosaggio di col-HDL con metodo enzimatico

automatizzato su Olympus AU2700, Tokyo, Giappone. I dosaggi sono stati effettuati su siero ottenuto da prelievo ematico a digiuno. Il colesterolo LDL è stato calcolato con la formula di Friedewald:

$$\text{col-LDL} = \text{col-totale} - (\text{col-HDL} + \text{trigliceridi}/5)$$

### **Metabolismo glucidico**

Per dosare la glicemia è stato utilizzato il test enzimatico UV su plasma che utilizza gli enzimi esochinasi e glucosio-6-fosfatodeidrogenasi (Olympus AU2700, Tokyo, Giappone).

### **Indice di attività della malattia (DAS 28)**

si basa sulla misurazione della sinovite presente e della risposta della fase acuta che evidenzia l'attività in atto della malattia. È calcolato secondo la formula:

$$\text{DAS28} = 0.56 \cdot \sqrt{t28} + 0.28 \cdot \sqrt{sw28} + 0.36 \cdot \ln(\text{CRP}+1) + 0.014 \cdot \text{GH} + 0.96$$

dove:

t28 = numero di articolazioni dolente su 28

sw28 = numero di articolazioni tumefatte su 28

GH = Stato di salute complessivo (scala visuo-analogica)

Il DAS è applicabile a valutazione della attività di malattia in un determinato momento (elevata attività di malattia >5.1, bassa attività di malattia <3.2, remissione <2.6) [22,23].

### **Health Assessment Questionnaire (HAQ)**

Per la documentazione del peggioramento della funzionalità articolare è stato utilizzato lo Health Assessment Questionnaire (HAQ).

Il paziente sceglie la risposta alle 43 domande che descrivono le sue capacità dell'ultima settimana per quanto riguarda la capacità di vestirsi, alzarsi, mangiare e bere, deambulare, pulirsi, raggiungere e prendere oggetti e altre attività [15-17].

### **Valutazione dell'ispessimento medio intinale dell'arteria carotide comune (IMT) mediante ultrasuonografia**

L'ispessimento dell'arteria carotide (IMT) e le placche sono state misurate nell'arteria carotide comune di destra e di sinistra in paziente in posizione supina mediante apparecchio Aloka ProSound SSD-Alpha 5. La valutazione morfologica bidimensionale è stata condotta con sonda ecografica con morfologia lineare a multifrequenza.

L'operatore ha usati tre diversi angoli di scannerizzazione obliquo anteriore, laterale ed obliquo posteriore per identificare il più alto grado di ispessimento media intima [108].

Sono state effettuate tre misure in entrambe le arterie carotidi e l'IMT è stato considerato sulla media delle tre [109,110]

È stata valutata l'eventuale presenza di placche di parete, definite come ispessimenti focali della parete arteriosa se superiori ai 2 mm. Veniva esaminata anche la protrusione nel lume e la percentuale di stenosi.

L'esaminatore che ha effettuato l'esame non conosceva le caratteristiche cliniche dei pazienti.

### **Monitoraggio della pressione arteriosa**

Il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa è una tecnica incruenta che fornisce informazioni utili ed aggiuntive per la valutazione del paziente iperteso rispetto all'approccio clinico tradizionale della misurazione

isolata. Consente la misurazione della pressione arteriosa (P.A.) e della frequenza cardiaca (F.C.) durante le ore diurne e le ore notturne, durante lo svolgimento delle attività lavorative e durante il sonno e non determina reazioni d'allarme significative a differenza della rilevazione pressoria tradizionale. I dati ottenuti sono elaborati da programmi statistici, in modo da ottenere valori medi della P.A. e della F.C. nelle 24 ore, valori medi per ogni ora, valori medi diurni e notturni. Veniva programmata una misurazione ogni quindici minuti durante il giorno e una misurazione ogni trenta minuti durante la notte.

I limiti di normalità per il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa sono rappresentati nella Tabella 1.

<b>Soglie compatibili con pressione ambulatoriale normale</b>	
24 ore	≤125/80
Periodo di veglia o diurno	≤130/85,
Durante il sonno o periodo notturno	≤120/70

**Tabella 1.**

Nel monitoraggio della pressione arteriosa delle 24 ore abbiamo considerato:

1. i valori della pressione arteriosa media, sistolica, diastolica, della frequenza cardiaca, in ogni misurazione, separando il sonno dalla veglia
2. i valori medi orari della pressione arteriosa media, sistolica, diastolica, della frequenza cardiaca
3. l'istogramma della pressione arteriosa sistolica e diastolica nelle 24 ore
4. i profili dell'andamento della pressione arteriosa sistolica e diastolica nelle 24 ore

5. La percentuale dei valori pressori superiori ai normali valori di riferimento per il periodo diurno e per quello notturno (carico pressorio) che può quantificare i picchi di pressione arteriosa.

Nel soggetto normoteso esiste un ritmo circadiano sonno-veglia della pressione arteriosa, con un calo notturno durante il sonno che raggiunge il massimo intorno alle quattro di mattina, quando inizia una graduale risalita, più marcata al momento del risveglio. La riduzione durante il sonno è di almeno il 10% (o di almeno 10 mmHg per la sistolica e di 5 mm Hg per la diastolica): i pazienti con differenza giorno-notte inferiore a questi limiti si definiscono “non dippers” (non rispondenti alle variazioni fisiologiche).

**L'indice ambulatorio di rigidità arteriosa (AASI=Ambulatory arterial stiffness index)** è un parametro ricavato dal monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa e fornisce una misura indiretta della rigidità arteriosa mediante la valutazione della correlazione tra le variazioni dei valori di pressione arteriosa diastolica e sistolica nell'arco delle 24 ore.

AASI viene calcolato come 1–indice di regressione tra valori pressori diastolici e sistolici [101, 102, 103].

## **ANALISI STATISTICA**

Sono stati utilizzati i metodi classici della statistica descrittiva per valutare la distribuzione delle variabili normali e continue.

Tutte le variabili continue distribuite in maniera gaussiana sono state riassunte in termini di media  $\pm$  deviazione standard. Le variabili continue distribuite in maniera non gaussiana sono state espresse in termini di mediana (25°percentile-75° percentile).

Per il confronto tra medie sono stati utilizzati il test t di Student per i dati non appaiati per le variabili a distribuzione normale, il test di Mann-Whitney per le variabili non gaussiane. Per valutare la correlazioni tra variabili continue e` stata utilizzata la regressione semplice.

Per calcolare la correlazione tra due variabili e` stato utilizzato il coefficiente di Pearson per le distribuzioni gaussiane e il coefficiente di Spearman rho per le distribuzioni non gaussiane.

Il valore di  $P$  inferiore a 0.05 e` stato considerato statisticamente significativo.

I valori sono stati analizzati utilizzando i programmi statistici PASW for Windows versione 17.02 (Chichago, IL) e StatsDirect versione 2.7.2.

## RISULTATI

Parametri clinici e biumorali relativi ai pazienti con artrite reumatoide e ai relativi controlli sono rappresentati nella Tabella 2 e 3. Tutte le variabili continue distribuite in maniera gaussiana sono state riassunte in termini di media  $\pm$  deviazione standard. Le variabili continue distribuite in maniera non gaussiana sono state espresse in termini di mediana (25°percentile-75° percentile).

L'età media dei pazienti e dei controlli risultava sovrapponibile per selezione. Nessuna differenza significativa tra i due gruppi è stata osservata per la durata dell'ipertensione arteriosa e per l'indice di massa corporea (BMI).

I valori della pressione sistolica media delle 24 ore e della pressione sistolica diurna risultavano statisticamente più elevati nei pazienti con artrite reumatoide rispetto ai controlli (Tabella 2, Figura 1). I valori della pressione diastolica media delle 24 ore, della pressione diastolica diurna e notturna e della pressione sistolica notturna risultavano più alti nel gruppo di pazienti con artrite reumatoide ma non raggiungevano tuttavia la significatività statistica.

I valori massimi raggiunti durante il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa sia per la pressione sistolica sia per la pressione diastolica sono stati più alti nei pazienti con artrite reumatoide rispetto ai controlli (con la significatività statistica per i valori della pressione sistolica, Figura 2).

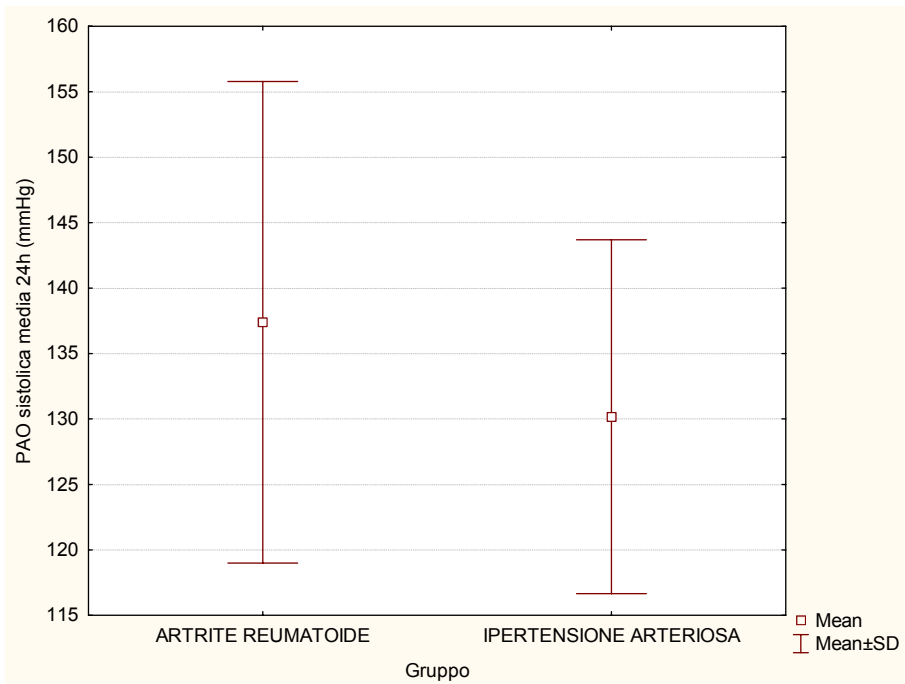
Il nostro studio non ha rilevato un numero significativamente diverso tra i pazienti non dippers nei due gruppi di controllo (Tabella 2).



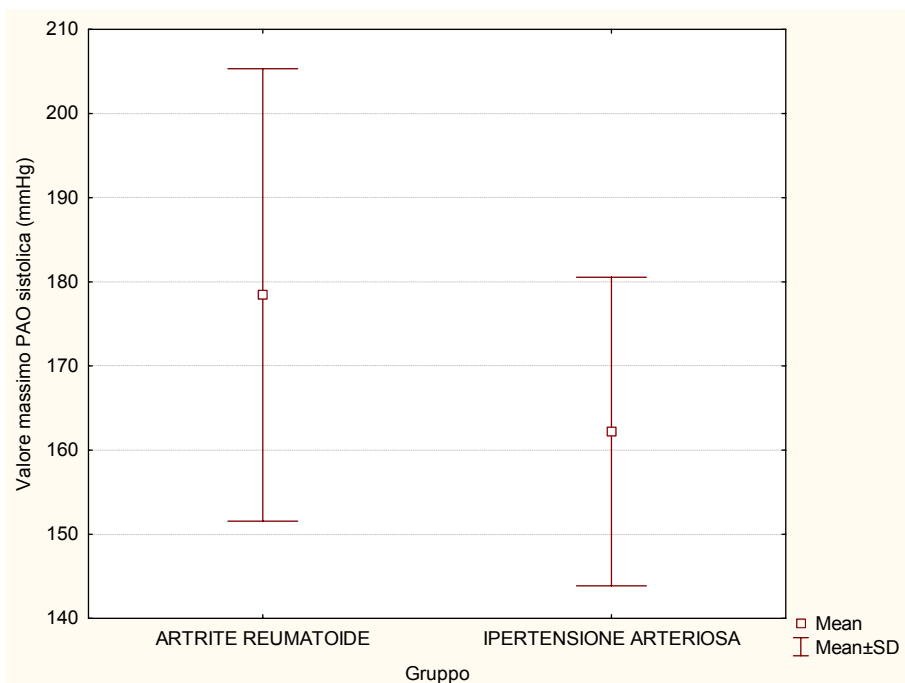
Variabile	Pazienti		P
	Artrite reumatoide N=57	Controlli N=47	
Eta` (anni)	60,39±11,10	57,32±11,63	NS
BMI (kg/m2)	28,86±4,13	27,61±4,74	NS
Durata dell'ipertensione (anni)	9,23±8,68	8,23±7,97	NS
PAO sistolica media 24 h (mmHg)	137,39±18,39	130,17±13,52	<b>0,028</b>
PAO diastolica media 24 h (mmHg)	80,12±11,15	78,51±9,53	NS
PAO sistolica diurna (mmHg)	139,11±18,98	131,70±13,96	<b>0,028</b>
PAO diastolica diurna (mmHg)	81,84±11,64	80,00±10,46	NS
PAO sistolica notturna (mmHg)	131,70±20,79	124,79±16,35	NS
PAO diastolica notturna (mmHg)	74,67±12,25	73,17±10,07	NS
PAO sistolica massima (mmHg)	178,44±26,88	162,21±18,34	<b>0,001</b>
PAO diastolica massima (mmHg)	110,12±21,41	105,04±12,58	NS
Valori PAO sistolica sopra la norma durante misurazione delle 24 ore (percentuale)	48,05±27,48	35,19±27,59	<b>0,020</b>
Valori PAO diastolica sopra la norma durante misurazione delle 24 ore (percentuale)	29,86±28,51	27,21±26,52	NS
Valori PAO sistolica sopra la norma durante la misurazione diurna (percentuale)	41,53±30,58	30,11±29,29	NS
Valori PAO diastolica sopra la norma durante la misurazione diurna (percentuale)	29,42±29,72	25,93±28,73	NS
Valori PAO sistolica sopra la norma durante la misurazione notturna (percentuale)	68,84±28,08	53,09±33,63	<b>0,011</b>
Valori PAO diastolica sopra la norma durante la misurazione notturna (percentuale)	30,70±30,75	32,11±30,83	NS
Non Dipper Sistolico (n.pazienti e %)	40 (70,2%)	29 (61,7%)	NS
Non Dipper Diastolico (n.pazienti e %)	33 (57,9%)	23 (48,9%)	NS

**Tabella 2.**

**Legenda:** NS= p non significativo



**Figura 1.** La differenza tra la pressione sistolica media nelle 24 ore tra i due gruppi di pazienti (pazienti ipertesi con artrite reumatoide e pazienti di controllo affetti da ipertensione arteriosa)



**Figura 2.** Le differenze tra i valori massimi della pressione sistolica nei due gruppi (pazienti ipertesi con artrite reumatoide e pazienti di controllo affetti da ipertensione arteriosa)

L'analisi della colesterolemia totale, colesterolo-LDL e trigliceridi non risultava significativamente differente nei due gruppi (Tabella 3).

A dispetto dei valori simili del LDL-colesterolo, la concentrazione plasmatica del HDL-colesterolo risultava significativamente piu` bassa nei pazienti con artrite reumatoide (Fig. 3).

I livelli plasmatici di creatinina non erano significativamente diversi nei due gruppi di pazienti.

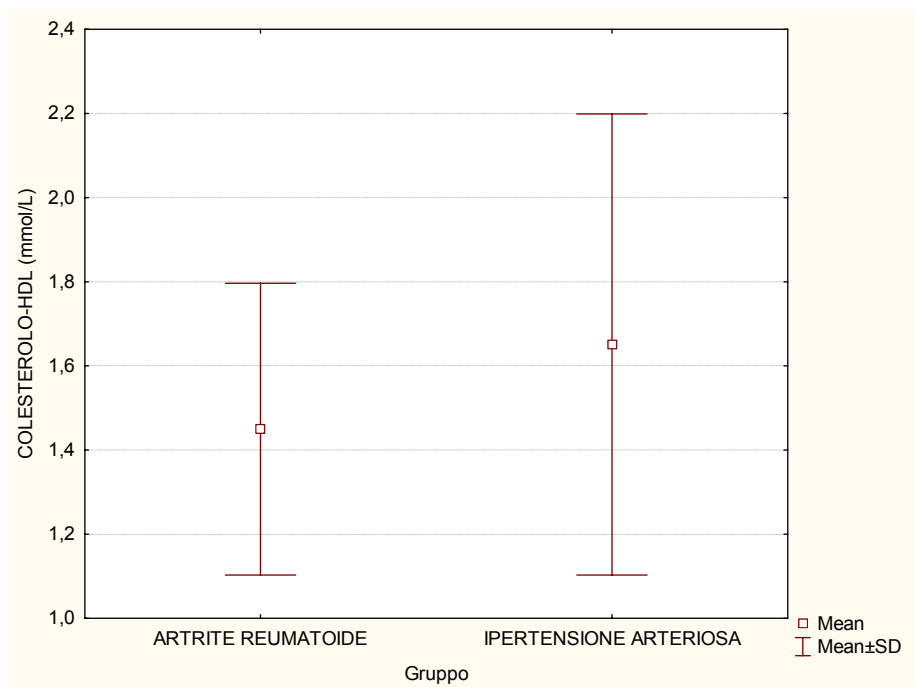
La valutazione della glicemia ha evidenziato i livelli plasmatici significativamente piu` elevati nei pazienti di controllo rispetto ai pazienti con artrite reumatoide (Fig.4, Tabella 3).

VARIABILE	ARTRITE REUMATOIDE	CONTROLLI	p
Colesterolo totale (mmol/L)	5,61±1,18	5,58±1,18	NS
Colesterolo-LDL (mmol/L)	3,49±1,01	3,31±1,01	NS
Colesterolo-HDL (mmol/L)	1,45±0,35	1,65±0,55	<b>0,025</b>
Trigliceridi (mmol/L)	1,56±0,68	1,46±0,83	NS
Proteina C Reattiva (mg/L)*	11,3 (4,3-21,7)	3,0 (1,8-7,3)	<b>&lt;0,001</b>
Velocita eritrosedimentazione(mm/h)	32,11±22,72	17,40±10,32	<b>&lt;0,001</b>
Creatinina (umol/L)	83,51±15,08	84,00±12,60	NS
Glicemia a digiuno (mmol/L)*	4,80 (4,3-5,45)	5,20 (4,80-5,91)	<b>0,006</b>

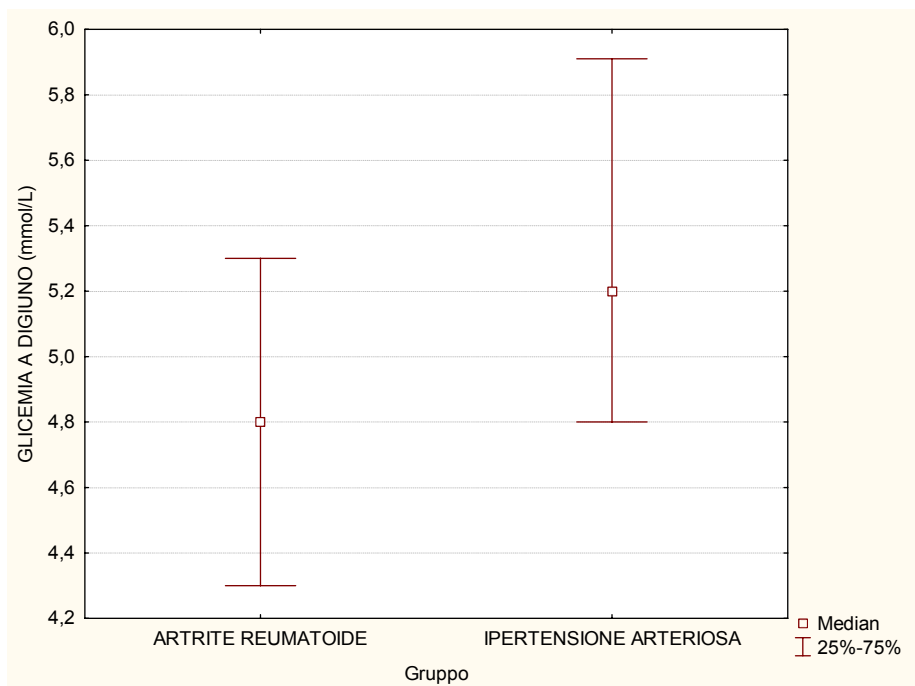
**Tabella 3.**

**Legenda:** \* Variabili espresse in mediana (25°percentile-75° percentile).

NS= p non significativo



**Figura 3.** La differenza tra i valori del colesterolo-HDL nei due gruppi di pazienti (pazienti ipertesi con artrite reumatoide e pazienti di controllo affetti da ipertensione arteriosa).



**Figura 4.** La differenza tra i valori della glicemia a digiuno nei due gruppi di pazienti (pazienti ipertesi con artrite reumatoide e pazienti di controllo affetti da ipertensione arteriosa)

Per quanto riguarda la terapia antiipertensiva e il numero di farmaci assunti per il trattamento dell'ipertensione non vi è stata una differenza statisticamente significativa nei due gruppi di pazienti (Tabella 4 e 5).

FARMACI ANTIIPERTENSIVI	AR	CONTROLLI	p
ACE inibitori	34 (59,6%)	25 (53,2%)	NS
Beta bloccanti	21 (36,8%)	13 (27,7%)	NS
Diuretici	20 (35,1%)	15 (31,9%)	NS
Ca antagonisti	23 (40,4%)	20 (42,6%)	NS
Alfa bloccanti periferici	1 (1,8%)	2 (4,3%)	NS
Sartanici	3 (5,3%)	6 (12,8%)	NS

**Tabella 4.**

	TERAPIA ANTIIPERTENSIVA				Total
	1farmaco	2 farmaci	3 farmaci	4 farmaci	
AR Pazienti	23	25	7	2	57
%	40,4%	43,9%	12,3%	3,5%	100,0%
Controll Pazienti	25	12	8	2	47
%	53,2%	25,5%	17,0%	4,3%	100,0%

**Tabella 5. Vedi Testo.**

**P=0,285**

La tabella 6 mostra i parametri di attivita` e severita` dell'AR e le caratteristiche anticorpali nei pazienti.

Di questi 57 pazienti, 40 (70,2%) avevano il fattore reumatoide positivo, 39 (68,7%) erano positivi per gli anticorpi antipeptide ciclico-citrullinato, 11 (19,3%) erano positivi per gli anticorpi antinucleari.

I risultati del nostro studio hanno evidenziato una media attivita` di malattia (DAS 28=4,92±1,31) e un alto indice di disabilita`(HAQ=1,36±0,77).

Dei 57 pazienti con artrite reumatoide, 41 (71,9%) assumevano i cortisonici (la dose giornaliera era inferiore a 8 mg/die di prednisone). Il farmaco maggiormente usato era il metotrexato, seguito da sulfasalazina, farmaci anti-TNF alfa, leflunomide ed idrossiclorochina (Tabella 7).

In alcuni casi si e` dovuto ricorrere alla somministrazione di piu` farmaci di fondo o alla somministrazione di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). E` da sottolineare che i FANS venivano usati occasionalmente e non in modo continuativo.

<b>PARAMETRI DI ATTIVITA` E DISABILITA` NEI 57 PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE</b>	
Durata di malattia (anni) *	7 (3-10)
HAQ (range 0-3)	1,36±0,77
Dolore, 0-100 (Scala visuo-analogica VAS)	57,81±20,51
Valutazione globale del paziente, 0-100 scala	58,25±18,93
DAS 28	4,92±1,31
VES (mm/h)	32,11±22,72
Proteina C Reattiva (mg/L)*	11,3(4,3-21,7)
Fattore reumatoide positivo	40 (70,2%)
Anticorpi anti nucleari positivi	11 (19,3%)
Anticorpi antipeptide ciclico citrullinato positivi	39 (68,7%)

**Tabella 6.**

Legenda: \* Mediana, DAS=Disease Activity Score, HAQ=Health Assesment Questionnaire, VES=velocita` eritrosedimentazione.

FARMACI	PAZIENTI (%)
Cortisonici	41 (71,9%)
FANS	22(38,6%)
Metotrexato	23 (40,4%)
Leflunomide	4 (7,0%)
Sulfasalazina	8 (14,0%)
Idrossiclorochina	2 (3,5%)
Anti TNF alfa	7 (12,3%)

**Tabella 7.** Farmaci usati per artrite reumatoide

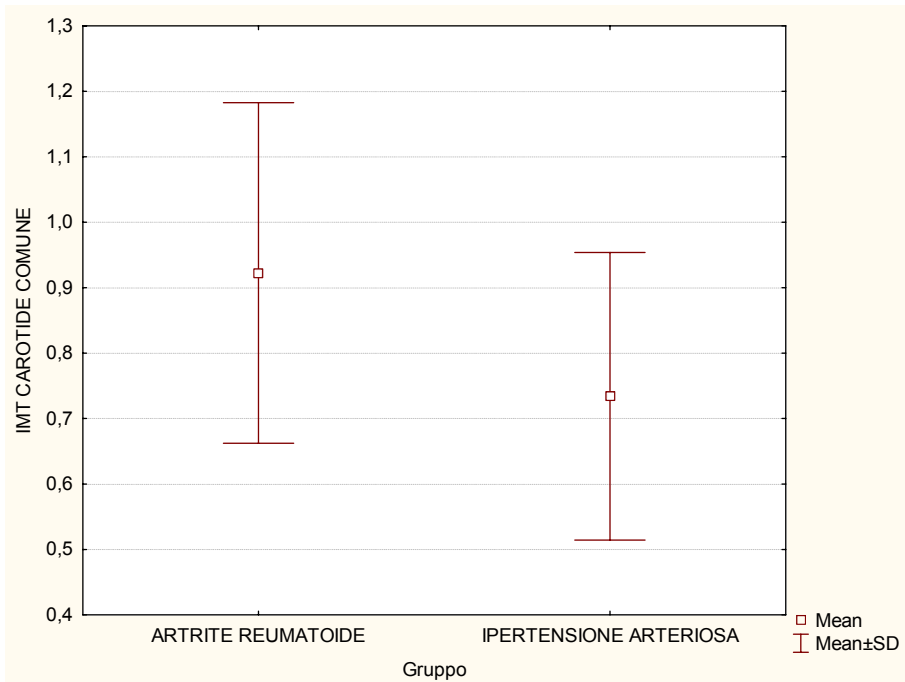
**Legenda:** FANS=farmaci antiinfiammatori non steroidei

Il valore medio dell'IMT (media±SD) dell'arteria carotide comune di destra e di sinistra è risultato essere significativamente più alto nei pazienti con artrite reumatoide rispetto a soggetti controllo (Tabella 8, Figura 5). Placche furono evidenziate in 2 pazienti con artrite reumatoide e in 1 paziente di controllo.

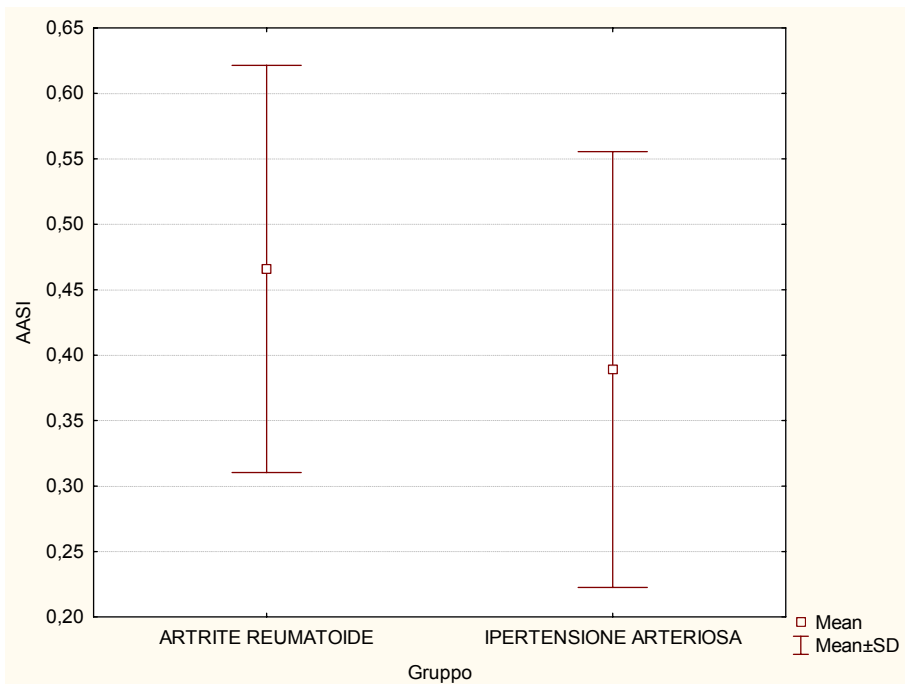
La determinazione dell'indice ambulatorio di rigidità arteriosa (AASI) ha rilevato i valori significativamente più alti nei pazienti con artrite reumatoide rispetto ai controlli (Tabella 8, Figura 6).

Variabile	Pazienti		P
	Artrite reumatoide N=55	Controlli N=46	
AASI	0,47±0,16	0,39±0,17	<b>0,017</b>
IMT Carotide comune sinistra	0,94±0,26	0,75±0,26	<b>&lt;0,001</b>
IMT Carotide comune destra	0,91±0,27	0,72±0,20	<b>&lt;0,001</b>
IMT Carotide comune (media dx-sin)	0,92±0,26	0,73±0,22	<b>&lt;0,001</b>

**Tabella 8.** Vedi testo



**Figura 5.** Il valore medio dell'IMT della carotide comune (media dx-sin) nei pazienti ipertesi con artrite reumatoide e nei controlli affetti da ipertensione arteriosa.



**Figura 6.** Il valore medio dell'AASI nei pazienti ipertesi con artrite reumatoide e nei controlli affetti da ipertensione arteriosa.



Correlazioni fra l'ispessimento intima-media dell'arteria carotide comune (IMT) e i parametri clinico-laboratoristici sono illustrati nelle tabelle 9, 10, 11.

Per calcolare la correlazione tra due variabili è stato utilizzato il coefficiente di Pearson(r) per le distribuzioni gaussiane e il coefficiente di Spearman rho per le distribuzioni non gaussiane.

Lo studio di correlazione ha dimostrato una correlazione statisticamente significativa fra l'IMT e i livelli plasmatici del colesterolo HDL: più basso era il tasso di HDL, più alto era l'IMT (Figura 7).

Relativamente alle caratteristiche clinico-demografiche solo l'età è stata risultata significativamente correlata con l'IMT nel gruppo di pazienti con artrite reumatoide (Figura 8).

Al contrario nessuna correlazione significativa è stata rilevata con la durata della malattia, con l'indice composito di attività della malattia (DAS 28), con l'indice di disabilità (HAQ), con VAS globale o con gli indici di infiammazione (PCR, VES).

Analogamente non sono state trovate correlazioni significative con il BMI, i livelli plasmatici di fattore reumatoide o la presenza di anticorpi anti citrullina ed anticorpi antinucleo.

Nessuna correlazione significativa è stata trovata nei pazienti con artrite reumatoide tra IMT e pressione arteriosa, mentre nel gruppo di controllo è stata trovata una correlazione significativa tra i valori della pressione sistolica media delle 24 ore con l'ispessimento media-intima della carotide comune (Figura 9).

Inoltre è risultato significativo il rapporto fra l'ispessimento intima-media della carotide comune e l'indice ambulatorio di rigidità arteriosa (AASSI) nel gruppo di pazienti con artrite reumatoide (Figura 10).

Variabile	IMT Carotide comune			
	Artrite reumatoide		Controlli	
	R	p	r	p
Eta` (anni)	0,549	< <b>0,001</b>	0,245	NS
BMI (kg/m2)	0,258	NS	-0,141	NS
Durata dell'ipertensione (anni)	0,170	NS	0,230	NS
PAO sistolica media 24 h (mmHg)	0,053	NS	0,354	<b>0,016</b>
PAO diastolica media 24 h (mmHg)	-0,105	NS	0,170	NS
PAO sistolica giorno (mmHg)	0,053	NS	0,338	NS
PAO diastolica giorno (mmHg)	-0,096	NS	0,124	NS
PAO sistolica notte (mmHg)	0,063	NS	0,305	<b>0,039</b>
PAO diastolica notte (mmHg)	-0,050	NS	0,244	NS
PAO sistolica massima (mmHg)	0,005	NS	0,286	NS
PAO diastolica massima (mmHg)	-0,078	NS	0,093	NS
Valori PAO sistolica sopra la norma durante misurazione delle 24 ore	0,085	NS	0,327	NS
Valori PAO diastolica sopra la norma durante misurazione delle 24 ore	-0,078	NS	0,174	NS
Valori PAO sistolica sopra la norma durante la misurazione diurna	0,030	NS	0,247	NS
Valori PAO diastolica sopra la norma durante la misurazione diurna	-0,097	NS	0,078	NS
Valori PAO sistolica sopra la norma durante la misurazione notturna	0,193	NS	0,400	<b>0,006</b>
Valori PAO diastolica sopra la norma durante la misurazione notturna	0,017	NS	0,355	<b>0,015</b>
AASI	0,332	<b>0,013</b>	0,167	NS
Colesterolo totale (mmol/L)	-0,080	NS	0,141	NS
Colesterolo-HDL (mmol/L)	-0,272	<b>0,045</b>	0,110	NS
Colesterolo-LDL (mmol/L)	0,034	NS	0,117	NS
Trigliceridi (mmol/L)	-0,102	NS	0,143	NS
VES (mm/h)	-0,029	NS	0,208	NS
PCR (mg/L)	-0,023	NS	0,095	NS
Glicemia a digiuno (mmol/L)	0,205	NS	0,095	NS
Creatinina (umol/L)	0,148	NS	0,217	NS

**Tabella 9.** Studio di correlazione fra l'ispessimento medio intimale dell'arteria carotide comune e i principali parametri clinico-laboratoristici

**Legenda:** r= coefficiente di correlazione di Pearson  
NS= p non significativo  
AASI=indice ambulatorio di rigidita` arteriosa

IMT CAROTIDE COMUNE PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE (AR)		
	r	p
Durata di malattia (anni) *	0,125	NS
HAQ	0,118	NS
Dolore, 0-100 (Scala visuo-analogica VAS)	-0,025	NS
Valutazione globale del paziente, 0-100 scala	0,030	NS
DAS 28	0,138	NS
VES (mm/h)	-0,029	NS
Proteina C Reattiva (mg/L)	-0,023	NS
Fattore reumatoide *	0,117	NS

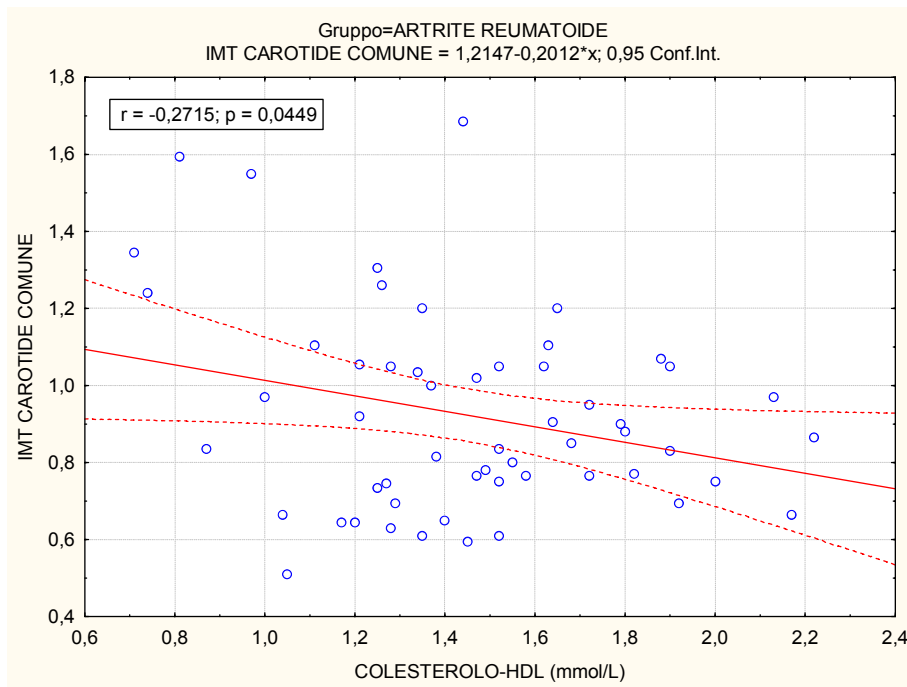
**Tabella 10.** Studio di correlazione fra l'IMT e parametri di attività e disabilità della malattia (AR)

**Legenda:**\* Coefficiente di correlazione di Spearman rho

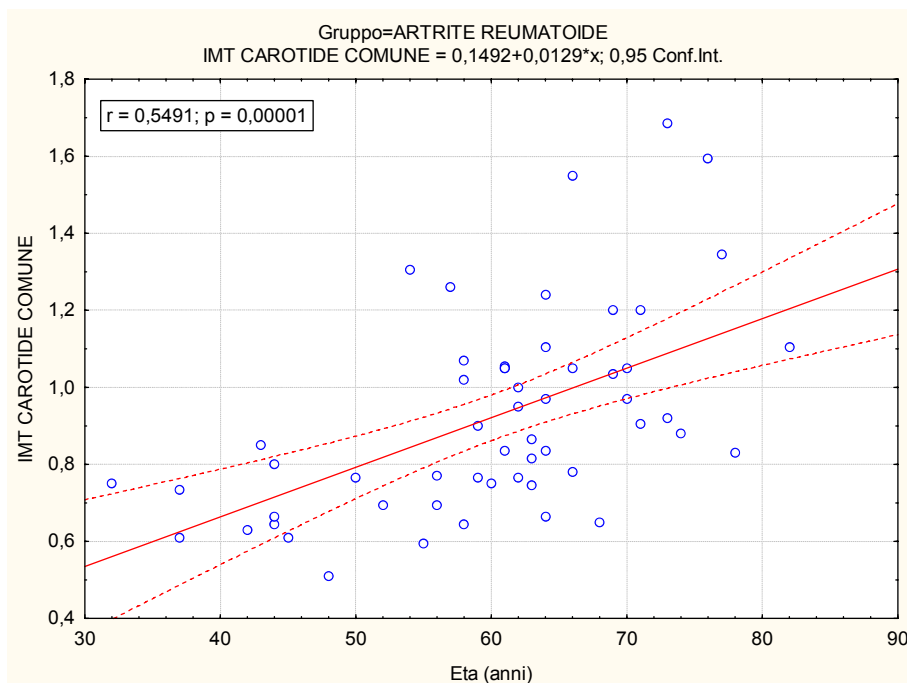
IMT CAROTIDE COMUNE	IMT (Mean±SD)	p
Terapia con cortisonici	0,93±0.25	NS
Non in terapia con cortisonici	0,90±0.29	
Anticorpi antinucleari positivi	0,95±0.13	NS
Anticorpi antinucleari negativi	0,92±0.28	
Anti-CCP positivi	0,93±0.27	NS
Anti-CCP negativi	0,90±0.23	

**Tabella 11.** Studio di correlazione fra l'IMT con terapia e caratteristiche anticorpali nei pazienti con AR.

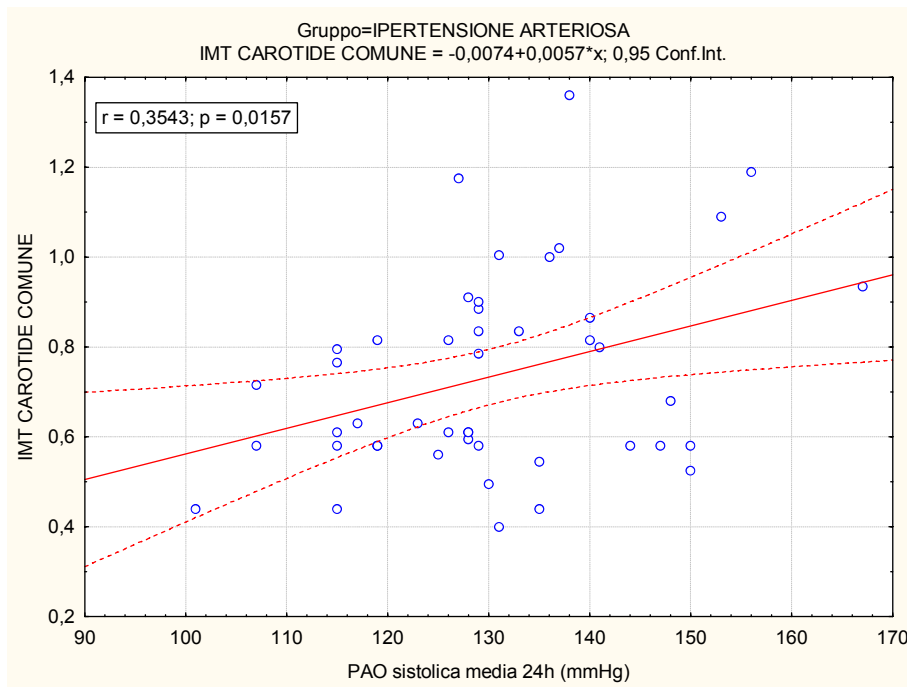
**Legenda:** Anti-CCP=anticorpi anti citrullina.



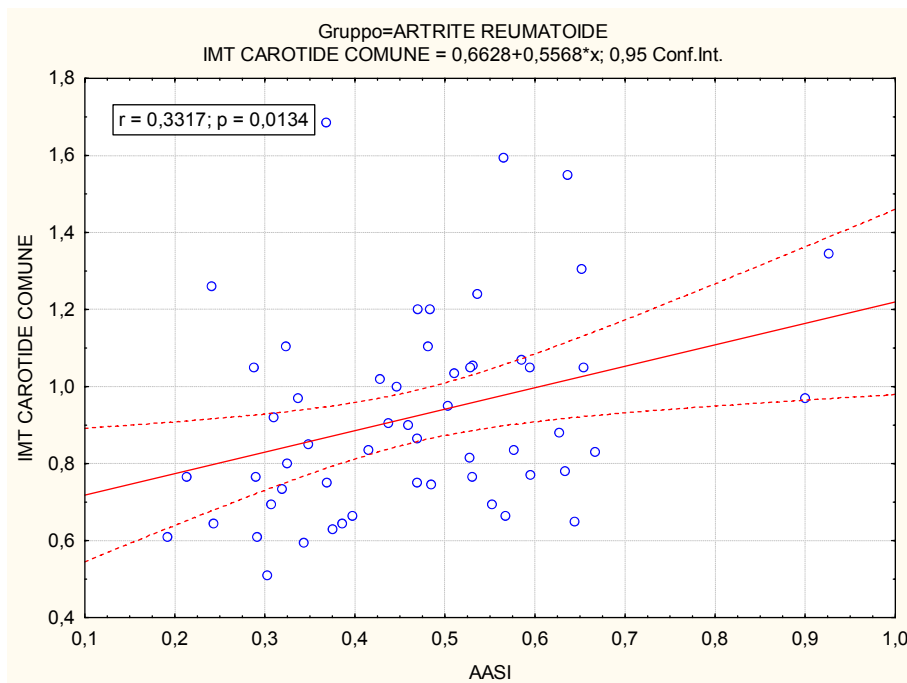
**Figura 7.** Correlazione fra l'IMT e i livelli plasmatici del colesterolo-HDL nei pazienti con artrite reumatoide



**Figura 8.** Correlazione fra l'IMT e l'età dei pazienti con artrite reumatoide



**Figura 9.** Correlazione tra IMT e PAO sistolica delle 24 ore nel gruppo di controllo (pazienti con ipertensione arteriosa)



**Figura 10.** Correlazione tra l'AASI e l'IMT carotide comune nei pazienti con AR

Correlazioni tra l'indice ambulatorio di rigidità arteriosa (AASI) e i parametri clinico-laboratoristici sono illustrati nelle tabelle 12,13,14.

Per calcolare la correlazione tra due variabili è stato utilizzato il coefficiente di Pearson(r) per le distribuzioni gaussiane e il coefficiente di Spearman rho per le distribuzioni non gaussiane.

Relativamente alle caratteristiche clinico-demografiche solo l'età è risultata significativamente correlata con l'AASI nel gruppo di pazienti con artrite reumatoide (Figura 12).

Al contrario nessuna correlazione significativa è stata rilevata con la durata di malattia, con l'indice composito di attività di malattia (DAS 28), con l'indice di disabilità (HAQ), con VAS globale o con gli indici di infiammazione (PCR, VES).

Analogamente non sono state trovate correlazioni significative con il BMI, i livelli plasmatici di fattore reumatoide o la presenza di anticorpi anti citrullina ed anticorpi antinucleari.

Nessuna correlazione significativa è stata trovata nei pazienti con artrite reumatoide fra l'AASI e la pressione arteriosa, mentre nel gruppo di controllo è stata trovata una correlazione significativa tra i valori della pressione diastolica media delle 24 ore con l'AASI.

Il presente studio ha evidenziato un'importante correlazione tra i valori della glicemia a digiuno con l'AASI nei pazienti con artrite reumatoide, dato non confermato invece per il gruppo di controllo (Figura 11).

Variabile	AASI			
	Artrite reumatoide		Controlli	
	r	p	r	p
Eta` (anni)	0,550	< <b>0,001</b>	0,288	0,05
BMI (kg/m2)	0,025	NS	0,214	NS
Durata dell`ipertensione (anni)	0,098	NS	0,207	NS
PAO sistolica media 24 h (mmHg)	0,099	NS	0,180	NS
PAO diastolica media 24 h (mmHg)	-0,205	NS	-0,369	<b>0,011</b>
PAO sistolica diurna (mmHg)	0,062	NS	0,118	NS
PAO diastolica diurna (mmHg)	-0,246	NS	-0,442	0,002
PAO sistolica notturna (mmHg)	0,202	NS	0,256	NS
PAO diastolica notturna (mmHg)	-0,032	NS	-0,090	NS
PAO sistolica massima (mmHg)	0,019	NS	0,313	<b>0,032</b>
PAO diastolica massima (mmHg)	-0,425	<b>0,001</b>	-0,446	<b>0,002</b>
Valori PAO sistolica sopra la norma durante misurazione delle 24 ore	0,068	NS	0,153	NS
Valori PAO diastolica sopra la norma durante misurazione delle 24 ore	-0,112	NS	-0,383	0,008
Valori PAO sistolica sopra la norma durante la misurazione diurna	0,009	NS	0,091	NS
Valori PAO diastolica sopra la norma durante la misurazione diurna	-0,120	NS	-0,418	<b>0,003</b>
Valori PAO sistolica sopra la norma durante la misurazione notturna	0,219	NS	0,331	<b>0,023</b>
Valori PAO diastolica sopra la norma durante la misurazione notturna	-0,061	NS	-0,201	NS
Colesterolo tot (mmol/L)	-0,115	NS	0,180	NS
Colesterolo HDL (mmol/L)	0,066	NS	-0,237	NS
Colesterolo LDL (mmol/L)	-0,130	NS	0,223	NS
Trigliceridi (mmol/L)	-0,172	NS	0,281	NS
VES (mm/h)	0,061	NS	0,119	NS
PCR (mg/L)	0,008	NS	0,227	NS
Glicemia a digiuno (mmol/L)	0,273	<b>0,04</b>	0,196	NS
Creatinina (umol/l)	0,100	NS	0,186	NS

**Tabella 12.** Studio di correlazione fra l`AASI e i principali parametri clinico-laboratoristici

**Legenda:** r= coefficiente di correlazione di Pearson  
NS= p non significativo

AASI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE		
	r	p
Durata di malattia (anni) *	0,000	NS
HAQ	0,153	NS
Dolore, 0-100 (Scala visuo-analogica VAS)	-0,070	NS
Valutazione globale del paziente, 0-100 scala	-0,081	NS
DAS 28	0,010	NS
VES (mm/h)	0,061	NS
Proteina C Reattiva (mg/L)	0,008	NS
Fattore reumatoide *	0,217	NS

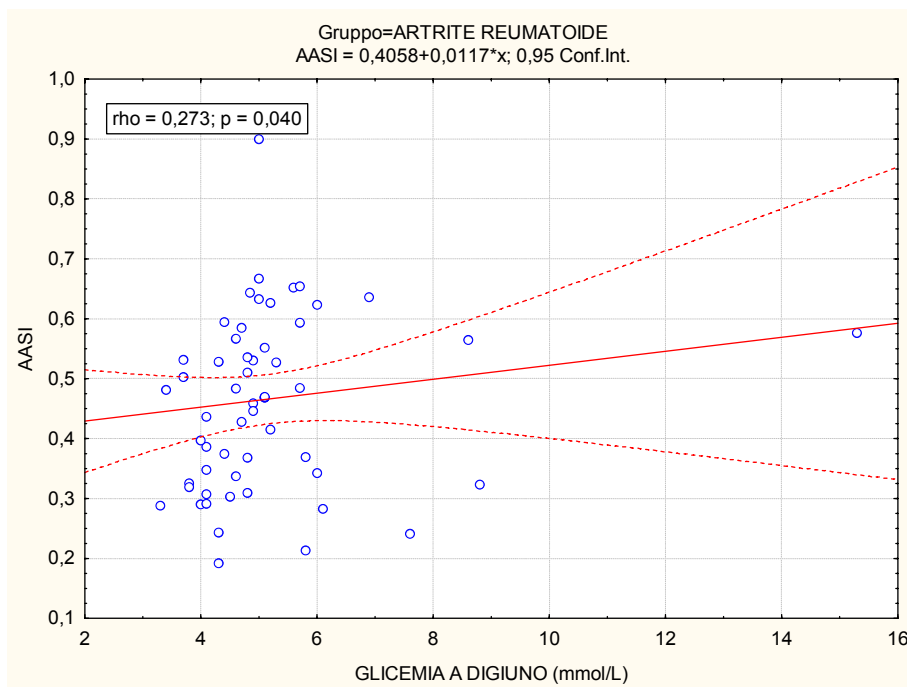
**Tabella 13.** Studio di correlazione fra l'AASI e attività e disabilità della malattia (AR)

**Legenda:** \* Coefficiente di Spearman rho

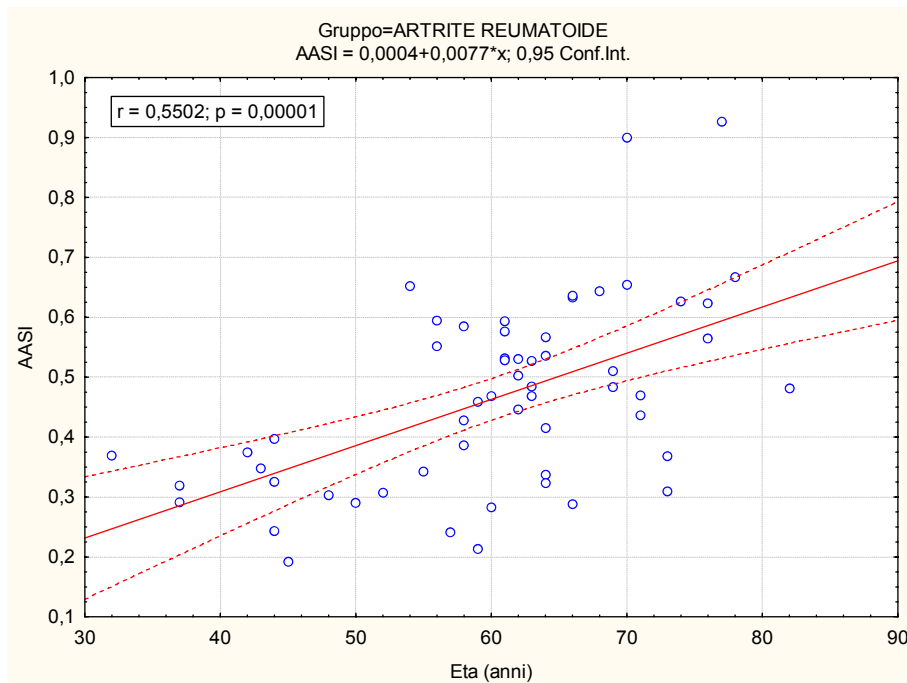
AASI	AASI Mean±SD	p
Terapia con cortisonici	0,48±0.16	NS
Non in terapia con cortisonici	0,42±0.13	
ANA positivi	0,46±0.18	NS
ANA negativi	0,47±0.15	
Anti CCP positivi	0,47±0.16	NS
Anti CCP negativi	0,45±0.15	

**Tabella 14.** Studio di correlazione fra l'AASI con terapia e caratteristiche anticorpali nei pazienti con AR.





**Figura 11.** Correlazione fra AASI e glicemia a digiuno nei pazienti con AR



**Figura 12.** Correlazione tra l'AASI e l'eta` nei pazienti con AR

## DISCUSSIONE

I risultati di numerosi studi sperimentali, unitamente alla pratica clinica, lasciano oggi pochi dubbi circa la rilevanza di una relazione causale fra artrite reumatoide e patologia cardiovascolare [60,61,62,63,66].

L'aumentata prevalenza di malattie coronariche e l'aumentata mortalità cardiovascolare nei pazienti con malattie reumatiche autoimmuni non possono essere spiegate solo dai tradizionali fattori di rischio per l'aterosclerosi [33,34]. Questo aumentato rischio, legato all'aterosclerosi precoce, è strettamente correlato al processo infiammatorio cronico e alla disregolazione autoimmune [34-37,66].

Studi recenti hanno inoltre dimostrato che i pazienti con artrite reumatoide presentano un processo di aterosclerosi subclinica precoce come evidenziato da un aumentato ispessimento media-intima della carotide comune [55,59, 90,91,92,111,112,117].

In uno studio caso-controllo pubblicato su *Annals of Internal Medicine* [87], gli autori forniscono interessanti indicazioni e nuove evidenze sui rischi cardiovascolari indotti dall'attività infiammatoria, anche in fase iniziale di malattia. L'analisi di 98 pazienti consecutivi e 98 controlli con un'età media di 48 anni, valutati per il rischio cardiovascolare e con ecografia carotidea ha evidenziato, nonostante un favorevole profilo di rischio, che le placche aterosclerotiche carotidiche erano presenti nel 44% dei soggetti affetti da AR rispetto al 15% dei controlli. La significatività tra AR e placca carotidea persisteva anche dopo aver considerato età, livelli di colesterolo, fumo e presenza di ipertensione. Lo studio non ha dimostrato correlazione tra mediatori dell'infiammazione e placca.

Uno studio di Cuomo et al.[55] ha confermato che l'ispessimento intima-media delle arterie carotidi comuni è significativamente più alto nei pazienti

di AR rispetto ai controlli, supportando, così, l'esistenza di una aterosclerosi subclinica in pazienti con AR. Nei loro 70 soggetti valutati (pazienti/controlli) è stata rilevata correlazione significativa tra ispessimento media intima e la pressione arteriosa diastolica, l'indice di massa corporea e i trigliceridi. Non è stata rilevata alcuna correlazione tra severità, cronicità, disabilità e attività dell'artrite reumatoide con l'IMT [55].

Anche i risultati dello studio di Carotti et al.[117] hanno confermato una accelerata aterosclerosi, come dimostrato da incrementati valori dell'IMT, nei pazienti con AR rispetto al gruppo di controllo. Nei pazienti con AR l'IMT carotideo è risultato significativamente correlato ai livelli sierici del colesterolo totale, colesterolo-LDL, trigliceridi, con l'età e la durata di malattia.

Gli studi sperimentali hanno dimostrato un'associazione fra le malattie infiammatorie croniche autoimmuni e l'aumentata rigidità della parete arteriosa (stiffness arterioso) [86,92,114].

Uno studio di Roman et al. del 2005 [86] ha dimostrato incrementati valori dell'arterial stiffness nei pazienti con malattie infiammatorie croniche e una correlazione tra arterial stiffness e tasso lipidico, livelli basali di PCR e durata di malattia.

Il nostro studio, a differenza degli studi precedenti, ha confrontato le caratteristiche clinico-laboratoristiche e l'ispessimento medio-intimale della carotide comune in due popolazioni di soggetti ipertesi.

È stato inoltre valutato e confrontato tra i due gruppi l'indice ambulatorio di rigidità arteriosa (AASI) per fornire una misura indiretta della rigidità arteriosa [101,102,103].

I dati della nostra ricerca hanno dimostrato che i pazienti con artrite reumatoide presentano un'aumentata prevalenza di aterosclerosi subclinica (maggiore IMT) ed aumentato AASI rispetto ai soggetti di controllo. Questo

dato dimostra un maggiore danno d'organo, dimostrato dai valori dell'IMT significativamente piu' elevati nei pazienti ipertesi affetti da artrite reumatoide rispetto che ai controlli. Analogamente, la presenza delle placche aterosclerotiche carotidee e' stata riscontrata piu' frequentemente nei pazienti con artrite reumatoide.

I dati pubblicati in letteratura hanno gia' documentato una correlazione fra l'AASI e l'IMT nei pazienti con ipertensione arteriosa essenziale [116]. In uno studio di Leoncini et al. pubblicato nel 2006 [116] e' stata dimostrata una correlazione positiva fra l'AASI ed il maggiore danno d'organo (incluso l'ispessimento media-intima) nei pazienti con ipertensione arteriosa essenziale.

I risultati del nostro studio hanno evidenziato una correlazione significativa tra l'IMT e l'AASI nel gruppo di pazienti con artrite reumatoide. Questa correlazione, tuttavia, non e' stata confermata nel gruppo di controllo.

I nostri pazienti avevano differenti livelli plasmatici di colesterolo-HDL: significativamente piu' bassi nei pazienti con artrite reumatoide rispetto che al gruppo di controllo. I livelli plasmatici del colesterolo totale e del colesterolo LDL, in accordo con gli altri studi [117], erano piu' elevati nei pazienti con artrite reumatoide, ma non raggiungevano tuttavia significativita' statistica.

I risultati del nostro studio hanno evidenziato una correlazione significativa tra l'IMT e livelli di HDL-colesterolo ed una correlazione significativa tra l'IMT e l'AASI con l'eta' dei pazienti nel gruppo di pazienti con artrite reumatoide.

La presenza di bassi livelli di HDL-colesterolo, trovati nei pazienti con artrite reumatoide, agisce verosimilmente sinergicamente con le LDL dense e ossidabili, nel predisporre allo sviluppo della placca ateromastica.

Le HDL oltre a prevenire l'accumulo di colesterolo a livello della parete vascolare [47], proteggono dallo sviluppo dell'aterosclerosi inibendo le

modificazioni ossidative delle LDL [48] e riducendo l'espressione da parte dell'endotelio di molecole di adesione pro-aterogene quali VCAM, ICAM, e-selectin [49].

L'analisi statistica non ha dimostrato l'esistenza di correlazione nei soggetti studiati fra IMT (o AASI) indici di infiammazione, indice di massa corporea, presenza di autoanticorpi, attività di malattia. Nessuna correlazione significativa è stata trovata tra l'IMT e i valori della pressione arteriosa nei pazienti con AR.

Il nostro studio ha messo in luce una correlazione positiva fra l'AASI e la glicemia a digiuno nel gruppo di pazienti con AR, dato non confermato nel gruppo di controllo. Un dato interessante e di incerto significato risultano essere i valori di glicemia a digiuno significativamente più bassi nel gruppo di pazienti con artrite reumatoide rispetto che ai controlli.

Tutti questi dati indurrebbero a pensare che l'accelerato processo aterosclerotico nei pazienti con artrite reumatoide sia legato principalmente ad alterazioni endoteliali causate dall'infiammazione cronica che potrebbe ledere il vaso, rendendolo più suscettibile ai tradizionali fattori di rischio, come il colesterolo (soprattutto HDL-colesterolo) e l'ipertensione arteriosa.

Molti dati sembrano indicare che alla base del danno endoteliale nell'AR vi sia una disfunzione della parete vascolare, processo fondamentale nello sviluppo di patologie come aterosclerosi, ipertensione e scompenso cardiaco [119].

La disfunzione endoteliale viene in genere considerata condizione che può precedere il danno della parete vascolare e si ritiene che la disfunzione endoteliale osservata nei pazienti affetti da AR sia principalmente sostenuta dalla flogosi cronica. Un metodo efficace per stimare la presenza di tale

danno a livello subclinico e` costituito dalla misurazione dello spessore medio-intimale a livello arterioso.

E` noto in letteratura che alcuni farmaci utilizzati nel trattamento dell`AR, quali il metotrexate e i FANS possano avere un ruolo nell`aterogenesi.

Il metotrexate induce un aumento dei valori dell`omocisteina [121], che rappresenta un importante fattore di rischio per lo sviluppo di eventi trombotici [121]. Gli inibitori della ciclo-ossigenasi 2, inibendo il rispettivo enzima, che esercita un azione anti-trombotica, potrebbero avere un effetto protrombotico [120].

Il legame tra flogosi ed aterosclerosi viene avvalorata da studi osservazionali condotti su ampie casistiche di pazienti, che hanno evidenziato una stretta correlazione fra elevati livelli sierici delle proteine della fase acuta ed un aumentato rischio di infarto acuto del miocardio, ictus e malattia vascolare periferica [70-75].

I risultati del nostro studio, tuttavia non hanno evidenziato una correlazione significativa fra l`IMT o l`AASI e le proteine della fase acuta (VES e PCR), pero` abbiamo potuto "fotografare" la situazione dei pazienti solo una volta durante il follow-up.

Tali dati, comunque, indurrebbero a pensare che altri fattori di natura immunologica possano avere un ruolo importante nella genesi della precoce aterosclerosi. Nei pazienti con artrite reumatoide un`attivazione delle citochine pro-infiammatorie (TNF alfa, IL-1, IL-6), l`attivazione delle cellule T e la maggior espressione delle molecole di adesione a livello endoteliale potrebbe indurre un danno vasale e promuovere il processo di aterosclerosi.

E` ormai ampiamente noto che un ruolo fondamentale nella patogenesi dell`AR e` svolto dalla risposta immune T cellulare. Tra i i fattori immunologici vi e` una particolare classe di linfociti T CD4+ privi della molecola di superficie

CD 28 riscontrato nel sangue periferico sia in soggetti affetti da AR [119] che in un gruppo di pazienti con angina instabile [123]. Tale sottopopolazione cellulare avendo la capacita` di produrre citochine proinfiammatorie e di indurre un danno organico tessutale [124] potrebbe favorire aterosclerosi nei pazienti affetti da AR. E` possibile inoltre ipotizzare, che gli anticorpi anti cardiolipina [122] e anti lipoproteine ossidate [88] descritti in una sottopopolazione di pazienti con AR, possano avere un importante ruolo favorente lo sviluppo di aterosclerosi.

Nel gruppo di pazienti con artrite reumatoide abbiamo trovato i valori della pressione sistolica media nelle 24 ore e della pressione sistolica diurna piu` alti rispetto che i controlli, supportando i dati gia` pubblicati in letteratura [56,57].

I valori massimi raggiunti durante il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa sia per la pressione sistolica sia per la pressione diastolica sono stati piu` elevati nei pazienti con artrite reumatoide rispetto ai controlli (per i valori sistolici con la significativita` statistica). L'ipertensione arteriosa non controllata e` associata a maggiore rischio per le malattie cardiovascolari [58], coronaropatia [68,69] scompenso cardiaco [59], eventi cerebrovascolari [69] e vasculopatia periferica.

Vi sono diversi fattori che potrebbero influire sullo sviluppo di ipertensione arteriosa nei pazienti con artrite reumatoide. In particolare il ruolo importante e` da attribuire all'infiammazione cronica, alla scarsa attivita` fisica e all'uso di farmaci antireumatici. I risultati di numerosi studi sperimentali hanno dimostrato aumentati livelli basali di PCR nei pazienti con ipertensione arteriosa [70-75]. Questo aumento di PCR e` stato associato ad una ridotta elasticita` ed una maggiore rigidita` della parete vasale (stiffness arterioso) che possono determinare un aumento pressorio.

E' stato dimostrato che la PCR puo` influenzare la vasocostrizione riducendo la produzione dell'ossido nitrico, aumentando la produzione di endotelina-1 [76,77], l'espressione di molecole di adesione per i leucociti e attivando le piastrine e PAI -1 [78,79, 80].

La PCR potrebbe anche avere un ruolo nell'attivazione del sistema renina-angiotensina con il meccanismo di "up regulation" dei recettori dell'angiotensina -1 [81].

I pazienti con artrite reumatoide fanno, inoltre una ridotta attivita` fisica. Questo e` in relazione con il dolore e la rigidita` articolare legati alla malattia. La vita sedentaria e` correlata con lo sviluppo di obesita` e questa ad aumentato rischio per lo sviluppo di ipertensione arteriosa.

I risultati della nostra ricerca, tuttavia, non hanno rilevato una differenza significativa tra l'indice di massa corporea nei due gruppi di pazienti.

L'uso dei farmaci antireumatici (in particolare leflunomide, ciclosporina, FANS, cortisonici) potrebbe contribuire all'incremento della pressione arteriosa nei pazienti con artrite reumatoide [57].

I nostri pazienti assumevano basse dosi di cortisone e nessuno dei pazienti assumeva la ciclosporina; anche la percentuale di pazienti in trattamento con leflunomide era bassa, mentre i FANS venivano usati solo al bisogno.

Questi dati indurrebbero a pensare che anche la pressione arteriosa insieme all'accelerato processo aterosclerotico nei pazienti con artrite reumatoide sia in relazione principalmente con alterazioni endoteliali causate da infiammazione cronica, piuttosto che essere indotta da farmaci.



## CONCLUSIONI

I risultati del nostro studio hanno dimostrato che:

1. l'ispessimento medio-intimale della carotide comune è significativamente più alto nei pazienti con artrite reumatoide rispetto ai soggetti di controllo, supportando così un maggiore rischio di danno d'organo e l'esistenza di una aterosclerosi subclinica in pazienti con artrite reumatoide.
2. l'indice ambulatorio di rigidità arteriosa è significativamente più alto nei pazienti con artrite reumatoide rispetto dei controlli, supportando l'esistenza di un maggiore rischio cardiovascolare in pazienti con artrite reumatoide.
3. c'è una correlazione significativa fra l'ispessimento medio-intimale e l'indice ambulatorio di rigidità arteriosa nei pazienti con AR.
4. la concentrazione plasmatica del colesterolo-HDL è significativamente più bassa nei pazienti con artrite reumatoide rispetto che ai controlli. Tale alterazione metabolica delinea un quadro di stress ossidativo che presenta importanti ripercussioni sul processo aterotrombotico caratteristico di questi pazienti.
5. c'è correlazione fra l'ispessimento medio-intimale carotideo e i livelli di colesterolo-HDL nei pazienti con AR.
6. c'è correlazione fra ispessimento medio intinale e indice ambulatorio di rigidità arteriosa con l'età dei pazienti affetti da AR, mentre non c'è correlazione con la durata della malattia.
7. i valori della pressione arteriosa sistolica rilevati con il monitoraggio della pressione arteriosa nelle 24 ore sono più alti nei pazienti con AR rispetto che i controlli.

8. c'è una correlazione significativa fra l'AASI e i valori di glicemia a digiuno nei pazienti con AR.

I nostri dati suggeriscono che ogni paziente di artrite reumatoide debba essere valutato insieme all'andamento della malattia anche sul piano del rischio cardiovascolare.

In particolare la presenza di artrite reumatoide può essere considerata un fattore di rischio aggiuntivo per la presenza e l'aggravamento dell'ipertensione arteriosa, capace di determinare un maggior danno vasale e un accelerato processo aterosclerotico e quindi una maggiore morbilità e mortalità cardiovascolare.

L'individuazione di aterosclerosi subclinica permette di valutare meglio il rischio cardiovascolare, rendendo quindi più precoce l'uso di adeguate terapie in grado di migliorare sempre più la prognosi della malattia di base e delle sue conseguenze.

## BIBLIOGRAFIA

1. S.Todesco, F.Gambari: Malattie reumatiche, McGraw Hill Ed 2003.
2. G.S. Firestein, G.S. Panayi, F.A. Wollheim: Artrite reumatoide. Nuove frontiere nella patogenesi e nella terapia, edizione italiana a cura di A.Doria e P.A. Ostuni, Masson Editore Milano, 2002
3. S.Romagnoli,L.Emmi,F.Almerigogna: Malattie del Sistema Immunitario, 2 edizione McGraw Hill
4. W.N.Kelley,E.D.Harris,S.Ruddy, C.Sledge: Textbook of Rheumatology, 4 ed., W.B. Saunders company Ed., 1993.
5. K.L. Sewell,D.E. Trentham: Pathogenesis of rheumatoid arthritis 341.(1994) 283-290
6. P.M. Lydyard, J.Brostoff: Autoimmune diseases, Blackwell Science Ed, 1994.
7. B.Manger: Checklist Reumatologia, terza edizione, CIC Edizioni Internazionali, Roma 2007
8. Harrison: Principi di Medicina Interna, 13 Edizione McGraw Hill.
9. Arnett, F.C. Edworthy SM, Block DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1988, 31:315-324.
10. Pincus T, Brooks RH, Callahan LF. Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. Ann Intern Med.1994.120(1):26-34
- 11.T. Pincus, T. Sokka. Partial control of Core Data Set measures and Disease Activity Score (DAS) measures of inflammation does not prevent long-term joint damage: evidence from longitudinal observation

- over 5-20 years. *Clinical and Experimental Rheumatology* 20, 5 (suppl. 27), 2002
12. Felson DT. Choosing a core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *J. Rheumatol.* 1993; 20: 531-4
  13. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993;36:729-40.
  14. Tugwell P., Boers M. OMERACT Committee. Proceedings of the OMERACT Conferences on outcome measures in rheumatoid arthritis clinical trials. *J. Rheumatol.* 1993; 20: 527-91
  15. Fries JF, Spitz P, Kraines RG. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 137-45
  16. Ranza R, Marchesoni A, Calori G et al. The Italian version of the functional disability index of the Health Assessment Questionnaire. A reliable instrument for multicenter studies on rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 123-8
  17. Salaffi F, Carotti M, Cervini C. Health Assessment Questionnaire: la versione italiana di uno strumento di valutazione della qualità della vita nel paziente con artrite reumatoide. *Adria Med* 1997; 19: 5-11
  18. Felson DT et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis. Rheum.* 1995; 38: 727-35
  19. Felson DT et al. Should improvement in rheumatoid arthritis clinical trials be defined as fifty percent or seventy percent improvement in core set measures, rather than twenty percent? *Arthritis Rheum.* 1998; 41: 1564-70

20. Van der Heijde DMFM, Van't Hof M, Van Riel PLCM, Van de Putte LBA. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol* 1993;20:579–81.
21. Van Gestel AM et al. Development and validation of the European League against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum.* 1996;39:34–40
22. Prevoo ML et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38:44–48
23. Anke M. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. 1998; 41, 10: 1845-50
24. Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, Jasani MK, Dalakos TG, Grieveson P, Buchanan WW. Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med.* 1968 Jul;37(147):393-406.
25. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short form health survey (SF-36). 1. Conceptual frame-work and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-81.
26. Apolone G, Mosconi P. Come usare il questionario sullo stato di salute SF-36 (versione italiana). Progetto IQOLA. Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri”, 1996
27. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines *Arthritis Rheum* 2002, 46, 328–346

28. Methotrexato nell'artrite reumatoide. *Drug Ther Bull.* 1995; 33 (3):17-9.
29. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two metaanalyses. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1499-61.
30. Capell HA, Porter DR, Madhok R, Hunter JA. Second line (disease modifying) treatment in rheumatoid arthritis: which drug for which patient? *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 423-8.
31. Wijnands MJH, van't Hof MA, van Leeuwen MA et al. Long-term second-line treatment: a prospective drug survival study. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 253-8.
32. Wolfe F. The epidemiology of drug treatment failure in rheumatoid arthritis. *Baillieres Clinical Rheumatology.* 1995 Nov; 9 (4): 619-32.
33. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis : an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002; 45: 862-73
34. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 108: 2957-63
35. Roman M, Shanker B, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, Crow MK, Schwartz E, Paget SA, Devereux RB, Salmon JE. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 2399-406
36. Asanuma Y, Oeser A, Shintani A.K, Turner E, Olsen N, Fazio S, Linton MF, Raggi P, Stein M. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 2407-15
37. Hahn BH. Systemic lupus erythematosus and accelerated atherosclerosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 2379-80

38. Schattner A. The cardiovascular burden of lupus. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1507-10
39. Van Halm VP, Nielen MM, Nurmohamed MT, van Schaardenburg D, Reesink HW, Voskuyl AE, Twisk JW, van de Stadt RJ, de Koning MH, Habibuw MR, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis*. 2007 Feb;66(2):184-8. Epub 2006 Jun 7.
40. Georgiadis AN, Papavasiliou EC, Lourida ES, Alamanos Y, Kostara C, Tselepis AD, Drosos AA: 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(3):R82. Epub 2006 Apr 28
41. Nurmohamed MT. Atherogenic lipid profiles and its management in patients with rheumatoid arthritis, *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3(6):845-52
42. Georgiadis AN, Voulgari PV, Argyropoulou MI, Alamanos Y, Elisaf M, Tselepis AD, Drosos AA., Early treatment reduces the cardiovascular risk factors in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients,; *Semin Arthritis Rheum*. 2008 Aug;38(1):13-9. Epub 2008 Jan 14
43. Enzo Manzato: *La malattia coronarica, Approccio integrato al paziente con malattia vascolare*, Edizioni Scientifiche, 2001
44. Namekawa T, Wagner U, Goronzy J et al. Functional subsets of CD4 T cells in rheumatoid synovitis. *Arthritis Rheum* 1998;41:2108-16
45. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173-7.

46. Hurlimann D, Forster A, Noll G et al. Anti tumor necrosis factor alfa treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002; 106: 2184-7.
47. Hersberger M, von Eckardstein A et al. Low high density lipoprotein cholesterol—physiological background, clinical importance and drug treatment. *Drugs* 2003; 63: 1907-45.
48. Von Eckardstein A, Hersberger M et al. Current understanding of the metabolism and biological actions of HDL. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2005; 8: 147-52
49. Cockerill GW, Rye KA et al. High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:1987-94.
50. Lerch PG, Spycher MO et al. Reconstituted high density lipoprotein modulates plated activity in vitro and ex vivo. *Thromb Haemost* 1998; 80:316-20.
51. Bonadonna R. Corsini A, Poli Andrea, Zambon A. *Sindrome metabolica-una sfida alla prevenzione cardiovascolare del nuovo millennio*, Picini Editore
52. Heinrich J., Assmann G. Fibrinogen and cardiovascular risk. *J. cardiovasc Risk* 1995;2:197-205.
53. Smith FB, Lee AJ, Rumley, et al. Tissue-plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor 1 activity and risk of peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 1995; 115:35-43.
54. Folsom AR, Qu KK, Rosamond WD et al. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997; 96: 1102-1108.



55. G. Cuomo, P. di Micco, A. Niglio, G. La Montagna, G. Valentini: Aterosclerosi e artrite reumatoide: analisi dei rapporti fra ispessimento media intima della carotide comune e attivita di malattia e disabilita`. Reumatismo 2004; 56(4): 242-246
56. Panoulas VF, Douglas KMJ Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol 2007; 46: 1477-82
57. Panoulas VF, Metsiosis GS et al. Hypertension in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2008 Sep;47(9):1286-98. Epub 2008 May 8.
58. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the United States, 1988-2000. J. Am Med Assoc 2003; 290:199-206
59. Roman MJ, Moeller E, Davis A et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2006; 144:249-56.
60. Assous N, Touze E et al. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: single center hospital-based cohort study France. Joint Bone Spine 2007; 74:66-72
61. Wallberg-Jonsson S, Johansson H et al. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. J Rheumatol 1992; 26:2562-71
62. Gonzalez A, Maradit KH, Crowson CS et al Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non rheumatoid arthritis patient ? Ann Rheum Dis 2008; 67: 64-9

63. Chung CP, Oeser A, Solus JF et al. Prevalence of metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008; 196: 756-63.
64. Hyrch K, Symmons D, Watson K et al. Baseline comorbidity levels in biologic and standard DMARD treated patients with rheumatoid arthritis: results from a national patient register. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:895-8
65. Dessein PH, Joffe BI, Stanxix AE et al. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004; 31: 867-74.
66. Morovic-Vergles J. Cardiovascular disorders in rheumatoid arthritis, *Reumatizam.* 2008;55(2):53-6
67. Singh G, Miller JD, Huse DM et al. Consequences of increased systolic blood pressure in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30:714-9.
68. Mac Mahon S, Peto R et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. prolonged differences in blood pressure : prospective observational studies corrected for the regression diluit bias. *Lancet* 1990;335:765-74
69. Prospective Studies Collaboration. Age specific prevalence of usual blood pressure to vascular mortality; a meta analysis of individual data for one milion adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2006; 360:1903-13.
70. Ford ES, Giles WH. Serum C reactive protein and fibrinogen concentrations and self-reported angina pectoris and myocardial infarction; findings from national healt and nutritin examination survey III. *J Clin Epidemiol* 2000;53:95-102

71. Rohde LE, Hennekens CH, Ridker PM. Survey of C reactive protein and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. *Am J Cardiol* 1999;84:1018-22
72. Bermudez EA, Rifai N et al. Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women. *Arteriosl Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1668-73
73. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 2001; 38: 399-403
74. Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, Gamarra G. Independent association between inflammatory markers and arterial hypertension. *J Hum Hypertension* 2005; 19: 149-54.
75. Bautista LE, Lopez Jaramillo p, Vera LM et al. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertension* 2001; 19: 857-61.
76. Verma S, Li SH, Badiwala MV et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002: 105:1890-6.
77. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003; 107: 398-404
78. Verma S, Anderson TJ. The ten most commonly asked questions about endothelial function in cardiology. *Cardiol Rev* 2001;9:250-2.
79. Srikumar N, Brown NJ, Hopkins PN et al. PAI-1 in human hypertension: relation to hypertensive groups. *Am J Hypertension* 2002; 15: 683-90

80. Poli KA, Tofler GH, Larson MG et al. Association of blood pressure with fibrinolytic potential in Framingham offspring population. *Circulation* 2000;101:264-9.
81. Wang CH, Li SH, Weisen RD et al. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 2003; 107:1783-90
82. Stravropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS et al. Redefining overweight and obesity in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1316-21.
83. Panoulas VF, Douglas KM et al. Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008;47:72-5
84. Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:285-93.
85. European Society of Hypertension, European Society of Cardiology: Linee guida 2007 per il trattamento dell'ipertensione arteriosa
86. Roman MJ et al. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases. *Hypertension* Jul;46(1):194-9. Epub 2005 May 23.
87. Dolan E, Thijs L, Li Y, Atkins N et al. Ambulatory arterial stiffness index as predictor of cardiovascular mortality in the Dublin Outcome Study. *Hypertension*. 2006; 47: 365-370.
88. Peters MJ, van Halm VP, Nurmohamed MT, Damoiseaux J, Tervaert JW, Twisk JW, Dijkmans BA, Voskuyl AE: Relations between autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein, inflammation, subclinical atherosclerosis, and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008 Aug;35(8):1495-9. Epub 2008 Jun 15.

89. Soltesz P, Der H, Kerekes G. et al. A Comparative study of arterial stiffness, flow-mediated vasodilatation of the brachial artery, and the thickness of the carotid artery intima-media in patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol.* 2009 Jun; 28(6):655-62.
90. Schott LL, Kao AH, Cunningham A, Wildman RP et al. Do carotid artery diameters manifest early evidence of atherosclerosis in women with rheumatoid arthritis? *J Women Health (Larchmt.)* 2009 Jan-Feb; 18(1):21-9.
91. Mahajan V, Handa R, Kumar U, Sharma S et al. Assessment of atherosclerosis by carotid intimomedial thickness in patients with rheumatoid arthritis. *J. Assoc Physicians India.* 2008 Aug; 56:587-90.
92. Stamatelopoulos KS, Kitas GD et al. Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis Versus Diabetes. A Comparative Study. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol.* 2009 Jul 16
93. Pemberton PW, Ahmad Y, Bodil H et al. Biomarkers of oxidant stress, insuline sensitivity and endothelial activation in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study of their association with accelerated atherosclerosis. *BMC Res Notes* 2009, May 9; 2:83
94. Solomon DH, Goodson NJ, Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis *Ann Rheum Dis.* 2006 Dec; 65(12):1608-12. Epub 2006 Jun 22.n
95. Van Halm VP, Peters MJ et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease, a cross sectional study. The CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis.* 2008 Aug 12.
96. Manual of Rheumatology and Outpatient Orthopedic Disorders: Diagnosis and Therapy, Fifth Edition, Lippincott Williams and Wilkins.

97. Caulin-Glaser T, Watson CA, Pardi R et al. Effects of 17 beta-estradiol on cytokine-induced endothelial cell adhesion molecule expression. *J Clin Invest* 1996; 98: 36-42.
98. Sluiter W, Pietersma A, Lamers JM et al. Leukocyte adhesion molecules on the vascular endothelium : their role in the pathogenesis of cardiovascular diseases and the mechanisms underlying their expression. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 (Suppl.4): S 37-S44
99. Shen Y, Rattan V, Sultana C et al. Cigarette smoke condensate induced adhesion molecule expression and transendothelial migration of monocytes. *Am J Physiol* 1996;270: H 1624-H1633
100. Popa C, Netea MG, Radstake T et al. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 303-5.
101. F.Natale, M.A. Tedesco, R.Mocerino et al. Indice AASI (Ambulatory arterial stiffness index) ed alterazioni vascolari funzionali o strumentali. *Giornale Italiano Cardiologia* 2007 Vol 8, Suppl1-12, 314 S, E 147.
102. Athanase Benetos; Patrick Lacolley. From 24-Hour Blood Pressure Measurements to Arterial Stiffness A Valid Short Cut? *Hypertension*. 2006;47:327.
103. Yan Li; Ji-Guang Wang; Eamon Dolan; Ping-Jin Gao; Hui-Feng Guo; Tim Nawrot; Alice V. Stanton; Ding-Liang Zhu; Eoin O'Brien; Jan A. Staessen. Ambulatory Arterial Stiffness Index Derived From 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Hypertension*. 2006;47:359.
104. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheumat.*1994; 37:481-94

105. Walberg-Jonsson S, Ohman ML et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J.Reumatol* 1997; 24: 445-51.
106. Sweet BV. Abatacept, *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63: 2065-2077
107. Nishimoto N. Interleukin-6 in rheumatoid arthritis, *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 277-281
108. Howard G, Sharett AR, Heis G et al. Carotid artery intima media thickness distribution in general population as evaluated by B mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke* 1993; 24:1297-304
109. Yamasaki Y, Kawamori R, Matshushima H et al. Atherosclerosis in carotid artery of young IDDM patients monitored by ultrasound high-resolution B-mode imaging. *Diabetes* 1994; 43: 634-40.
110. Handa N, Matsumoto M, Maeda H, Hougahu H , Kamada T. Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis. Results of Osaka follow up study for ultrasonography assessment of carotid atherosclerosis. *Stroke* 1995 ;26: 1781-6.
111. Kumeda Y, Inaba M, Goto H, Nagata M, Henmi Y, Furumitsu Y, Ishimura E, Inui K, Yutani Y, Miki T, Shoji T, Nishizawa Y. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002 Jun;46(6):1489-97.
112. Nagata-Sakurai M, Inaba M, Goto H, Kumeda Y, Furumitsu Y, Inui K, Koyama H, Emoto M, Ishimura E, Shoji T, Nishizawa Y. Inflammation and bone resorption as independent factors of accelerated arterial wall thickening in patients with rheumatoid arthritis *Arthritis Rheum.* 2003 Nov;48(11):3061-7.

113. Gerli R, Schillaci G, Giordano A, Bocci EB, Bistoni O, Vaudo G, Marchesi S, Pirro M, Ragni F, Shoenfeld Y, Mannarino E. CD4+CD28- T lymphocytes contribute to early atherosclerotic damage in rheumatoid arthritis patients. *Circulation*. 2004 Jun 8;109(22):2744-8. Epub 2004 May 24.
114. Wällberg-Jonsson S, Caidahl K, Klintland N, Nyberg G, Rantapää-Dahlqvist S. Increased arterial stiffness and indication of endothelial dysfunction in long-standing rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2008 Jan-Feb;37(1):1-5.
115. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Fusi V, Severgnini B, Michev I, et al. Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2001; 19:1539-45.
116. Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, Vaccaro V, Parodi A, Falqui V, Conti N, Tomolillo C, Deferrari G, Pontremoli R. Increased ambulatory arterial stiffness index is associated with target organ damage in primary hypertension. *Hypertension*. 2006 Sep;48(3):364-5.
117. Carotti M, Salaffi F, Mangiacotti M, Cerioni A, Giuseppetti GM, Grassi W. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: the role of high-resolution B mode ultrasound in the measurement of the arterial intima-media thickness. *Reumatismo*. 2007 Jan-Mar;59(1):38-49
118. E.Bartoloni Bocci, S.Marchesi, F.Delle Monache, G.Vaudo et al. Subclinical atherosclerosis in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Reumatismo*, 2005; 57 (1):16-21
119. E.Bartoloni Bocci, F. Delle Monache, M Cesarotti, C.Angrisani, R.Gerli. Recenti vedute sulla patogenesi del danno cardiovascolare associato



- all'artrite reumatoide, *Recenti Progressi in Medicina*, Vol 96, N 2, Febbraio 2005 Pag 65-69.
120. Bolten WW. Problem of the atherotrombotic potential of non steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 7-13
  121. Haagsma CJ, Blom HJ, van Riel PL, van't HOF MA et al. Influence of sulphasalazine, metotrexate, and the combination of both on plasma homocystein concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 79-84.
  122. Bartoloni Bocci E, Shoenfeld Y, Vaudo G, Bistoni O, Ragni Alunni F, Delle Monache F et al. Aterosclerosi subclinica in pazienti con artrite reumatoide: associazione con anticorpi anticardiolipina. *Reumatismo* 2004; 56 (S3):249 (Abstr.)
  123. Liuzzo G, Kopecky SL, Frye RL et al. Perturbation of the T-cell repertoire in patients with unstable angina. *Circulation* 1999; 100:2135-9.
  124. Liuzzo G, Goronzy JJ, Yang H et al. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 101: 2883-8.



## RINGRAZIAMENTI

Desidero ringraziare a tutto il personale del Dipartimento di Scienze Mediche Chirurgiche e della Clinica Medica 1 dell'Azienda Ospedaliera, Università di Padova e al direttore della Scuola di Dottorato in Scienze Mediche, Cliniche e Sperimentali Prof. Antonio Tiengo.

Un ringraziamento speciale e con grande affetto alla Prof.ssa Elena Ossi per la fiducia fin da subito dimostratami dall'inizio della mia formazione professionale e per i suoi consigli e incoraggiamenti che per me erano determinanti per intraprendere sempre le scelte più appropriate e per finire questo lavoro.

Un ringraziamento particolare e con affetto alla Prof.ssa Jadranka Morovic Vergles e al suo contributo nel realizzare il mio lavoro dal suo progetto "Pathogenesis of systemic disorders in rheumatoid arthritis" (n.198-1081874-0183 MZOS RH) e al tutto il personale della Clinica di Medicina Interna, Sezione di Immunologia Clinica e Reumatologia dell'Ospedale Universitario Dubrava di Zagabria.