



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

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

INDIRIZZO: SCIENZE REUMATOLOGICHE

CICLO XXIII

**RISCHIO CARDIOVASCOLARE NELL'ARTRITE PSORIASICA: FOLLOW-UP  
A 24 MESI DI TERAPIA CON ANTI TNF $\alpha$**

**Direttore della Scuola :** Ch.mo Prof. Gaetano Thiene

**Coordinatore d'indirizzo:** Ch.mo Prof. Leonardo Punzi

**Supervisore:** Ch.ma Dott.ssa Roberta Ramonda

**Dottorando:** Dott. Alessandro Lo Nigro

## INDICE

RIASSUNTO.....	3
SUMMARY.....	5
INTRODUZIONE.....	7
Aterosclerosi e malattie reumatiche.....	7
Artrite psoriasica .....	8
Infiammazione ed aterosclerosi.....	21
Markers di aterosclerosi subclinica.....	26
Aterosclerosi ed artrite psoriasica.....	29
SCOPO DELLA TESI.....	33
MATERIALI E METODI.....	35
RISULTATI.....	39
DISCUSSIONE.....	47
CONCLUSIONI.....	53
BIBLIOGRAFIA.....	55



## **RIASSUNTO**

### **INTRODUZIONE**

Un'aumentata morbilità e mortalità cardiovascolare è stata descritta in pazienti con numerose malattie reumatiche quali il lupus eritematoso sistemico, l'artrite reumatoide e la spondilite anchilosante. Anche nell'artrite psoriasica (AP) è stata evidenziata un'aumentata mortalità per cause cardiovascolari, ma tale argomento non è stato studiato approfonditamente. Alla base dell'aumentata mortalità sembra esservi un'accelerata aterosclerosi legata sia a fattori di rischio tradizionali che non tradizionali, quali la presenza di flogosi cronica.

### **SCOPO DELLA TESI**

Obiettivo di questo studio è stato quello di valutare la presenza di aterosclerosi subclinica in pazienti con AP e la sua modificazione dopo 2 anni di terapia con farmaci anti TNF, per indagare se tali trattamenti, riducendo il processo flogistico articolare favoriscano il miglioramento dei parametri vascolari analizzati.

### **MATERIALI E METODI**

Trentadue pazienti affetti da AP sono stati sottoposti a valutazione ultrasonografica prima e dopo 2 anni di terapia con anti TNF, per indagare la presenza di aterosclerosi subclinica. I parametri presi in considerazione sono stati l'ispessimento medio-intimale (intima-media thickness, IMT), la dilatazione indotta dal flusso (flow mediated dilation, FMD). I valori di IMT sono stati espressi come media cumulativa degli IMT medi (IMT mean) e degli IMT massimi (M-MAX); i valori della FMD sono stati espressi come incremento percentuale del diametro dell'arteria brachiale rispetto al basale. I pazienti sono stati inoltre divisi in normotesi ed ipertesi poiché l'IPA è un fattore confondente in grado di indurre di per se la progressione delle lesioni carotidee e disfunzione endoteliale. Per valutare la risposta dell'artrite alla terapia con anti TNF sono stati considerati la conta delle articolazioni tumefatte (AT) e dolenti (AD), il DAS 28, la velocità di eritrosedimentazione (VES) e la proteina C reattiva (PCR). Sono inoltre stati analizzati il profilo lipidico e la glicemia al basale ed a 24 mesi di trattamento.

### **RISULTATI**

Sorprendentemente a distanza di 24 mesi dall'inizio della terapia si è osservato un lieve, ma progressivo peggioramento dell'IMT mean e del'M-MAX (per

entrambi  $p < 0,01$ ), mentre nessuna differenza si è osservata per la dilatazione flusso mediata. Anche dopo suddivisione fra pazienti normotesi ed ipertesi i dati hanno mantenuto un analogo trend, anche se una maggior tendenza alla progressione si è osservata negli ipertesi. Questo in contrapposizione ad un significativo miglioramento del quadro clinico (AT, AD e DAS28, per tutti  $p < 0,001$ ) e dei parametri biumorali, analogo andamento hanno presentato gli indici di flogosi (VES e PCR, entrambi  $p < 0,001$ ). Nessuna differenza si è osservata per il profilo lipidico e la glicemia.

## **CONCLUSIONI**

Dai dati emersi risulta che nei pazienti con AP, nonostante la terapia con anti TNF, vi sia comunque una progressiva, seppur lieve progressione dell'aterosclerosi subclinica valutata mediante ultrasonografia. Sia l'IMT mean che l'M-MAX mostrano a due anni un lieve peggioramento, mentre la FMD rimane stabile, a fronte di un significativo e vistoso miglioramento clinico e biumorale dell'artrite e a nessuna sostanziale variazione dei lipidi. Sicuramente gli psoriasici hanno una maggior tendenza al dismetabolismo rispetto alla popolazione "sana" e anche rispetto ad altre patologie infiammatorie, come anche dimostrato in letteratura. Un ruolo chiave potrebbe essere svolto da meccanismi infiammatori non collegati al TNF e/o una particolare predisposizione genetica.

## **SUMMARY**

### **INTRODUCTION**

Increased cardiovascular morbidity and mortality and accelerated atherosclerosis have been observed in several rheumatic diseases, including psoriatic arthritis (PsA). There are few data about the influence of TNF blockers on the evolution of subclinical atherosclerosis.

### **OBJECTIVES**

The aim of this study was to evaluate the presence of subclinical atherosclerosis in patients with PsA before and after a follow-up of 24 months of therapy with TNF blockers and to investigate whether the treatment works not only on the control of disease activity, but also improving atherosclerosis indexes.

### **METHODS**

Thirty-two PsA patients were studied before and after 24 months from the start of TNF blockers treatment. The presence of subclinical atherosclerosis was investigated by evaluation of intima-media thickness (IMT), flow-mediated dilation (FMD) and endothelial independent dilatation (GTN), using carotid duplex scanning. IMT values were expressed as IMT mean (cumulative mean of all the IMT mean in every analysed carotid segment) and M-MAX (cumulative mean of all the higher IMT in every analysed carotid segment). Patients were also divided into normotensive and hypertensive as hypertension is a confounding factor that can induce by itself the progression of carotid lesions and endothelial dysfunction. Response to the therapy was studied by the evaluation of tender and swollen joints (Tj and Sj), DAS 28 (disease activity score), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP). The lipid profile of patients before and after 24 months was also evaluated.

### **RESULTS**

After a follow-up of 24 months we did not observe any improvement in ultrasonographic parameters versus baseline, indeed, there was a significant deterioration in both IMT-mean and M-MAX ( $p < 0.01$ ), while no changes were observed for FMD and GTN. Even after division in normotensive and hypertensive similar results were observed.

Conversely, there was a good response to therapy with significant reduction of Tj ( $p < 0.001$ ), Sj ( $p < 0,001$ ) and DAS 28 ( $p < 0.001$ ) and of ESR ( $p < 0.001$ ) and CRP ( $p < 0.001$ ). No significant changes was observed with regard to lipid profile in the two years of follow up.

## **CONCLUSION**

Our data revealed that in patients with PsA, despite treatment with TNF blockers, there is still a gradual, albeit slight, progression of subclinical atherosclerosis assessed by ultrasonography. Both the IMT mean and the M-MAX show a slight worsening in two years, while FMD is stable against an expected improvement. Other inflammatory mechanisms not related to TNF may be responsible of the progression in atherosclerotic disease and the possible role of a genetic predisposition is not to be underestimated. Indeed it has been shown that people with PsA have a higher risk of atherosclerosis compared with other inflammatory rheumatic diseases.

## **INTRODUZIONE**

### **ATEROSCLEROSI E MALATTIE REUMATICHE**

Recenti studi hanno dimostrato un incrementato rischio di malattia aterosclerotica cardiovascolare nei pazienti con malattie reumatiche.

Nelle malattie reumatiche infatti c'è un frequente coinvolgimento dell'apparato cardiovascolare ed è stato inoltre osservato che in diverse malattie immunomediate vi è un aumento della morbilità e mortalità per patologie cardiovascolari.

Nella popolazione adulta, a prescindere dall'età, l'aterosclerosi è aumentata nei pazienti con malattie reumatiche rispetto ai controlli sani; infatti è stato stimato che il rischio relativo (RR) di sviluppare aterosclerosi possa variare dall'1,6 della spondilite anchilosante (SA) al 3 dell'artrite reumatoide (AR) ed al 6 del lupus eritematoso sistemico (LES) [1, 2].

In queste patologie, oltre ai classici fattori di rischio per cardiopatia ischemica presenti anche nella popolazione generale (età, sesso maschile, familiarità, ipertensione arteriosa, fumo di sigaretta, ipercolesterolemia, diabete mellito, obesità, sedentarietà), esistono dei fattori di rischio specifici (iperomocisteinemia, processo immunoflogistico, fenomeni vasculitici, effetti iatrogeni dei farmaci) che potrebbero giocare un ruolo di rilievo nella aterogenesi precoce e nella trombosi vascolare.

Numerosi studi hanno quindi dimostrato la presenza di un processo aterosclerotico accelerato ed un aumento della morbilità e mortalità cardiovascolare in pazienti affetti da AR e LES rispetto alla popolazione generale [3]; invece, in questo contesto, l'artrite psoriasica (AP) risulta meno studiata.



# ARTRITE PSORIASICA

## Epidemiologia ed eziopatogenesi

L'AP è un'artropatia infiammatoria cronica, che si caratterizza per l'eterogeneità della presentazione clinica, con un possibile coinvolgimento assiale e/o periferico, e per la variabilità del decorso [4].

Essa appartiene al gruppo delle spondiloartriti sieronegative, un gruppo di malattie infiammatorie ad andamento cronico, correlate tra loro per la condivisione di quadri anatomopatologici, clinici e radiologici [5] [Tabella I].

La distribuzione della malattia nei due sessi sembra omogenea, l'età di insorgenza è intorno ai 30-40 anni [4].

L'AP è spesso associata alla psoriasi, la cui prevalenza nella popolazione europea è stimata intorno all'1-2%. Nella maggior parte dei pazienti la psoriasi insorge prima dell'artrite, tuttavia circa un 15% sviluppa la malattia articolare e cutanea contemporaneamente; l'artrite può precedere la psoriasi in un altro 15% dei casi [6].

**Tabella I.** Le spondiloartriti sieronegative (Società Italiana di Reumatologia 1999).

---

Spondilite Anchilosante
Artrite psoriasica
Spondilo-entesoartriti enteropatiche
Artrite della colite ulcerosa
Artrite del morbo di Crohn
Spondilo-entesoartriti reattive
Sindrome di Reiter
Altre artriti reattive HLA-B27 correlate
Sindrome SAPHO
Spondilo-entesoartriti indifferenziate

---

Come nella psoriasi, che è significativamente associata all'antigene HLA-Cw6 singolarmente o in squilibrio di legame con il DR7, una particolare predisposizione familiare è stata osservata anche nei pazienti con AP, i cui familiari hanno una probabilità 40 volte più elevata rispetto alla popolazione generale di ammalarsi di AP. Questa tendenza è stata chiarita mediante studi di immunogenetica, dai quali è apparso che l'AP con impegno periferico è associata all'HLA-B16 ed ai suoi split B38 e B39, e quella con impegno assiale al B27 [7].

Sul terreno genetico predisponente, varie condizioni e vari agenti possono scatenare l'insorgenza della psoriasi e dell'AP. Fra questi si ricordano i traumi fisici e psichici, le cure dimagranti, l'assunzione di farmaci e le infezioni [8]. Importante sembra essere il ruolo degli agenti microbici, e infatti la coltura delle lesioni cutanee dimostra spesso ceppi di streptococco e stafilococco, molti pazienti con psoriasi hanno un TAS (titolo antistreptolisinico) elevato e spesso sia la psoriasi sia l'AP insorgono dopo un'angina streptococcica [9].

Nell'AP, come nella psoriasi, si rilevano numerose alterazioni immunologiche che suggeriscono che l'immunità di tipo acquisito possa avere un ruolo nella patogenesi. [10].

Sia nella cute che nella membrana sinoviale nell'AP si ritrova un importante infiltrato di cellule T sia Th1 CD4+ che CD8+ localizzato a livello delle papille dermiche nella pelle ed a livello del lining sinoviale, così come nelle entesi infiammate [11, 12]. Le citochine di derivazione Th1, IL(interleuchina)-1, IL-2, IL-10, IFN (interferon) $\gamma$  e TNF (tumour necrosis factor)  $\alpha$  si ritrovano in elevate concentrazioni nella membrana sinoviale e nella pelle [13].

Inoltre sono presenti numerosi linfociti B formanti centri germinativi, il cui significato non è chiaro in quanto né la psoriasi né l'AP si associano ad elevati livelli di anticorpi circolanti [11], sebbene in letteratura compaiano casi aneddotici di miglioramenti sia della psoriasi che dell'artrite dopo trattamento con anticorpi anti CD20 (rituximab) [14, 15]

Recentemente sono stati condotti alcuni studi che sottolineano anche l'importanza della risposta immunitaria di tipo innato, con l'espressione dell'mRNA di IL-15 nello strato di cellule endoteliali al di sotto della membrana sinoviale e di IL-18 nelle biopsie di membrana sinoviale di pazienti con AP [16].

La citochina chiave, sia nella patogenesi dell'AP che della psoriasi, sembra essere il TNF- $\alpha$  che ha una molteplicità di azioni: stimola i fagociti mononucleati e

altri tipi cellulari a produrre chemochine con amplificazione del reclutamento linfocitario, stimola la proliferazione dei cheratinociti nella psoriasi e aumenta l'espressione di ICAM-1, una proteina di adesione importante per il "traffico" cellulare a livello endoteliale e dei cheratinociti, diminuisce la sintesi di proteoglicani ed induce la degradazione cartilaginea da parte delle metalloproteasi (MMPs), stimola il riassorbimento osseo e inibisce la neoformazione ossea [10].

Il modello corrente per spiegare il meccanismo erosivo attribuisce un ruolo centrale all'interazione tra RANK (receptor activator NF- $\kappa$ B) ed il suo ligando RANKL (receptor activator NF- $\kappa$ B ligand). RANKL è espresso dagli osteoblasti, dalle cellule stromali nel midollo osseo e dall'infiltrato cellulare nell'articolazione infiammata, mentre RANK è espresso dai precursori degli osteoclasti e dagli osteoclasti maturi. Il legame tra RANK e RANKL stimola la differenziazione dei precursori degli osteoclasti (OCP) in osteoclasti maturi, le cellule effettrici del danno osseo [16]. RANKL può essere bloccato da una molecola, l'osteoprotegerina (OPG), prodotta da un'ampia serie di cellule, che funge da recettore escsa per RANKL, impedendo quindi il suo legame con RANK. Il rapporto OPG/RANKL è un fattore importante nel determinare l'entità dell'erosione [17].

L'analisi del tessuto osseo ed articolare ottenuto da pazienti con AP ha dimostrato una ricca presenza di osteoclasti a livello nelle lacune di riassorbimento osseo ed alla giunzione tra panno ed osso [16]. I precursori degli osteoclasti (OCP) sono stati trovati in numero maggiore nel sangue periferico dei pazienti con AP rispetto ai controlli. Inoltre, dopo due settimane di trattamento con bloccanti del TNF- $\alpha$ , c'è stata una riduzione di queste cellule. Attualmente non è noto se il TNF- $\alpha$  promuova direttamente il rilascio degli OCP dal midollo al sangue periferico o se attraverso la differenza del gradiente chemochinico, tra sangue-midollo ed articolazioni, attiri una maggior quantità di OCP che lasciano il midollo per migrare attraverso i vasi sanguigni nelle articolazioni [10].

Un altro aspetto importante, nella patogenesi della malattia, riguarda i meccanismi di angiogenesi, che è regolata da specifici fattori di crescita quali il VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) rilasciato principalmente dai macrofagi e dalle cellule del lining sinoviale, e le angiopoietine 1 e 2. Alcune

citochine, tra cui il TNF- $\alpha$ , possono incrementare la produzione di queste proteine e stimolare l'angiogenesi attraverso l'espressione di VEGF, e dei suoi recettori endoteliali VEGFR-2 e [KDR]/flk1 (kinase insert domain receptor) [18].

Questi meccanismi sembrano essere coinvolti, oltre che nel mantenimento della sinovite psoriasica, anche in manifestazioni come la sacroileite e l'entesite in considerazione del ruolo dell'angiogenesi nei meccanismi di neoapposizione ossea [19].

Recenti studi hanno evidenziato il ruolo nel processo immunoflogistico e nel determinarsi del danno articolare della famiglia dei linfociti Th17 sia a livello della placca psoriasica che della membrana sinoviale. [20]. Numerose citochine di derivazione Th1, in particolare l'IL-12 e l'IL-23, che condividono la subunità p40, hanno un ruolo nello sviluppo e mantenimento di linfociti con fenotipo Th17, il cui prodotto principale, l'IL-17, è altamente espresso sia a livello della lesione cutanea che dell'articolazione. Questi nuovi sviluppi aprono ulteriori prospettive per la terapia dell'AP: un recente trial clinico ha utilizzato un anticorpo monoclonale diretto contro la sub unità p40 di IL12/23, l'ustekinumab. A 36 settimane dall'inizio del trial si è osservata una significativa riduzione dei segni e sintomi articolari e cutanei con un buon profilo di sicurezza [21].

### **Quadro clinico**

L'AP è una malattia nella quale può coesistere un ampio spettro di situazioni cliniche. Similmente alle altre spondiloartriti, l'infiammazione delle entesi (siti di attacco di tendini, legamenti e capsula articolare all'osso) è una delle caratteristiche principali della malattia. L'entesite può colpire le articolazioni, tra cui le sacroiliache, le zigoapofisarie, il ginocchio, la spalla, le giunzioni fibrocartilaginee come la sinfisi pubica, le sinfisi intervertebrali, e le sincondrosi, come quella sterno-claveare. L'entesite periferica extra-articolare è uno degli aspetti più caratteristici delle spondiloartriti. Le entesi più comunemente colpite sono quelle degli arti inferiori come il tendine di Achille, l'aponeurosi plantare, il legamento rotuleo, il tendine del quadricipite, le regioni trocanteriche del femore, le tuberosità ischiatiche ed altri punti del bacino.

L'AP viene comunemente suddivisa in cinque varietà cliniche previste dalla classificazione di Wright e Moll del 1973, attualmente la più accettata, a seconda del tipo di impegno prevalente: Oligoartrite, Forma classica, Forma mutilante, Poliartrite, Spondilite [22].

### *Oligoartrite*

La distribuzione è tipicamente asimmetrica e le articolazioni più spesso colpite sono le metacarpofalangee (MCF) e le interfalangee di mani e piedi (IF), seguite dal ginocchio e dalle caviglie. Caratteristica è la dattilite, anche descritta come "dito a salsicciotto", che può essere ritrovata in circa la metà dei pazienti e sembra essere il risultato di una tenosinovite, soprattutto a carico del tendine flessore ma spesso anche dell'estensore, che può talvolta associarsi ad una sinovite articolare [23, 24]. Un altro quadro caratteristico è l'artrite monodigitale, un'artrite della MCF, della IF prossimale (IFP), e della IF distale (IFD) dello stesso dito.

### *Forma classica*

Interessa in modo preponderante le IFD che raramente possono essere colpite da artriti di altra natura. Questo tipo di artrite può essere concomitante ad altre tipologie di AP. In genere l'artrite delle IFD è oligo-articolare, quasi sempre associata ad onicopatia e colpisce di più il sesso maschile.

### *Forma mutilante*

E' abbastanza rara ed è causata da un'acroosteolisi, soprattutto a carico delle falangi distali, che conferisce l'aspetto delle dita a "cannocchiale".

### *Poliartrite*

Ha molte somiglianze con l'AR, ma si distingue generalmente per una minore estensione del numero di articolazioni colpite, per il raro reperto del fattore reumatoide, per il frequente coinvolgimento delle IFD, della colonna e per la minore evolutività. A sua volta può suddividersi in asimmetrica e simmetrica (simil-reumatoide).

### *Spondilite*

Un coinvolgimento seppur minimo della colonna e delle articolazioni sacroiliache può essere presente in ogni varietà di AP. L'inserimento nella varietà spondiliteca dipende dalla prevalenza delle lesioni della colonna rispetto a quelle di altre sedi. Frequente è l'associazione con l'HLA-B27. Talvolta questa forma può essere indistinguibile dalla SA, tuttavia generalmente differisce per il coinvolgimento meno esteso del rachide e per l'impegno delle articolazioni sacroiliache che è per lo più monolaterale [4].

### **Quadro bioumorale**

#### *Diagnosi*

Non vi sono specifici markers che confermino la diagnosi, anche se possono aiutare la negatività del fattore reumatoide (FR) e degli anticorpi anti-peptide citrullinato (anti-CCP) per la diagnosi differenziale tra l'AP poliarticolare e l'AR nei casi dubbi. Bisogna però considerare che il FR e gli anti-CCP vengono rilevati nel 5-13% dei pazienti con AP [25, 26].

La determinazione degli indici di flogosi, la velocità di eritrosedimentazione (VES) e la proteina C reattiva (PCR), spesso non aiuta la diagnosi perché circa la metà dei pazienti presenta valori che rientrano nella normalità [27, 28].

Quando esaminabile, il liquido sinoviale (LS) presenta un incremento del numero di leucociti, che sottolinea la natura infiammatoria del versamento anche nei pazienti con indici di fase acuta normali. I versamenti articolari sono molto abbondanti in confronto a quelli di altre artropatie, riflesso dell'alto grado di vascolarizzazione della membrana sinoviale e della sovra-espressione di fattori di neoangiogenesi, come il transforming growth factor (TGF- $\beta$ ) e il VEGF nel LS [11, 29].

#### *Attività di malattia*

Quando i livelli di VES e PCR sono normali, questi markers di infiammazione non sono molto utili nel valutare l'attività di malattia. Al contrario, quando sono aumentati, sembrano rispecchiare molto bene, soprattutto la VES, il quadro clinico [30].

#### *Prognosi*

Un livello elevato di VES è stato proposto come uno dei più affidabili indicatori di progressione del danno [31]. Gladman et al. hanno mostrato come una VES bassa sia un fattore protettivo, mentre una VES sopra i 15 mm/1<sup>h</sup> sia correlata ad un incremento della mortalità nell'AP [32, 33]. Sembra che aumentati livelli di interleuchina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) nel LS di pazienti con una durata di malattia inferiore ai 6 mesi possano essere predittivi di una evoluzione in forma poliarticolare [34].

### **Quadro radiologico**

Nell'AP la valutazione radiologica è molto importante in quanto le alterazioni radiografiche sono tipiche, sia per la loro distribuzione che per gli aspetti erosivi e di neoapposizione ossea [35].

La distribuzione asimmetrica delle articolazioni colpite e il coinvolgimento delle articolazioni IFD sono elementi distintivi rispetto all'AR. Generalmente il danno radiologico delle grandi articolazioni presenta una minore progressione rispetto alle piccole articolazioni. Si possono rilevare "ciuffi" ossei, segno di periostite, a livello delle falangi, del calcagno e dei siti di attacco dei tendini all'osso. Tipica è l'immagine di rigonfiamento dei tessuti molli intorno all'articolazione interessata, espressione della presenza di un versamento articolare o di edema tissutale. Nell'AP, al contrario dell'AR, manca l'aspetto di osteoporosi iuxta-articolare, sebbene la presenza di osteoporosi non possa escludere la diagnosi di AP.

Per quel che concerne l'aspetto erosivo, le erosioni iniziano nella porzione marginale dell'articolazione e progrediscono verso il centro. Successivamente la superficie dell'osso diventa irregolare mentre alla periferia possono comparire segni di neoapposizione ossea. Le erosioni possono essere così estese da dare l'impressione che lo spazio articolare sia ingrandito invece che ristretto [35]. La testa della falange, in genere la sottostante, può appuntirsi e quella sovrastante espandersi a "coppa" o ad "ala di gabbiano", per un'intensa reazione proliferativa. L'aspetto risultante è di "penna nel calamaio" o di "coda di pesce" [4].

Talora in alcune articolazioni ampi segmenti d'osso vengono distrutti da un intenso processo di osteolisi oppure si può presentare un quadro di totale fusione intra-articolare che generalmente coinvolge le articolazioni IFD e IFP.

Per ciò che riguarda l'impegno assiale, non sempre è facile distinguere radiologicamente la spondilite psoriasica dalla SA. I sindesmofiti sono presenti in

entrambe le malattie, ma nell'AP di solito sono paramarginali e non ricorrono in maniera consecutiva da vertebra a vertebra. Il coinvolgimento delle sacroiliache è spesso unilaterale. E' stato recentemente proposto uno score radiologico per l'impegno radiologico assiale dell'AP, il Psoriatic Arthritis Spondylitis Radiology Index (PASRI), che è risultato ben stadiare l'impegno della malattia [36].

Le lesioni precoci non sempre sono evidenziabili con la radiologia tradizionale, per questo è necessario ricorrere ad altre metodiche di imaging, fra queste sicuramente la risonanza magnetica ha un ruolo molto importante sia per il versante periferico che per quello assiale, mettendo in evidenza lesioni quali l'edema osseo, l'ipertrofia sinoviale, la presenza di versamento, di tendiniti, dattiliti ed i segni di entesite. [37]

### **Criteri classificativi**

Come per altre malattie reumatiche, anche per l'AP sono stati creati dei criteri classificativi, nati per conformare le casistiche degli studi clinici ma a cui spesso si ricorre nella pratica clinica.

Vanno citati i criteri ESSG (European Spondyloarthritis Study Group) per la classificazione delle spondiloartriti [38], i già citati criteri classificativi di Moll e Wright [22] ed i più recenti criteri proposti dal gruppo CASPAR (Classification criteria for Psoriatic ARthritis) che prevedono:

- a. malattia infiammatoria articolare (periferica, assiale o entesite)
- b. presenza di uno dei seguenti criteri minori:
  - psoriasi in atto o pregressa o familiarità
  - distrofia ungueale
  - assenza del FR
  - dattilite in atto o pregressa
  - presenza di neoformazioni ossee iuxta-articolari all'Rx di mani o piedi.

Tali criteri hanno dimostrato di avere sensibilità e specificità più che buona, ma sono stati "prodotti" partendo da popolazioni in cui la diagnosi era già certa, pertanto per una loro più accurata validazione richiedono una più ampia pratica clinica [39].



## **Valutazione obiettiva e funzionale**

I parametri di misurazione obiettivi e funzionali sono molto utili per studiare e per monitorare il decorso della malattia [40].

### *Conta articolare*

La conta del numero delle articolazioni colpite da tumefazione e/o da dolore rappresenta uno degli strumenti più utilizzati per valutare obiettivamente l'impegno del paziente.

Anche nell'AP viene utilizzato un indice introdotto per l'AR, il Disease Activity Score per 28 articolazioni (DAS28), che considera 28 articolazioni tumefatte e dolenti, un indice di flogosi (VES o PCR) e la valutazione complessiva dello stato di salute misurata mediante scala VAS [41].

### *Entesite*

Il MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Entheses Score) è un indice validato per la valutazione delle entesi nelle spondiloartriti. Valuta 13 entesi (1<sup>a</sup> condrosternale bilateralmente, 7<sup>a</sup> condrosternale bilateralmente, spina iliaca anterosuperiore bilateralmente, spina iliaca posterosuperiore bilateralmente, processo spinoso di L5, inserzione prossimale del tendine d'Achille bilateralmente) attribuendo una risposta positiva o negativa senza l'uso di un punteggio. Inizialmente validato nella SA [42], viene comunemente utilizzato anche nell'AP [43], dimostrandosi di facile e rapida esecuzione. Il principale problema di questo indice è la diagnosi differenziale con la fibromialgia, che può condividere le stesse sedi di dolorabilità [44].

### *Valutazione della psoriasi*

Il metodo più utilizzato per valutare la severità della psoriasi è l'indice PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Il corpo viene suddiviso in quattro parti: capo, tronco, arti superiori ed arti inferiori. Per ogni sezione si verifica l'estensione (area) e la gravità della psoriasi, definita da tre parametri: eritema, infiltrazione e desquamazione. Ognuno di questi tre items può essere giudicato come assente, lieve, moderato, grave e molto grave. Lo score totale viene raggiunto dalla somma dei tre punteggi parziali [45].

### *Valutazione della malattia assiale*

Nei pazienti con AP, il coinvolgimento della colonna è riportato in circa il 51% dei casi. Il gruppo ASAS ( Assessment in Ankylosing Spondylitis) ha stabilito per la SA due scale di autovalutazione, BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) e BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), e un indice metrologico BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index).

Il BASMI valuta la distanza trago-parete, la flessione lombare, la rotazione del rachide cervicale, la latero-flessione del rachide lombare e la distanza intermalleolare (paziente in posizione supina).

E' ancora incerto se queste misure possano essere adeguate per la componente assiale dell'AP, che risulta difficile da definire.

Sembra che la scala BASDAI nell'AP correli più con il grado di benessere generale del paziente che con l'attività di malattia [46].

### *Valutazione radiologica*

Sono stati ideati dei metodi di score radiologico per poter valutare il danno articolare e la progressione della malattia. Tra i più utilizzati c'è lo score di Sharp che considera le articolazioni delle mani e definisce separatamente il grado ed il numero di erosioni. Lo Sharp modificato per l'AP verifica anche il coinvolgimento delle IFD, le metarsofalangee (MTF) dei piedi e l'IF del primo dito.

Recentemente è stato creato lo score di Wassenberg, più specifico per la malattia, che valuta oltre al grado ed al numero delle erosioni l'aspetto di neoapposizione ossea [47].

## **Terapia**

### Terapia classica

La terapia ideale dovrebbe riuscire a controllare tutti gli aspetti della malattia: articolare, assiale e cutaneo. I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), i cortisonici ed i farmaci di fondo per l'AR (DMARDS) sono ampiamente impiegati nel trattamento dell'AP.

I FANS sono talora sufficienti a controllare sia il dolore periferico che assiale. Studi controllati, presenti in numero limitato, sottolineano la loro superiorità rispetto al placebo, riguardo al miglioramento della conta articolare (articolazioni dolenti e tumefatte) e alla diminuzione della VAS (scala del dolore). Non sono efficaci sul decremento del PASI ( Psoriasis Area and Severity Index) e della VES. Inoltre, si è osservato un peggioramento della malattia cutanea sia con i comuni FANS che con gli inibitori specifici della ciclo-ossigenasi-2. [48]

Per quel che concerne l'uso dei glucocorticoidi, periodiche infiltrazioni di corticosteroide possono essere utili nel controllo dei pazienti con malattia oligo-articolare o poli-articolare con una o due articolazioni persistentemente infiammate [48]. Gli steroidi nella fase acuta possono risultare utili per impedire l'instaurarsi di erosioni, che compromettono il benessere nei casi in cui si hanno fasi intercritiche. In generale non si superano spesso i 10mg/die di prednisone o equivalenti. Questo orientamento va sottolineato specie di fronte a riaccensioni che si autolimitano, per le quali si tende a credere, soprattutto inizialmente, che non siano particolarmente lesive. Le forme più resistenti, laddove è necessario l'impiego di farmaci steroidei in modo continuativo, richiedono anche i cosiddetti DMARDS, spesso utilizzati nell'AR[49].

Tale atteggiamento terapeutico viene però dall'esperienza clinica e non è supportato da adeguati trials con DMARDS, nel trattamento dell'AP.

I risultati, provenienti dai diversi studi clinici fino ad ora eseguiti, non sono di facile interpretazione perché non sono state utilizzate uguali misure di outcome; inoltre la componente cutanea della malattia non è stata valutata nella maggior parte dei casi.

Tuttavia, in generale, essi sembrano sufficientemente attivi sull'artrite periferica, ma non sulla spondilite. Tra i DMARDS più studiati ci sono la sulfasalazina, la terapia con sali d'oro intramuscolare od orale (auranofina), la leflunomide, la ciclosporina ed il methotrexate. Non vi sono studi con penicillamina ed idrossiclorochina [50].

## Terapia con farmaci biologici anti TNF

Molte osservazioni legano strettamente il  $\text{TNF}\alpha$  alla patogenesi dell'AP e della psoriasi. Infatti sono stati riscontrati elevati livelli di questa citochina sia nella placca che nel siero di pazienti con sola psoriasi, oltre che nel liquido e nella membrana sinoviale di persone affette da AP.

Il  $\text{TNF}\alpha$ , principale mediatore della risposta immune dell'ospite, possiede numerose azioni proinfiammatorie e riveste un ruolo chiave nella flogosi sinoviale e nel danno articolare nell'AP. Esso stimola i fagociti mononucleati a produrre chemochine, a loro volta capaci di contribuire al reclutamento leucocitario. Provoca l'espressione, da parte delle cellule endoteliali, di nuove molecole di adesione che rendono la superficie cellulare maggiormente capace di legare alcuni tipi di leucociti (granulociti neutrofili, monociti e linfociti), incrementando così l'infiltrato cellulare. Facilita la neoangiogenesi attraverso la produzione di fattori di crescita specifici come il VEGF. Induce la sintesi, da parte di sinoviociti e condrociti, delle MMPs, responsabili del catabolismo dei proteoglicani e del collagene articolare, quindi della degradazione cartilaginea. Stimola la produzione midollare degli OCP che, una volta giunti a livello della membrana sinoviale, maturano in osteoclasti, le cellule effettrici dell'osteoclastogenesi e del danno erosivo osseo.

Il  $\text{TNF}\alpha$  ha una parte importante nel determinare lo stato infiammatorio sistemico; agisce come un pirogeno endogeno, aumenta la sintesi di alcune proteine della fase acuta (PCR, proteina siero amiloide A, SAA, aptoglobina), attiva il sistema della coagulazione ed inibisce la replicazione delle cellule staminali midollari.

Sembra che gli anti-TNF possano agire ostacolando tutti questi processi.

Si è visto che, già dopo due settimane di terapia con il monoclonale anti-TNF infliximab, vi è stata una riduzione dell'espressione di VCAM-1 a livello dell'endotelio sinoviale e dell'infiltrato neutrofilo e macrofagico; dopo 12 settimane si è rilevata una diminuzione della vascolarizzazione oltre che dell'iperplasia sinoviale.[51]

Un altro studio ha evidenziato una riduzione dell'infiltrato cellulare, soprattutto macrofagi e linfociti T, nell'epidermide e nel tessuto sinoviale già 48 ore dopo una singola infusione [52]. Inoltre questi farmaci sembrano essere efficaci nel ridurre il processo erosivo osseo mediato dagli osteoclasti.

In conclusione, il blocco del TNF può inibire la migrazione cellulare in sede di infiammazione, diminuire l'osteoclastogenesi ed il danno articolare.

Al momento i farmaci biologici anti TNF approvati nella terapia dell'AP sono 3: infliximab, adalimumab ed etanercept.

L'infliximab è un anticorpo monoclonale, chimerico umano/murino, caratterizzato da una regione variabile di derivazione murina ed una regione costante IgG1k di derivazione umana. Ha un'emivita di circa 8,5-9,5 giorni. Numerosi studi ne hanno evidenziato l'efficacia sia sulla componente articolare che su quella cutanea [53, 54].

L'adalimumab è un anticorpo monoclonale ricombinante anti-TNF, completamente umano; ha un'emivita di circa 14,7-19,3 giorni. Viene somministrato per via sottocutanea ad un dosaggio di 40 mg ogni due settimane. Anche per questo in letteratura sono presenti numerosi lavori che ne attestano l'efficacia [55, 56].

L'etanercept è una proteina di fusione ricombinante costituita dalle sequenze aminoacidiche umane di due domini extra-cellulari del TNFRp75, legati alla porzione Fc della immunoglobulina umana di tipo 1 (IgG1) (TNFR:Fc). Come per gli altri anti TNF sono ben noti ormai i suoi effetti sia su artrite che su psoriasi [57].

A livello internazionale esistono dei suggerimenti per il trattamento delle varie forme di impegno dell'artrite psoriasica, sia cutanee che articolari, proposte dal gruppo GRAPPA (Group of Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) che prevedono prima l'uso di terapie tradizionali e solo in caso di mancata risposta l'accesso alle terapie biologiche [58].

Anche a livello nazionale sono state proposte delle linee guida per l'utilizzo dei farmaci biologici nell'AP, al fine di regolarne in maniera corretta l'accesso ed evitare lo spreco di risorse, visto anche il costo elevato di tali farmaci [59].

## INFIAMMAZIONE E ATEROSCLEROSI

Iperensione arteriosa (IPA), fumo di sigaretta, ipercolesterolemia, diabete mellito (DM), età, sesso maschile, familiarità, obesità e sedentarietà sono considerati fattori di rischio “tradizionali” per l’aterosclerosi; tuttavia sempre maggiori evidenze indicano come questi fattori non siano i soli implicati nella patogenesi di questo processo patologico.

L’aterosclerosi viene oggi considerata una malattia infiammatoria cronica della parete vasale e non solo una malattia degenerativa, ed è stato dimostrato il ruolo chiave svolto dal sistema immunitario, sia innato che acquisito.

Studi epidemiologici e di coorte hanno dimostrato che nella patogenesi dell’aterosclerosi sono coinvolti non solo i fattori di rischio tradizionali, ma anche le infezioni croniche e l’infiammazione con i suoi mediatori (citochine, chemochine, linfociti T e B, anticorpi) [60-62].

In questi ultimi anni è andato affermandosi il concetto che l’infiammazione gioca un ruolo importante non solo nello sviluppo delle lesioni aterosclerotiche, ma anche nella rottura acuta della placca aterosclerotica che si verifica durante eventi ischemici miocardici acuti [61].

Nella patogenesi dell’aterosclerosi sono coinvolte le cellule endoteliali, i monociti-macrofagi, le cellule muscolari lisce, le piastrine, i linfociti T e B. Queste cellule interagiscono reciprocamente producendo una gran varietà di molecole responsabili dell’infiammazione della parete vasale come le citochine, i fattori di crescita, gli eicosanoidi, le proteasi, i radicali liberi dell’ossigeno (ROS).

### *Cellule endoteliali*

L’endotelio in condizioni fisiologiche agisce da barriera fisica, impedisce l’adesione dei leucociti alla parete e mantiene la fluidità vascolare attraverso la produzione di molecole anti-trombotiche come l’ossido nitrico (NO), la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) e il fattore endoteliale derivante dall’iperpolarizzazione (EDHF) [63].

Gli eventi iniziali nella formazione della placca aterosclerotica vanno identificati nel danno dell’endotelio (disfunzione endoteliale) che si manifesta con l’espressione di molecole di adesione sulla superficie cellulare (VCAM-1, ICAM-1, P-selectine, E-selectine), con l’aumentata sintesi della proteina chemotattica dei

macrofagi (MCP-1) e con la secrezione di sostanze biologicamente attive (citochine, fattori di crescita, ROS).

Le modificazioni fenotipiche delle cellule endoteliali sono responsabili dell'adesione dei leucociti (monociti/macrofagi e linfociti) alla parete endoteliale, della loro successiva diffusione nello strato intimale, dell'aumentata permeabilità alle proteine plasmatiche (tra cui le LDL) e dell'alterazione del controllo del tono vasale [64].

Quando le LDL entrano nell'area subendoteliale vanno incontro a modificazioni ossidative diventando LDL ossidate (ox-LDL) che fungono da amplificatori della risposta infiammatoria attraverso la stimolazione dell'espressione delle molecole di adesione e di MCP-1 da parte delle cellule endoteliali e attraverso la produzione di citochine pro-infiammatorie (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) da parte dei macrofagi [65].

#### *Monociti/Macrofagi*

I monociti/macrofagi, dopo la migrazione nello strato intimale, fagocitano le ox-LDL diventando cellule schiumose (foam cells), che rappresentano il nucleo originario della placca e formano le strie lipidiche (fatty streaks) [63].

Inoltre i macrofagi sono responsabili della secrezione di citochine pro-infiammatorie e fattori di crescita che amplificano la risposta infiammatoria e inducono la migrazione e la proliferazione delle cellule muscolari lisce.

#### *Cellule muscolari lisce*

Stimate dai fattori di crescita, le cellule muscolari lisce migrano dalla tonaca media fino all'intima, dove proliferano, si differenziano nel fenotipo "sintetico" e producono matrice extracellulare, determinando la trasformazione delle fatty streaks nelle lesioni avanzate (placche fibrose). La proliferazione e la migrazione delle cellule muscolari lisce rappresenta una componente critica nella stabilità della placca e la loro assenza sembra correlata ad un aumento degli eventi trombotici arteriosi [66, 67]. Le cellule muscolari lisce inoltre secernono fattori di crescita endoteliali e citochine pro-infiammatorie.

#### *Piastrine*

L'esposizione di proteine di matrice dello strato subendoteliale (come il fattore di von Willebrand e il collagene) attiva le piastrine (attraverso i recettori GPIb/IX/V e

GPVI rispettivamente) che aderiscono all'intima e sono responsabili della crescita delle lesioni e della formazione di trombi intramurali, conseguenti alla erosione/ulcerazione delle placche aterosclerotiche [68]. Inoltre le piastrine fungono da deposito di mediatori dell'infiammazione responsabili della progressione della malattia attraverso varie fasi: la stimolazione della chemiotassi con il platelet activating factor-1 (PAF-1) e MCP-1, la proliferazione cellulare con il platelet-derived growth factor (PDGF) e il TGF- $\beta$ , la degradazione della matrice extracellulare con le metalloproteasi (MMP) e la stimolazione della coagulazione (fattore V/XI, proteina S).

Le white fat cells del tessuto adiposo perivascolare sono una ulteriore sorgente di citochine e chemochine, che promuovono il processo infiammatorio sul versante della tonaca avventizia della parete vasale, in particolare IL-8 con effetto chemotattico sui neutrofili e MCP-1 con effetto sui monociti [69]. In questo modo la parete arteriosa è danneggiata sia dall'interno che dall'esterno.

#### *Linfociti T e B*

Il sistema immunitario acquisito svolge un ruolo chiave nella patogenesi della aterosclerosi, coinvolgendo sia l'immunità cellulo-mediata ed in particolare l'immunità T helper 1 (Th1), sia l'immunità umorale.

Nelle placche aterosclerotiche si trovano infiltrati abbondanti di linfociti T, e i Th1 con le loro citochine pro-infiammatorie (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2) sono predominanti rispetto ai Th2 con i loro mediatori anti-infiammatori (IL-4, IL-5, IL-10). Anche i linfociti T citotossici CD8+ sono presenti nelle placche ateromasiche ma in minor quantità [70]. Un subset di cellule T che sembra importante nell'aterogenesi è il CD4+/CD28- ritrovato nelle placche coronariche e nel siero di pazienti con angina instabile. Le cellule CD4+/CD28- sono responsabili della produzione di IFN- $\gamma$  che attiva i monociti/macrofagi e danneggia le cellule endoteliali [71, 72].

Numerosi autoantigeni e i loro rispettivi anticorpi sono coinvolti nella patogenesi dell'aterosclerosi; i principali sono le ox-LDL e gli anticorpi anti-ox-LDL, la  $\beta_2$ -glicoproteina I ( $\beta_2$ GPI) e gli anticorpi anti- $\beta_2$ GPI, la heat-shock protein 60/65 (HSP60/65) e gli anticorpi anti-HSP60/65.

Durante il processo di ossidazione delle LDL vengono prodotti dei neoepitopi immunogenici presentati come autoantigeni dai macrofagi e dalle cellule



dendritiche ai linfociti T, determinando un'espansione clonale di linfociti T specifici per le ox-LDL e la formazione di anticorpi anti-ox-LDL [2, 70].

Gli anti-ox-LDL sembrano avere un duplice ruolo, sia protettivo sia patogenetico nello sviluppo dell'aterosclerosi. Infatti gli anti-ox-LDL possono favorire la clearance delle ox-LDL, tuttavia in determinate condizioni una elevata affinità o differenti epitopi possono portare ad un aumentato uptake delle ox-LDL da parte dei macrofagi attraverso i recettori Fcγ. Gli anticorpi protettivi sembrano appartenere alla classe IgM, mentre quelli patogenetici sembrano essere prevalentemente di classe IgG.

Un altro autoantigene è la  $\beta_2$ GPI, un polipeptide che lega molecole cariche negativamente ed è coinvolto nella clearance delle cellule apoptotiche e nell'inibizione della coagulazione. Gli anti- $\beta_2$ GPI possono reagire direttamente con gli antigeni  $\beta_2$ GPI espressi sulla membrana delle cellule endoteliali, inducendo un fenotipo endoteliale pro-infiammatorio, pro-coagulante e pro-aterogenico. La  $\beta_2$ GPI è un autoantigene nella sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi e si ritrova nelle placche aterosclerotiche. E' stato dimostrato che pazienti con aterosclerosi e altre malattie infiammatorie sviluppano anticorpi anti- $\beta_2$ GPI [73].

Gli antigeni  $\beta_2$ GPI e le ox-LDL possono formare dei complessi ox-LDL/ $\beta_2$ GPI, che sono in grado di inibire l'uptake delle ox-LDL da parte dei macrofagi mediata dai recettori Fcγ inducendo una sorta di protezione nei confronti dell'aterosclerosi. Tuttavia il legame degli anti- $\beta_2$ GPI ai complessi ox-LDL/  $\beta_2$ GPI annulla questo meccanismo protettivo e facilita la formazione delle foam cells [74, 75].

Recentemente è stato dimostrato come la PCR, in pazienti affetti da LES, sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi e diabete mellito (DM), formi degli immunocomplessi circolanti con  $\beta_2$ GPI e ox-LDL che si depositano nell'intima delle arterie ateromasiche.

Le heat shock protein (HSP) sono proteine espresse in grande quantità nell'endotelio sottoposto a stress, ad esempio su stimolazione di IPA, fumo, stress ossidativi, LDL [76]. Sono classificate sulla base del loro peso molecolare e la famiglia di HSP di peso 60 kDa è stata identificata come un autoantigene nella aterosclerosi precoce. In particolare gli anticorpi anti-HSP60/65 hanno dimostrato di avere un ruolo pro-aterogenico. Elevati livelli di anti-HSP60/65 sono risultati correlati ad un aumento di morbilità e mortalità cardiovascolare [77, 78]

ed è stato dimostrato che soggetti con evidenza ultrasonografica di lesioni aterosclerotiche hanno livelli di anti-HSP60/65 significativamente più elevati dei controlli [79].

### *Pentrassine*

Le pentrassine (PTXs) sono una famiglia di proteine altamente conservate che appartengono all'immunità innata con un ruolo importante nel riconoscimento e nella fagocitosi dei patogeni microbici e nell'attivazione del complemento. Comprendono la PCR, la siero amiloide P (SAP) e la PTX3, che sembrano essere coinvolte direttamente nell'induzione e nella progressione dell'aterosclerosi. In studi di immunistochemica sono state ritrovate nelle placche aterosclerotiche [80-82], dove svolgono un ruolo chiave nell'interazione con le ox-LDL, nella formazione delle foam cells e nell'amplificazione della risposta immune.

I livelli sierici di PTXs correlano con l'aterosclerosi clinica e subclinica nella popolazione generale e sono considerati predittori di patologia cardiovascolare [83-86].

Le PTXs possono agire da autoantigeni con un meccanismo non ancora conosciuto. Anticorpi anti-PCR e anti-SAP sono stati osservati in pazienti con malattie autoimmuni, in particolare nel LES dove sembrano correlati con l'attività di malattia e l'impegno renale [87, 88]. Più recentemente sono stati trovati anticorpi anti-PTX3 in pazienti con LES, ma non è stata descritta una correlazione con l'attività di malattia [89]. I dati attuali non descrivono un coinvolgimento degli anticorpi anti-PTXs nell'aterosclerosi [90].

## **MARKERS DI ATEROSCLEROSI SUBCLINICA**

La malattia aterosclerotica è caratterizzata da una lunga fase preclinica, che intercorre tra l'inizio del processo aterogeno e le manifestazioni cliniche quali l'infarto miocardio acuto (IMA) e l'ictus cerebrale; già durante questa prima fase sono presenti alterazioni vascolari sia di tipo funzionale che morfologico.

L'ecografia bidimensionale ad alta risoluzione spaziale rappresenta la metodica di elezione per l'esplorazione dell'asse carotideo, consentendo una dettagliata valutazione della struttura e dello spessore parietale. L'integrazione con il color-Doppler consente di ottenere informazioni sulle caratteristiche del flusso locale, di quantificare il grado di eventuali stenosi, nonché di valutare l'integrità del circolo distale al sito di campionamento.

### **Valutazione morfologica: ispessimento medio-intimale (IMT)**

Tra i parametri ecografici morfologici di aterogenesi precoce, l'ispessimento medio-intimale (IMT o intima-media thickness) dell'arteria carotide comune e dell'arteria carotide interna non solo riflette le alterazioni parietali locali, ma costituisce un segno di aterosclerosi generalizzata ed è ampiamente codificato negli studi clinici. L'IMT corrisponde allo spessore delle tonache intima e media dell'endotelio, sede di deposito dei lipidi circolanti e sito di formazione e di sviluppo delle placche ateromasiche [91-94].

La sua validità è sostenuta da:

- a) studi istologici, che dimostrano una stretta correlazione tra aterosclerosi carotidea e coronarica [3, 95];
- b) elevata correlazione osservata fra le misurazioni ultrasonografiche in vivo dello spessore parietale carotideo e quelle ottenute direttamente ed ecograficamente su campioni istologici di arterie carotidi comuni umane [92];
- c) correlazione significativa fra l'IMT carotideo e i fattori di rischio cardio-vascolari [96, 97].

L'IMT si è dimostrato associato ai fattori di rischio cardiovascolare, all'estensione della malattia aterosclerotica, all'incidenza di IMA e di ictus cerebrale [97, 98].

## **Valutazione funzionale: dilatazione flusso-mediata (FMD)**

Le cellule endoteliali sono coinvolte nella modulazione del tono vascolare, nella differenziazione e crescita delle cellule muscolari lisce e nell'aggregazione piastrinica. In condizioni fisiologiche il mantenimento del tono vascolare è garantito dalla produzione equilibrata di sostanze ad effetto opposto da parte delle cellule endoteliali: mediatori ad azione vasodilatatrice come l'ossido nitrico (NO) e la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) e sostanze vasocostrittrici come l'Angiotensina II (AngII), i fattori ciclo-ossigenasi-dipendenti trombossano A<sub>2</sub> e prostaglandina H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>), l'anione superossido (che inattiva l'NO), e l'endotelina 1 (ET1).

Nei normotesi l'NO rappresenta il principale mediatore della vasodilatazione endotelio-dipendente. Nell'IPA lo stress ossidativo inattiva l'NO e l'endotelio produce il fattore iperpolarizzante EDHF che compensa la ridotta biodisponibilità di NO. Il blocco dello stress ossidativo ripristina la biodisponibilità di NO ed annulla la produzione di EDHF dimostrando che quest'ultimo costituisce un meccanismo compensatorio.

Oltre ai suoi effetti vasodilatatori, l'NO ha anche proprietà anti-aterogene, inibisce l'aggregazione e l'adesione piastrinica, la proliferazione delle cellule muscolari lisce, l'adesione dei leucociti, la permeabilità vascolare ed i meccanismi infiammatori.

La disfunzione endoteliale concorre allo sviluppo della malattia aterosclerotica attraverso la vasocostrizione, l'adesione delle piastrine e dei monociti alla parete vasale e la proliferazione delle cellule muscolari lisce. Si assiste alla prevalente produzione di sostanze vasocostrittrici, quali AngII ed ET-1, con diminuita produzione di NO. Questo alterato equilibrio comporta la comparsa di rimodellamento vascolare, un cambiamento di struttura dell'intera parete del vaso, dall'intima all'avventizia, dovuto a proliferazione cellulare, apoptosi, migrazione cellulare e modificazioni della matrice extracellulare che costituisce il fenomeno più precoce della malattia cardiovascolare cronica [99-101].

In questi ultimi anni sono state sperimentate diverse tecniche, sia invasive che non invasive, per valutare la funzione endoteliale.

Le tecniche invasive, che comprendono l'iniezione intracoronarica o l'infusione intrabrachiale di agenti ad azione vasodilatatrice, sono considerate il gold standard per la dimostrazione di una precoce disfunzione endoteliale.

Una metodica non invasiva di valutazione della funzione endoteliale sempre più usata negli studi clinici è la dilatazione flusso-mediata (FMD) dell'arteria brachiale, cioè l'aumento di calibro del vaso indotto dall'aumento del flusso arterioso (shear-stress) post-ischemia; maggiore è la vasodilatazione indotta dall'ischemia e maggiore è la funzionalità endoteliale.

La disfunzione endoteliale, marker precoce di aterosclerosi, comporta una riduzione della FMD e una ridotta vasodilatazione a sostanze agoniste che normalmente determinano una vasodilatazione endotelio-dipendente, quali bradichinina, istamina, sostanza P e soprattutto acetilcolina.

Per escludere che eventuali differenze di risposta ad agonisti endoteliali siano in realtà causate da un'alterata risposta contrattile delle cellule muscolari lisce, la risposta degli agonisti endotelio-dipendenti è confrontata con la risposta indotta da una sostanza (nitroglicerina) che induce vasodilatazione endotelio-indipendente attraverso la stimolazione diretta delle cellule muscolari lisce.

Diversi studi prospettici e retrospettivi hanno mostrato come la valutazione della funzione endoteliale possa essere utile per identificare i soggetti ad alto rischio di aterosclerosi così come per la stratificazione del rischio in pazienti con malattia coronarica già conclamata [102]. La disfunzione endoteliale, secondaria ad una riduzione della sintesi e della biodisponibilità di NO di produzione endoteliale, si suppone sia implicata nella patogenesi delle fasi precoci dello sviluppo di aterosclerosi [63].

## ATEROSCLEROSI ED ARTRITE PSORIASICA

Come già detto, nell'AP, così come in altre malattie reumatiche infiammatorie, vi è un'accelerata aterosclerosi, che predispone allo sviluppo di eventi cardio- e cerebro-vascolari [103]; peraltro entrambe le patologie presentano alcuni elementi patogenetici in comune, quali l'attivazione di linfociti T CD4+, con alta espressione di citochine prodotte da questi (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10 and IFN) [104]. Han et al. hanno riscontrato che la prevalenza di ipertensione (28.5%), iperlipidemia (27.8%), DM tipo II (11.8%), cardiopatia ischemica (7.3%), malattia cerebrovascolare (3.1%), arteriopatie periferiche (2.9%) sono più alte rispetto ad una popolazione di controllo[105]; fra i principali fattori di rischio non tradizionali viene riportata la presenza di elevati indici di flogosi [33, 106].

Alla base di questa accelerata aterosclerosi sembra esservi pertanto una interazione fra i tradizionali fattori di rischio e la presenza di flogosi cronica. Nell'AR, ma tale modello appare riferibile anche all'AP, il sito principale di infiammazione è la membrana sinoviale da cui numerose citochine pro-infiammatorie, quali il TNF $\alpha$ , IL-1 e IL-6 vengono rilasciate in circolo ed alterano la funzione di diverse strutture, quali il tessuto adiposo, il muscolo scheletrico, fegato ed endotelio, determinando una serie di alterazioni pro-aterogeniche che includono l'insulino resistenza, dislipidemia, disfunzione endoteliale e danni ossidativi [107]. Fra i meccanismi chiamati in causa per l'induzione di tali fenomeni sembra esservi un'interferenza delle citochine pro-infiammatorie con l'attività dell'insulina e l'inibizione della trasduzione del segnale intracellulare mediata dai suoi recettori. [108] .

Pochi studi hanno analizzato il profilo lipidico nell'AP, con risultati contrastanti. In un lavoro è stato riportato che i livelli di colesterolo totale, LDL ed HDL sono spesso più bassi in persone con malattia articolare attiva, suggerendo una relazione inversa fra livelli lipidici e flogosi [109]. Un altro studio indica invece una riduzione del colesterolo HDL e delle sua sub frazione HDL3 ed un aumento della sub frazione più densa delle LDL, le LDL3, indicando un aumentato rischio di malattia aterosclerotica micro vascolare [110]. Nelle malattie di lunga durata

comunque le alterazioni nella struttura e funzione delle lipoproteine contribuiscono all'aterogenesi.

Recentemente inoltre è stata evidenziata la presenza di scarsi livelli plasmatici dell' apolipoproteina A-I (apo A-I) nell'AP, suggerendo un suo ruolo nel processo aterosclerotico nelle condizioni di flogosi cronica. Un lavoro ha indagato i livelli di apo A-I e colesterolo totale nell'AP, non rilevando differenze significative rispetto ai controlli, anche se i pazienti hanno mostrato più bassi valori plasmatici e più alti valori nel liquido sinoviale per entrambi i parametri. Gli Autori non escludono che il possibile sequestro delle apo A-I all'interno delle articolazioni infiammate a causa dell'aumentata permeabilità vascolare possa contribuire alla riduzione del colesterolo HDL e ad incrementare il rischio cardiovascolare in questi pazienti [111].

Sia nella psoriasi che nell'AP si è riscontrata anche una maggior incidenza e prevalenza di sindrome plurimetabolica (associazione di obesità centrale, IPA, ipertrigliceridemia, alterata tolleranza glucidica e ridotto colesterolo HDL [112]) [113, 114]. In particolare è emerso come i pazienti con AP abbiano un BMI tendenzialmente maggiore rispetto ai controlli, una maggior prevalenza di DM ed ipertensione ed una tendenza ad avere ridotti valori di colesterolo HDL; mentre siano presenti valori più elevati degli indici di flogosi, in particolare la PCR ultrasensibile (hsPCR) [114].

Un recente lavoro condotto in pazienti con reumatismi infiammatori, (AR, SA ed AP) ha analizzato la presenza di fattori di rischio per aterosclerosi e di sindrome plurimetabolica. E' emerso come i pazienti con AP abbiano una frequenza maggiore di obesità, alterata tolleranza glucidica ed ipertrigliceridemia, rispetto alla popolazione generale, a differenza delle altre malattie. Non è emersa una correlazione con la durata di malattia, mentre l'utilizzo di anti TNF ha evidenziato una tendenza verso una minor prevalenza di sindrome plurimetabolica. Gli autori hanno ipotizzato che l'interessamento sia cutaneo che articolare nell'AP possa portare ad un aumento più importante di citochine pro-infiammatorie circolanti, che a sua volta contribuisce alla propensione ad una maggior insulino resistenza, obesità e dislipidemia rispetto ad SA ed AR [115]. Inoltre è stato dimostrato come alcune alterazioni comportamentali legate sia alla psoriasi che all'artrite, quali abitudini alimentari errate, depressione, consumo di alcool, stress ed inattività fisica possono predisporre all'obesità [116].

La relazione fra obesità e flogosi è sempre meglio conosciuta: nell'obesità viscerale gli adipociti ipertrofici sono resistenti agli effetti lipolitici dell'insulina, ne consegue un'aumentata produzione di acidi grassi non esterificati che può indurre una condizione di insulino-resistenza epatica e dei tessuti periferici che porta a sua volta ad iperglicemia, ridotta degradazione delle apolipoproteine e ad un aumento delle lipoproteine [117]. D'altra parte, il grasso addominale è una fonte di numerose adipochine, come TNF $\alpha$ , IL-6, adiponectina e PAI-1 [118], a loro volta queste molecole possono favorire l'insulino-resistenza e l'aterogenesi [119]. Il TNF- $\alpha$ , IL-1 ed IFN- $\gamma$  prodotti dalle cellule immunitarie attivate a livello delle placche aterosclerotiche inducono la produzione di IL-6 che a sua volta stimola la sintesi epatica di reattanti di fase acuta quali PCR, SAA e fibrinogeno, in un circolo vizioso che vede la flogosi stimolare la condizione di dismetabolismo e l'aterogenesi e queste favorire l'amplificarsi dell'infiammazione [61].

Numerosi Autori hanno ormai evidenziato come nell'AP vi sia un'aumentata frequenza di aterosclerosi subclinica, valutando la disfunzione endoteliale mediante l'IMT, che ha dimostrato di correlare con durata di malattia cutanea ed articolare, coinvolgimento assiale e con la presenza di numerosi fattori di rischio come età, pressione arteriosa, indici di flogosi e profilo lipidico [115, 120-123]. Anche nella nostra esperienza i pazienti affetti da AP hanno esibito la presenza di disfunzione endoteliale ed un incremento dell'IMT rispetto ad una popolazione di controllo sana, che ha correlato con età, BMI, colesterolo totale ed LDL e con alcuni parametri come età all'esordio dell'AP, durata di malattia ed attività della stessa, mentre non è stata riscontrata la presenza di correlazione con la PCR ed il fibrinogeno [124].

L'utilizzo di anti TNF ha modificato la terapia dei pazienti con artrite, compresi quelli con AP, alcuni lavori sono stati condotti per valutarne l'efficacia anche nel modificare il profilo di rischio cardiovascolare. Uno studio controllato in doppio cieco con onercept, recettore solubile del p55 del TNF $\alpha$  non introdotto in commercio, della durata di 12 settimane ha evidenziato come tale anti TNF porti ad una riduzione significativa della lipoproteina (Lp) (a) e dell'omocisteina ed un incremento delle Apo A-1, tutti concordi con una riduzione del rischio cardiovascolare. E' stato invece osservato un inaspettato incremento dei trigliceridi, che gli autori hanno interpretato come una "normalizzazione" dei valori rispetto al basale, dove i trigliceridi correlavano inversamente con i livelli di PCR.



[125]. Un altro studio controllato recente ha invece valutato l'aortic stiffness in persone con artropatie infiammatorie, compresa l'AP, prima e dopo l'inizio di terapia con anti TNF ha evidenziato un miglioramento dei parametri considerati solamente nel gruppo trattato [126]. Un recente lavoro non ancora pubblicato ha portato i risultati della valutazione dell'IMT in pazienti con AP dopo due anni di terapia con anti TNF: gli autori hanno osservato nel gruppo in trattamento una progressiva riduzione dell'IMT, non osservata nei controlli [127].

Tutti questi dati da un lato sembrano confermare un ruolo importante del TNF $\alpha$  in particolare e delle citochine pro-infiammatorie in generale nell'alterare una serie di parametri vascolari e metabolici coinvolti nell'aterosclerosi nell'ambito degli stati infiammatori, dall'altro aprono prospettive interessanti per nuove opzioni terapeutiche per limitare il processo aterosclerotico in cui l'infiammazione assume un ruolo sempre più importante.

Recentemente l'EULAR ha proposto una serie di raccomandazioni per limitare il rischio cardiovascolare nell'AR, SA ed AP: in esse viene ribadito fra l'altro come tali patologie pongano l'individuo ad un rischio più elevato e come il controllo dell'attività di malattia riduca di per sé tale rischio. Fra i suggerimenti proposti compaiono la limitazione per quanto possibile dell'uso di corticosteroidi e FANS, la cessazione del fumo e l'utilizzo preferenziale di statine, ACE inibitori e sartanici [128].

## **SCOPO DELLA TESI**

E' già stata evidenziata nell'AP, così come in altre malattie reumatiche infiammatorie, la presenza di accelerata aterosclerosi; poco invece si sa sull'impatto delle terapie "biologiche" sul modificare o meno tale processo.

Scopo di questo lavoro è stato analizzare nell'arco di 24 mesi di trattamento con farmaci anti TNF l'evoluzione dell'aterosclerosi subclinica misurata ecograficamente mediante valutazione dell'IMT e della funzione endoteliale valutata mediante FMD. Insieme a tali parametri è stata inoltre analizzata la risposta clinica dell'artrite, l'andamento degli indici di flogosi e del profilo lipidico.



## **MATERIALI E METODI**

### **Pazienti**

Sono stati inclusi 32 pazienti con diagnosi di AP secondo i criteri di CASPAR [39]. afferenti all'ambulatorio delle spondiloartriti sieronegative della Unità Operativa Complessa di Reumatologia dell'Azienda Ospedale Università di Padova.

In tali pazienti era stato previsto l'inizio di terapia con anti TNF vista la mancata risposta ai trattamenti con DMARDs tradizionali, in accordo con le linee guida nazionali [59].

Dei 32 pazienti, 21 sono stati trattati con etanercept, 6 con adalimumab e 5 con infliximab, nessuno ha modificato la terapia per inefficacia o effetti collaterali.

Per valutare la presenza di aterosclerosi subclinica i pazienti sono stati valutati mediante ultrasonografia carotidea prima di iniziare la terapia con anti TNF (t0, pre) e dopo circa 24 mesi (t4, post). Sono inoltre stati registrati alcuni parametri clinici sia inerenti la malattia articolare che alcuni fattori di rischio tradizionali per l'aterosclerosi sia all'inizio che alla del periodo di follow up. Valutazioni intermedie dell'attività di malattia articolare comprendenti VES e PCR sono state registrate a 6, 12 e 18 mesi (t1, t2, t3).

I pazienti sono stati inoltre divisi in normotesi ed ipertesi poiché l'IPA è un fattore confondente in grado di indurre di per se la progressione delle lesioni carotidiche e disfunzione endoteliale.

E' stato eseguito inoltre a 0 e 24 mesi prelievo biumorale per la valutazione di una serie di parametri inerenti sia la flogosi che il rischio aterosclerotico.

Nei pazienti affetti da AP sono stati considerati la durata della malattia articolare, la durata della psoriasi, la conta delle articolazioni tumefatte (AT), la conta delle articolazioni dolenti (AD), il Disease Activity Score a 28 articolazioni (DAS 28). Non è stata valutata l'entità della psoriasi mediante il PASI in quanto tutti i pazienti presentavano una psoriasi minima.

E' stato utilizzato il DAS28 utilizzando la PCR anziché la VES, in quanto appare più sensibile nel valutare l'attività di malattia ed è stato calcolato mediante la seguente 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 t 28 corrisponde alle articolazioni dolenti, sw a quelle tumefatte, CRP è la proteina C reattiva e GH è la valutazione complessiva dello stato di salute valutato mediante scala VAS [41].

Sono stati esclusi soggetti che presentavano insufficienza renale con livelli sierici di creatinina >1,3 mg/dL, pregressa malattia coronarica con storia clinica di angina pectoris o IMA o storia di accidenti cerebrovascolari, attacchi ischemici transitori o arteriopatia periferica.

Tra i fattori di rischio tradizionali per l'aterosclerosi sono stati considerati sia nei casi sia nei controlli: la presenza di IPA (valori pressori sistolici >140 mmHg e/o diastolici >90 mmHg e/o terapia anti-ipertensiva), DM (valori di glicemia al mattino a digiuno  $\geq 126$  mg/dL in almeno due determinazioni o uso di farmaci antidiabetici orali), ipercolesterolemia (colesterolo totale >200 mg/dL), l'indice di massa corporea (BMI), l'abitudine al fumo, la familiarità per patologie cardiovascolari nei familiari di primo grado.

E' stato inoltre registrato il consumo medio di corticosteroidi di altri farmaci che possano influenzare il controllo pressorio, quali la ciclosporina A.

## **Metodi**

### Valutazione ultrasonografica

Tutta la popolazione studiata è stata sottoposta ad esame ultrasonografico delle arterie carotidi presso l'ambulatorio di ecografia vascolare della Clinica Medica IV del Azienda Ospedale Università di Padova. I soggetti, a digiuno, non dovevano aver fumato né assunto caffè, coca-cola e thè nelle ventiquattro ore precedenti lo studio.

### *Valutazione dell'ispessimento medio-intimale (IMT)*

Per la scansione ultrasonografica delle carotidi è stato utilizzato un ecografo dotato di sonda lineare (7-10 MHz). Il valore di IMT è stato ottenuto dalla migliore immagine in scansione longitudinale e proiezione laterale dei seguenti segmenti (Fig. 1):

- ultimi 10 mm della carotide comune

- bulbo carotideo
- primi 10 mm della carotide interna distalmente alla biforcazione.

Nelle immagini ottenute sono stati misurati i seguenti parametri:

- IMT medio in ogni segmento arterioso (definito come la distanza tra l'interlinea lume-intima e media-avventizia)
- IMT massimo in ogni segmento arterioso
- diametri lume-lume e avventizia-avventizia in carotide comune.

I valori di IMT sono stati espressi come:

- IMT mean (media cumulativa degli IMT medi misurati in ciascun segmento dell'asse carotideo analizzato)
- M-MAX (media cumulativa di tutti i massimi IMT misurati in ciascun segmento arterioso dell'asse carotideo analizzato)

Per convenzione si considera limite normale per l'IMT un ispessimento <0,9 mm. I valori compresi tra 0,9 e 1,3 sono stati considerati indicativi di ispessimento intimale. La placca viene definita come un ispessimento focale dell'IMT di 0,5 mm in più all'IMT normale circostante o un incremento dell'IMT del 50% o un IMT superiore a 1,3 mm.

#### *Valutazione della dilatazione flusso-mediata (FMD)*

La valutazione della dilatazione endotelio-dipendente (FMD) è stata ottenuta mediante scansione longitudinale B-mode dell'arteria brachiale, circa 5-10 cm sopra la piega del gomito, usando un ecografo dotato di sonda lineare. La sonda era tenuta in posizione attraverso l'utilizzo di un braccio meccanico reggisonda con possibilità di un fine aggiustamento dell'immagine durante l'esame, utilizzando delle viti micrometriche. Per indurre l'ischemia il manicotto di uno sfigmomanometro è stato posizionato nell'avambraccio appena sotto il gomito. Dopo l'acquisizione del diametro basale dell'arteria, il manicotto è stato gonfiato mantenendo per 5 minuti una pressione di 250 mmHg e poi sgonfiato per indurre una iperemia reattiva post-ischemia (risposta all'aumentato shear-stress).

La dilatazione endotelio-indipendente è stata ottenuta attraverso la somministrazione di basse dosi (25 ug) di trinitrato di glicerina (GTN) sublinguale. L'FMD e la GNT sono state calcolate come l'incremento percentuale del diametro dell'arteria brachiale rispetto al valore basale

### Valutazione bioumorale

Sono stati considerati per la valutazione dell'attività di malattia la VES (mm/1<sup>h</sup>) e la PCR (mg/l), misurati al basale, a 6 mesi, 12 mesi, 18 mesi e 24 mesi.

Sono stati inoltre misurati i seguenti parametri metabolici glicemia (mmol/l), trigliceridi (mmol/l), colesterolo totale, LDL e HDL (mmol/l), misurati al basale e 24 mesi.

### Analisi statistica

Il confronto fra caratteristiche della popolazione normotesa ed ipertesa al basale è stato eseguito mediante test di Mann-Whitney. La variazione degli indici clinici e bioumorali di malattia nel tempo è stata analizzata mediante test ANOVA seguito da test post hoc di Dunnet. Il test di Wilcoxon è stato utilizzato per valutare le differenze tra i valori al basale e al controllo a 2 anni degli indici di aterosclerosi, dei livelli di lipidi plasmatici e della glicemia. L'analisi dei dati è stata effettuata mediante software GraphPad Prism® (vers. 5.0).

## **RISULTATI**

Caratteristiche basali della popolazione studiata

Le caratteristiche basali della popolazione studiata per quanto riguarda i dati demografici, antropometrici, clinici e bioumorali sono riportate in tabella 2 e 3. I pazienti sono stati suddivisi in normotesi ed ipertesi in base alla loro anamnesi per escludere l'influenza dell'ipertensione nel valutare l'aterosclerosi subclinica.

Ne emerge una popolazione di circa 50 anni, di prevalente il sesso maschile, con una malattia cutanea in media esordita prima rispetto a quella articolare (12 anni vs 10 anni) e la malattia articolare in fase di attività come evidenziato dal valore medio del DAS 28 (4,2). Sono riportati anche i valori basali di VES e PCR (circa 26 mm/1<sup>h</sup> e 11,2 mg/l). Tali indici non sono particolarmente elevati, ma bisogna considerare che non sono aumentati in un'ampia percentuale di pazienti con AP e quindi possono non riflettere l'entità della flogosi sistemica.

Nelle tabelle vengono inoltre presentati alcuni dati antropometrici: i valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD) espressi in mmHg, la frequenza cardiaca media (FC) in battiti al minuto, l'indice di massa corporea (body mass index, BMI), la percentuale di diabetici, ipercolesterolemici, fumatori e la presenza di familiarità per malattie cardiovascolari.

Dopo suddivisione in normotesi ed ipertesi, questi ultimi presentano un'età leggermente più elevata, un BMI tendenzialmente maggiore ( $p < 0,05$ ), una più lunga durata di malattia articolare e cutanea ( $p < 0,05$ ), una VES più elevata ( $p < 0,01$ ), una maggior familiarità per eventi cardiovascolari e storia di ipercolesterolemia.

Il dosaggio medio di prednisone-equivalenti nella popolazione al basale era inferiore a 5 mg/die, nessun paziente utilizzava Ciclosporina A, mentre quasi tutti utilizzavano FANS.



	<b>AP totali</b>	<b>AP normotesi</b>	<b>AP ipertesi</b>
<b>Numero</b>	32	13	19
<b>Età (mediana range)</b>	52 (44-56)	48,00 (43-55)	54,00 (46-61)
<b>F (%)</b>	5 (15,6)	2 (15,4)	3 (15,8)
<b>PAS (mmHg)</b>	133,7±17,4	126,6±9,7	138,7,6±20,2
<b>PAD (mmHg)</b>	83,2±8,4	79,5±7,1	85,0±9,5
<b>BMI</b>	26,5±2,8	25,1±2,6	27,2±2,8
<b>FC (batt/min)</b>	69,9±8,9	72,5±8,1	68,3±9,4
<b>DM (%)</b>	5 (15,6)	1 (7,7)	4 (26,3)
<b>Ipercolesterolemia (%)</b>	5 (15,6)	0 (0)	5 (26,3)
<b>Fumo (%)</b>	7 (53,8)	4 (52,6)	3 (43,8)
<b>Familiarità CV (%)</b>	29 (90,6)	10 (76,9)	19 (100)

Tabella 2: Caratteristiche demografiche della popolazione studiata. I dati sono espressi come media±deviazione standard se non altrimenti specificato.

	<b>AP totale</b>	<b>AP normotesi</b>	<b>AP ipertesi</b>
<b>Durata malattia articolare</b>	10,2±6,7	7,4±3,8	12,1±7,9
<b>Durata psoriasi</b>	12,1±10	7,7±7,8	15,7±10,4
<b>AT</b>	2,7±5,5	3,0±3,2	4,9±4,3
<b>AD</b>	8,1±5,5	6,3±4,6	9,3±5,8
<b>DAS 28</b>	4,1±0,6	4,2±0,7	4,1±0,6
<b>VES</b>	26,3±16,4	17,4±14,1	32,4±15,3
<b>PCR</b>	11,2±9,1	9,3±8,3	12,5±9,6

Tabella 3: Caratteristiche cliniche basali della popolazione studiata. I dati sono espressi come media±deviazione standard se non altrimenti specificato

#### Andamento degli indici clinici

In tabella 4 sono riportati gli indici clinici di valutazione dell'artrite registrati al basale, a 6, 12, 18 e 24 mesi dopo inizio della terapia con anti TNF.

Si può osservare una brillante risposta alla terapia sin dal controllo a 6 mesi; tutti i parametri considerati raggiungono un miglioramento significativo rispetto al valore basale.

In particolare è da sottolineare l'andamento del DAS28 pcr, che alla valutazione a 6 mesi raggiunge valori compatibili con una bassa attività di malattia (<3,2) e dal controllo a 18 mesi con una remissione (<2,6), indici quindi di una terapia efficace nello spegnere il processo flogistico articolare. Analogo andamento hanno

presentato la conta articolare per articolazioni tumefatte e dolenti. Rappresentazione grafica dei parametri considerati è riportata in Figura 1 e 2.

	t0	t1	t2	t3	t4	ANOVA
<b>AD</b>	8,10±5,56	2,72±3,04	1,94±2,31	1,54±1,98	2,09±2,32	p<0,001
<b>AT</b>	3,85±3,84	0,84±2,83	0,25±0,71	0,34±0,93	0,25±0,72	p<0,001
<b>DAS28 pcr</b>	4,16±0,66	3,02±0,68	2,70±0,65	2,45±0,47	2,30±0,82	p<0,001
<b>VES (mm/1^h)</b>	26,3±16,4	14,38±13,42	15,03±11,48	14,78±14,09	14,88±13,99	p<0,001
<b>PCR (mg/l)</b>	11,25±9,16	4,42±3,08	3,58±1,86	3,09±1,86	2,91±1,72	p<0,001

Tabella 4: Andamento degli indici clinici e biumorali inerenti l'AP nel tempo. I dati sono espressi come media±deviazione standard.

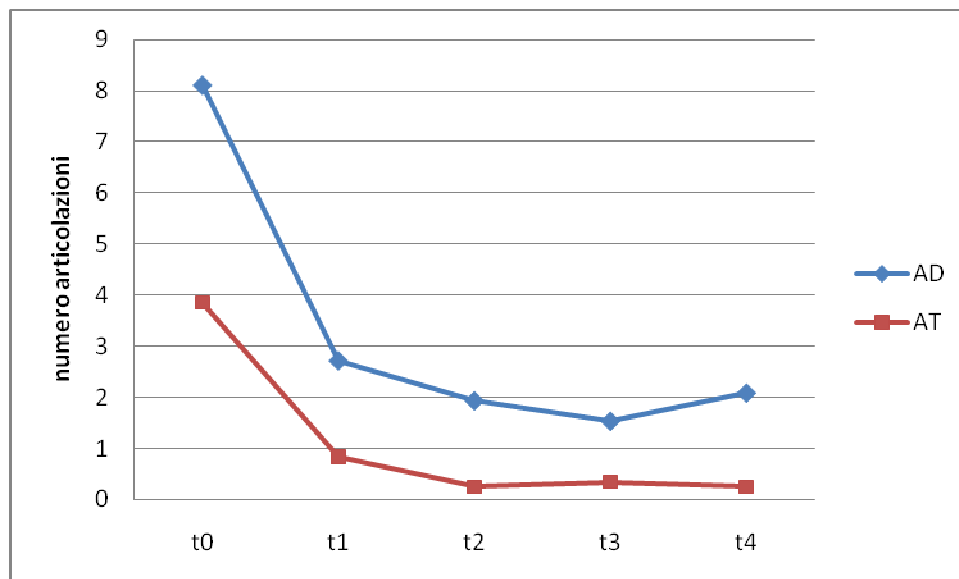


Figura 1: Conta delle articolazioni tumefatte (AT) e dolenti (AD) durante la terapia con anti TNF

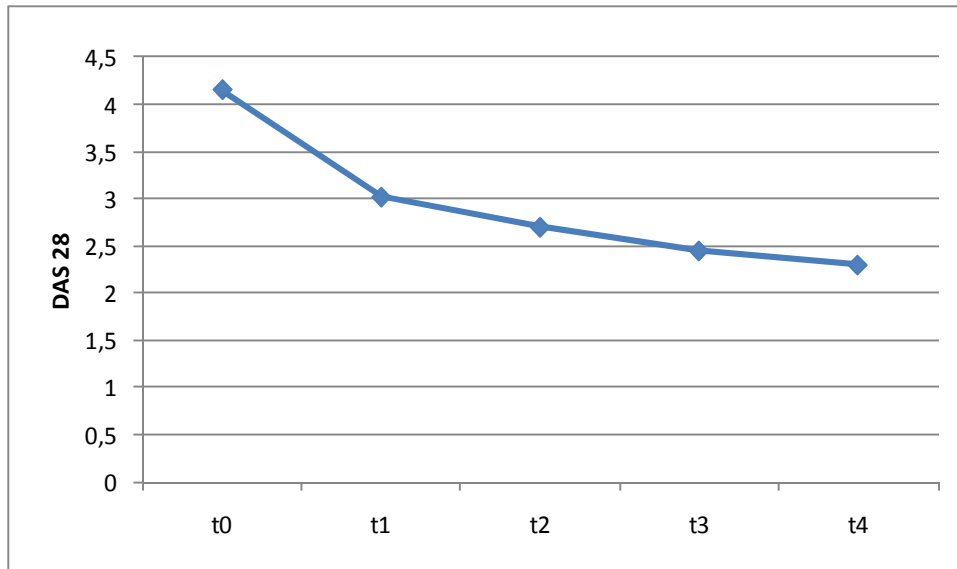


Figura 2: Andamento del DAS28 a 24 mesi in risposta alla terapia con anti TNF

#### Andamento degli indici bioumorali

Per quanto riguarda l'andamento degli indici di flogosi (VES e PCR), per entrambi si può osservare una riduzione significativa sin dal controllo a 6 mesi ( $p < 0,01$ ), che si è mantenuta per tutti i 24 mesi di osservazione. I dati riguardanti gli indici di flogosi sono presentati in tabella 4 e rappresentati in figura 3.

I parametri metabolici (sia glicemia, che trigliceridi che il colesterolo totale e le frazioni HDL e LDL) non hanno mostrato alterazioni significative anche dopo suddivisione in normotesi ed ipertesi. I risultati sono riportati più dettagliatamente in tabella 5.

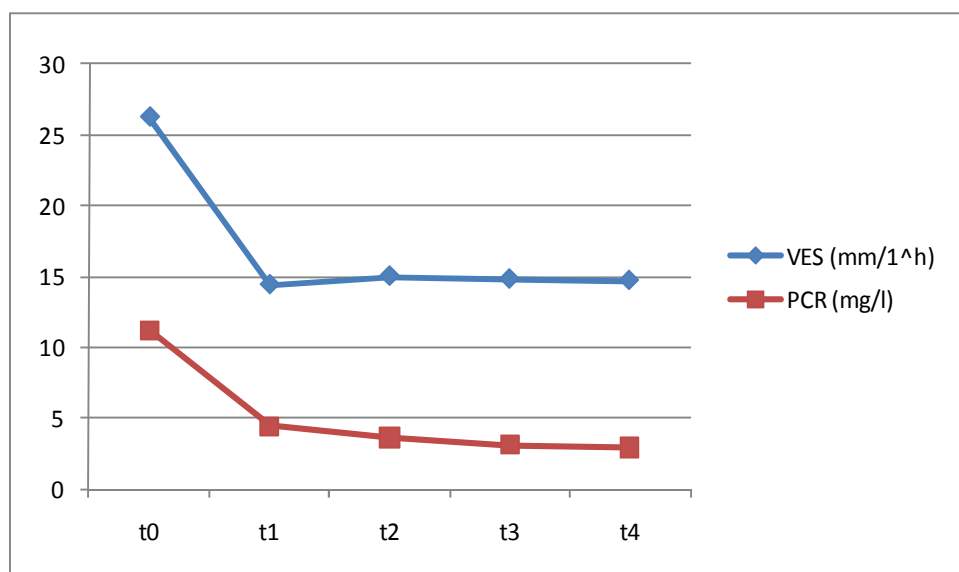


Figura 3: Andamento nel tempo degli indici di flogosi

	AP totale			AP normotesi			AP ipertesi		
	pre	post	p	pre	post	p	pre	post	p
<b>Glicemia</b>	5,20±0,94	5,20±0,90	ns	5,11±0,73	5,09±0,69	ns	5,27±1,10	5,30±1,05	ns
<b>TG</b>	1,51±0,85	1,49±0,89	ns	1,60±1,05	1,51±1,96	ns	1,43±0,68	1,51±0,89	ns
<b>CT</b>	5,45±1,11	5,44±1,09	ns	5,15±1,28	5,13±1,25	ns	5,68±0,95	5,70±0,92	ns
<b>LDL</b>	3,52±0,98	3,54±0,97	ns	3,24±1,12	3,30±1,11	ns	3,75±0,83	3,73±0,83	ns
<b>HDL</b>	1,29±0,32	1,26±0,41	ns	1,24±0,37	1,23±0,38	ns	1,33±0,29	1,28±0,44	ns

Tabella 5: Andamento dei parametri metabolici considerati. CT: colesterolo totale; TG: trigliceridi. Pre basale, post 24 mesi. I dati sono espressi come media±deviazione standard.

#### Andamento degli indici ultrasonografici

In tabella 6 sono riportati gli indici ultrasonografici al basale ed a 24 mesi sia nella popolazione globale con AP che dopo suddivisione in normotesi ed ipertesi.

Si può osservare come a 24 mesi nei 3 gruppi considerati si osservi un progressivo incremento dei valori sia di IMT mean che dell'M-MAX, che per il primo parametro raggiunge la significatività in tutte le popolazioni considerate ( $p < 0,05$  per i normotesi,  $p < 0,01$  per gli altri), per il secondo solamente nella popolazione totale e negli ipertesi ( $p < 0,01$ ).

Per quanto riguarda la dilatazione flusso mediata nell'arco di 2 anni non si osserva alcuna sostanziale modificazione né nella popolazione totale che dopo

suddivisione in ipertesi e normotesi. Andamento analogo ha avuto la dilatazione indotta da nitrati.

Rappresentazione grafica dell'andamento dell'IMT-mean, MMAX e FMD è riportata nelle figure 4, 5 e 6.

	AP totale			AP normotesi			AP ipertesi		
	pre	post	p	pre	post	p	pre	post	p
<b>IMT mean</b>	0,75±0,20	0,96±0,40	<0,01	0,72±0,21	0,90±0,42	<0,05	0,77±0,19	1,00±0,40	<0,01
<b>M-MAX</b>	0,91±0,25	1,09±0,44	<0,01	0,85±0,25	1,02±0,46	ns	0,95±0,25	1,15±0,44	<0,01
<b>FMD</b>	5,81±2,07	5,29±2,64	ns	5,50±1,97	5,74±1,94	ns	6,02±1,17	4,98±1,32	ns
<b>GTN</b>	7,76±2,96	7,84±3,08	ns	7,96±2,64	7,93±2,03	ns	7,62±3,22	7,77±3,69	ns

Tabella 6: andamento dei parametri ultrasonografici nel tempo. Pre basale, post 24 mesi. I dati sono espressi come media±deviazione standard

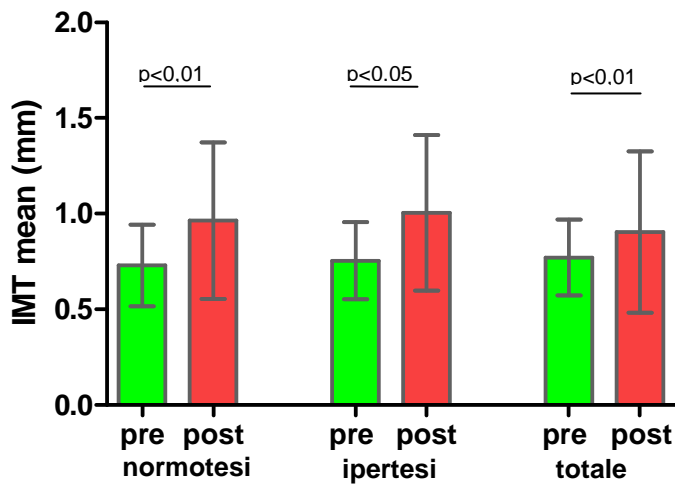


Figura 4: Andamento nel tempo dell'IMT-mean. Pre basale, post 24 mesi

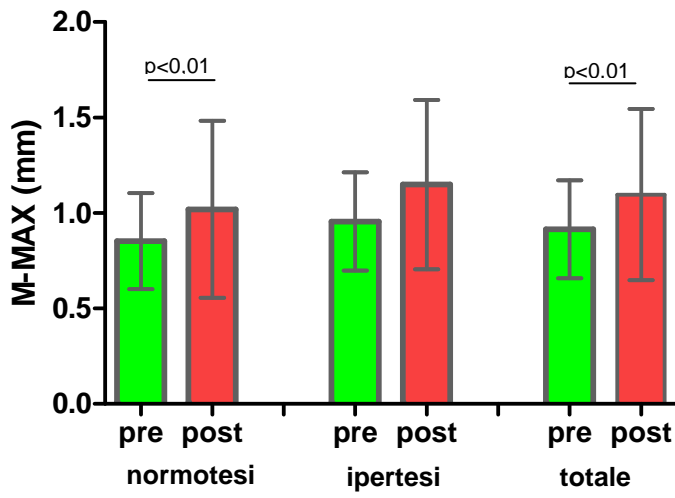


Figura 5: Andamento nel tempo dell'MMAX. Pre basale, post 24 mesi

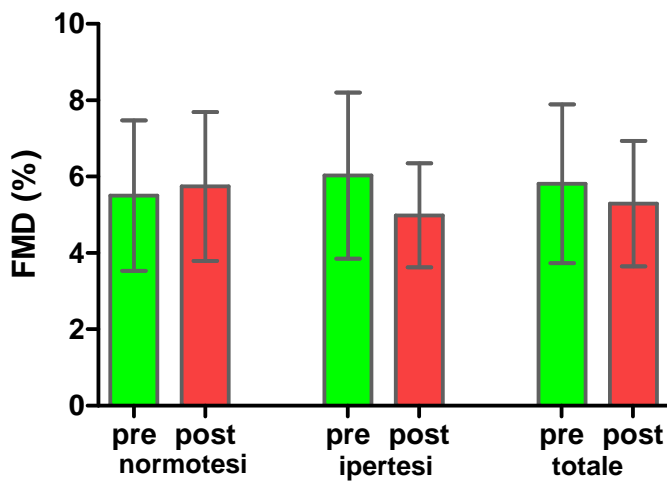


Figura 6: Andamento nel tempo della FMD. Pre basale, post 24 mesi



## **DISCUSSIONE**

In letteratura è riportato che nell'AP, come in altre malattie reumatiche infiammatorie, si osserva la presenza di un'aterosclerosi accelerata e attraverso la valutazione dell'IMT e della FMD è possibile di studiare bene tale alterazione [120-123]. Anche la nostra esperienza conferma questi dati [124].

Nel nostro lavoro, scopo di questa tesi, si è osservato in pazienti affetti da AP un modesto ma progressivo ispessimento medio-intimale ed un'invariata dilatazione flusso-mediata dopo 2 anni di terapia con farmaci anti TNF. Tutto questo a fronte di una brillante risposta clinica a tale trattamento, come evidenziato dall'andamento dei parametri clinici, del DAS 28 e dei parametri biumorali ed a nessuna sostanziale variazione del profilo lipidico.

Facendo un confronto con altre malattie reumatiche, è ormai chiaro come nell'AR si sia osservata una riduzione del rischio cardiovascolare dopo terapia con anti TNF. Un recente studio osservazionale multicentrico condotto negli Stati Uniti su oltre 10000 persone ha evidenziato un significativo decremento di eventi cardiovascolari durante trattamento con anti TNF mentre nessuna modificazione è stata osservata con il methotrexate o con altri DMARDs tradizionali; il rischio conferito dall'uso di corticosteroidi è risultato proporzionale alla dose cumulativa assunta nel tempo [129]. Viceversa una recente rassegna che ha analizzato i dati pubblicati sino ad ora in letteratura ha segnalato una complessiva riduzione di eventi cardiovascolari durante terapia con methotrexate, verosimilmente legata ad una riduzione della flogosi sistemica [130] ed in più è stato dimostrato come tale farmaco riduca l'incidenza di sindrome plurimetabolica nell'AR specie negli ultra-sessantenni [131].

Per quanto riguarda il ruolo degli anti TNF sul profilo lipidico, un lavoro del 2002 in pazienti con AR ed AP, ha evidenziato una significativa riduzione delle HDL ed un incremento dei trigliceridi, mentre nessuna significativa alterazione è stata riscontrata per colesterolo totale, LDL e Lp (a) [132]. Una recente metanalisi ha analizzato la risposta del profilo lipidico alla terapia con anti TNF ed è emerso come si osservi un prevalente incremento del livello lipidico complessivo, mentre è rimasto invariato l'indice aterogenico (colesterolo totale/HDL); gli Autori non hanno saputo trovare implicazioni cliniche di tali riscontri, date anche la disomogeneità delle unità di misura e l'incompletezza dei dati riportati [133].



Sempre maggiori dati vengono riportati sulla valutazione ultrasonografica e l'impatto delle terapie di fondo nell'AR. Il gruppo spagnolo di Gonzalez-Gay ha evidenziato un peggioramento della funzione endoteliale in pazienti con lunga storia di AR in terapia con methotrexate, in particolare se portatori dell'HLA-DRB1 [134].

Per quanto riguarda gli anti TNF, un lavoro di Boumpas et al in pazienti trattati con infliximab o adalimumab ha riportato a 18 mesi dall'inizio della terapia un significativo miglioramento della FMD, mentre nessuna variazione si è riscontrata per l'IMT, pur in presenza di una brillante risposta al trattamento dell'AR [135]. Analoga mancata modificazione dell'IMT è stata riportata in pazienti con AR early trattati con DMARDs o con anti TNF, mentre è stato riscontrato un aumento della riserva coronarica, altro indicatore di aterosclerosi subclinica [136]. Dati contrastanti riportano invece una brillante risposta dell'IMT a 2 anni di terapia con anti TNF, non osservata nel gruppo trattato con solo methotrexate [137] e risultati analoghi vengono confermati in pazienti con AR da Del Porto et al [138].

Già dai primi anni del 2000 era stato osservato un miglioramento della funzione endoteliale in AR trattata con anti TNF. Un lavoro, pubblicato nel 2002, ha dimostrato un miglioramento della FMD in pazienti in trattamento con infliximab per un breve periodo [139]. Analoghi riscontri sono stati riportati sempre dal gruppo di Gonzalez-Gay, anche se la risposta dell'FMD è risultata transitoria, con un rapido miglioramento di questa dopo l'infusione ed un ritorno ai valori precedenti alla terapia a distanza di 4 settimane [140]. Il meccanismo chiamato in causa per questa risposta sembra in parte essere collegato al fatto che il TNF $\alpha$  interferisce con l'attività della NO sintetasi (NOs) endoteliale, anche se verosimilmente tale spiegazione è troppo semplicistica e sono chiamati in causa processi ben più complessi. A livello endoteliale sono presenti due tipi di NOs, una costitutiva (eNOs) ed una inducibile (iNOs) espressa in risposta a citochine infiammatorie quali il TNF $\alpha$ , che produce quantitativi di NO estremamente elevati che hanno azione citotossica sulle cellule endoteliali. Inoltre polimorfismi del gene per iNOs sono associati a suscettibilità per l'AR [141]. Si è quindi ipotizzato che farmaci anti TNF possano avere un effetto benefico sulla funzione endoteliale; un recente articolo ha misurato la risposta della produzione sierica di NO dopo infusione di infliximab, riscontrando un suo importante calo di concentrazione nel breve periodo (120 minuti) [142].

Anche per quanto riguarda la psoriasi è ben nota la sua relazione con un'aumentata incidenza di malattie cardiovascolari [143]. Tuttavia molto spesso tali dati non sono semplici da interpretare perché le casistiche non escludono i pazienti con artrite e non viene valutata l'attività di malattia articolare. Il registro danese, dopo analisi di 34371 casi, evidenzia che vi è una maggior morbilità e mortalità cardiovascolare e che i principali fattori di rischio sono l'esordio di malattia in giovane età, una malattia cutanea molto estesa e la presenza di artrite [144]. Molti Autori tuttavia non considerano la psoriasi di per sé un fattore di rischio indipendente per cardiopatia ischemica, come affermato recentemente in uno studio multicentrico olandese [145].

Vi sono pochi dati che valutano l'impatto delle terapie tradizionali e anti TNF sull'aterosclerosi subclinica e sulla disfunzione endoteliale nella psoriasi. Uno studio monocentrico tedesco ha valutato gli effetti di una terapia sistemica (acido fumarico) sulla funzionalità endoteliale, misurata mediante pletismografia venosa. Insieme ad un miglioramento della malattia cutanea gli Autori hanno descritto una significativa risposta endoteliale a 24 settimane [146]. Un altro lavoro portoghese ha valutato pazienti con psoriasi a placche per 12 settimane, trattati o con terapia topica o con fototerapia (UVB a banda stretta) o con fototerapia (UVA) e psoraleni. Sono stati analizzati oltre alla risposta cutanea anche la PCR, il profilo lipidico comprese le HDL, le oxLDL, il rapporto oxLDL/LDL, la Lp(a). A 12 settimane i pazienti trattati con terapia topica non hanno mostrato modificazioni dei parametri analizzati, così come quelli con UVB, mentre in quelli con UVA si è verificata una riduzione solamente della Lp(a) [147]. Non vi sono dati in letteratura per quanto riguarda l'utilizzo degli anti TNF nella psoriasi ed il suo effetto sul rischio cardiovascolare ed in particolare sulla valutazione ultrasonografica.

Pochi sono i lavori sull'impatto delle terapie sul rischio cardiovascolare e l'aterosclerosi subclinica nell'AP sono scarsi. Uno studio ha analizzato il profilo lipidico in pazienti con artriti, compresa l'AP, trattati con infliximab ha evidenziato un modesto, ma significativo incremento delle HDL, che poteva avere un effetto favorevole nel ridurre il rischio cardiovascolare, mentre a 6 mesi gli altri parametri considerati non hanno mostrato modificazioni [148]. Invece il già citato lavoro del gruppo di Glasgow con l'utilizzo di onercept ha riportato una riduzione significativa della lipoproteina (Lp) (a) e dell'omocisteina ed un incremento delle

Apo A-1, tutti concordi con una riduzione del rischio cardiovascolare ed una “normalizzazione” dei livelli dei trigliceridi. [125]. E' stata recentemente proposta inoltre la prosecuzione a 2 anni del lavoro di Tam et al. sullo studio dell'IMT in pazienti con AP trattati con anti TNF. In esso la casistica è stata suddivisa in 3 gruppi: uno trattato con anti TNF per 24 mesi, uno trattato con anti TNF per soli 3 mesi e poi ha interrotto la terapia ed uno di pazienti con AP non trattati. Solamente nel primo gruppo si è osservata una riduzione sia dell'IMT-mean che dell M-MAX, mentre gli altri due gruppi sono rimasti invariati o leggermente peggiorati. Nessun riferimento viene fatto in questo studio all'andamento della malattia articolare, degli indici di flogosi, del profilo lipidico [127].

Nel nostro lavoro abbiamo osservato, dopo 24 mesi di trattamento con anti TNF, un progressivo aumento sia dell'IMT-mean che dell'M-MAX, anche se i valori sono rimasti al di sotto di quelli che sono essere considerati placca aterosclerotica, mentre la FMD non ha mostrato nessuna sostanziale variazione, anche dopo suddivisione in ipertesi e normotesi. Sia l'IMT-mean che l'M-MAX sono peggiorati in maniera maggiore negli ipertesi rispetto ai normotesi e questo sembra indicare che l'IPA favorisca l'evoluzione del processo aterosclerotico, ma che l'AP di per sé sia una condizione pro-aterogena importante. Tutto questo a fronte di una risposta soddisfacente sia dal punto di vista clinico che bioumorale con una riduzione sia della VES che della PCR, mentre il profilo lipidico è rimasto sostanzialmente invariato. Come già accennato pochi sono i lavori nell'AP che hanno valutato l'effetto di terapie biologiche sull'aterosclerosi subclinica. A nostro avviso solamente il lavoro a 2 anni di Tam et al può, seppur incompleto, fare da riferimento. Gli studi condotti sull'AR sono difficilmente confrontabili, sia per la diversa natura malattia considerata, sia per un notevole consumo medio di glucocorticoidi. Non si hanno dati confrontabili in pazienti con la sola psoriasi.

Non sappiamo dare una precisa motivazione di tale riscontro, verosimilmente i pazienti con AP mostrano una predisposizione all'aterosclerosi ed alla sindrome plurimetabolica maggiore rispetto ad altre artropatie infiammatorie [115]. Tuttavia nella nostra popolazione, anche eliminando l'influenza dell'IPA, si è osservata comunque una progressione dell'aterosclerosi subclinica. Probabilmente un ruolo può averlo anche la lunga durata di malattia sia cutanea che articolare (superiore a 10 anni), che può aver determinato l'instaurarsi di lesioni a progressione spontanea nonostante il ridursi dell'infiammazione. Invece non è verosimile il

ruolo di precedenti terapie in tali processi: il dosaggio di corticosteroidi, che hanno l'azione maggiormente lesiva, come dimostrato in malattie in cui vengono ampiamente utilizzati quali il LES, era minimo.

Vi è probabilmente la persistenza, pur in una malattia in buon controllo clinico, di un minimo processo flogistico che sostiene il processo di alterazione della parete vascolare, come già ipotizzato da Sattar et al. [107]. A sostenere tale processo vi sono probabilmente meccanismi flogistici che non vengono completamente inibiti dal blocco del TNF $\alpha$ . Inoltre, è verosimilmente presente un substrato genetico predisponente la progressione aterosclerotica. Futuri sviluppi di questo lavoro, già in corso, sono l'analisi più accurata di alcune molecole alla base dell'infiammazione locale e sistemica, quali il TNF $\alpha$ , l'IL-6, il RANKL; del profilo lipidico, con la valutazione dell'omocisteina, dell'apo-AI, apo-B, Lp(a). E' inoltre nostra intenzione studiare anche una coorte di pazienti con psoriasi, privi di artrite, confrontabile come caratteristiche con la popolazione già presa in esame.



## **CONCLUSIONI**

Nel nostro lavoro, condotto analizzando pazienti affetti da AP nell'arco di 24 mesi dopo trattamento con anti TNF, è emerso come vi sia una progressiva evoluzione dell'aterosclerosi ed un mancato miglioramento della funzionalità endoteliale valutata mediante FMD, il tutto a fronte di una brillante risposta clinica e bioumorale.

In letteratura dati contrastanti vi sono sull'effetto delle terapie biologiche nelle malattie reumatiche infiammatorie quali l'AR e pochissimi lavori hanno preso in considerazione tali aspetti nell'AP, per cui possiamo solamente ipotizzare i motivi di tali riscontri: forse la malattia di lunga durata determina processi degenerativi vascolari ad evoluzione ormai indipendente dall'entità della flogosi, oppure si mantiene un processo infiammatorio "latente", magari non mediato dal TNF $\alpha$ , ma da altre citochine pro-flogistiche. Verosimilmente i pazienti con AP sono maggiormente predisposti, anche in confronto ad altre malattie reumatiche infiammatorie, sia a condizioni di alterato metabolismo che ad un'accelerata aterogenesi ed alla base di questo vi è probabilmente anche una particolare predisposizione genetica.

Tutte queste ipotesi saranno oggetto di ulteriori studi, in parte già in corso.



## BIBLIOGRAFIA

1. Hahn BH, Grossman J, Chen W, et al. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia. *J Autoimmun* 2007;28:69-75
2. Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:99-106
3. Del Rincón I, Williams K, Stern MP, et al. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum* 2003;48:1833-40
4. Punzi L: Artrite Psoriasica. In: *Malattie Reumatiche*. Todesco S, Gambari PF, Punzi L. eds McGraw-Hill, Milano, 2007, pp 175-81
5. Fiocco U: Spondiloartriti sieronegative. In: *Malattie Reumatiche*. Todesco S, Gambari PF, Punzi L. eds McGraw-Hill, Milano, 2007, pp 170-75
6. Gladman DD: Clinical, radiological, and functional assessment in psoriatic arthritis: is it different from other inflammatory joint disease? *Ann Rheum Dis* 2006;65:22-4
7. Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK, et al. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1986;13:586–92
8. Punzi L, Pianon M, Bertazzolo N, et al. Clinical, laboratory and immunogenetic aspects of post-traumatic psoriatic arthritis: a study of 25 patients. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:277-81
9. Vasey FB, Deitz C, Fenske NA, Germain BF, Espinoza LR. Possible involvement of group A streptococci in the pathogenesis of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1982;9:719–22
10. Veale DJ, Ritchlin C, FitzGerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:26-9
11. Veale D, Yanni G, Rogers S, et al. Reduced synovial membrane macrophage numbers, ELAM-1 expression, and lining layer hyperplasia in psoriatic arthritis as compared with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993;36: 893–900
12. Laloux L, Voisin MC, Allain J, et al. et al. Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:316–21



- 13.Ritchlin C, Haas-Smith SA, Hicks D, et al. Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *J Rheumatol* 1998;25:1544–52
- 14.Singh F, Weinberg JM. Partial remission of psoriasis following rituximab therapy for non-Hodgkin lymphoma. *Cutis*. 2005;76:186-8
- 15.Cohen JD. Successful treatment of psoriatic arthritis with rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1647-8
- 16.Anandarajah AP, Ritchlin CT. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:338-43
- 17.Vis M, Haavardsholm EA, Haugeberg G, et al. Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and RANKL serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;70:120-7
- 18.Canete JD, Pablos JL, Sanmarti R, et al. Antiangiogenetic effects of anti-Tumor necrosis Factor- $\alpha$  therapy with infliximab in Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:1636-41
- 19.Drouart M, Saas P, Billot M, et al. High serum vascular endothelial growth factor correlates with disease activity of spondyloarthropathies. *Clin Exp Immunol* 2003;132:158-62
- 20.Sato K, Suematsu A, Okamoto K, et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med* 2006; 203: 2673–82
- 21.Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*. 2009 ;373:633-40
- 22.Moll JMN, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3:51-78
- 23.Olivieri I, Padula A, Scarano E, et al. Dactylitis or "sausage-shaped" digit. *J Rheumatol* 2007;34:1217-22
- 24.Olivieri I, Barozzi L, Favaro L, et al. Dactylitis in patients with seronegative spondylarthropathy. Assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 1996;39:1524-8
- 25.Helliwell PS, Porter G, Taylor WJ. Polyarticular psoriatic arthritis is more like oligoarticular psoriatic arthritis, than rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:113-7

26. Bogliolo L, Alpini C, Caporali R, et al. Antibodies to cyclic citrullinated peptides in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:511-5
27. Gladman DD, Shuckett R, Russel ML, et al. Psoriatic arthritis: clinical and laboratory analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987;62:127-41
28. Gladman DD, Helliwell P, Mease PJ, et al. Assessment of patients with psoriatic arthritis. A review of currently available measures. *Arthritis Rheum* 2004;50:24-35
29. Punzi L, Bertazzolo N, Pianon M, et al. The volume of synovial fluid effusion in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:535-6
30. Kane DJ, Saxne T, Doran JP, et al. A comparison of the ESR, CRP, serum amyloid A and cartilage oligomeric matrix protein in assessing inflammation and predicting radiological outcome in early psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:s178 (Abstract)
31. Pipitone N, Kingsley GH, Manzo A, et al. Current concepts and new developments in the treatment of psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2003;42:1138-48
32. Gladman DD, Farewell VT. Progression in psoriatic arthritis: role of time varying clinical indicators. *J Rheumatol* 1999;26:2409-13
33. Gladman DD, Farewell VT, Wong K, et al. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. *Arthritis Rheum* 1998;41:1103-10
34. Punzi L, Bertazzolo N, Pianon M, et al. Value of synovial fluid interleukin-1 beta determination in predicting the outcome of psoriatic monoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1996;55:642-4
35. Wassenberg S, Fischer-Kahle V, Herborn G, et al. A method to score radiographic change in psoriatic arthritis. *Z Rheumatol* 2001;60:156-66
36. Lubrano E, Marchesoni A, Olivieri I, et al.. Psoriatic arthritis spondylitis radiology index: a modified index for radiologic assessment of axial involvement in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2009; 36:1006-11
37. McQueen F, Lassere M, Østergaard M. Magnetic resonance imaging in psoriatic arthritis: a review of the literature. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:207-15

38. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-27
39. Taylor W, Gladman DD, Helliwell P, et al. CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2665-73
40. Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD, et al. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2005;64:49-54
41. Prevoo ML, van Gestel AM, van T Hof MA, 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
42. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:127-32
43. Talamonti M, Esposito M, Saraceno R, et al. Quality of life. In: Psoriasis. Chimenti S. eds SEE Editrice, Firenze, 2005, pp 125-6
44. Punzi L, Podswiadek M, Oliviero F, et al. Pathogenetic and clinical rationale for anti-TNF blocking in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev* 2007;6:524-8
45. Zangrilli A, Talamonti M, Saraceno R, et al. Clinical severity instruments. In: Psoriasis. Chimenti S. eds SEE Editrice, Firenze, 2005, pp 115-6
46. Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD, et al. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2005;64:49-54
47. Salaffi F, Stancati A. Scale di valutazione. In: Scale di valutazione e Malattie Reumatiche. Salaffi F, Stancati A. eds Mattioli, Parma, 2001, pp 3-45
48. Nash P, Clegg DO: Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 74-77
49. Anandarajah AP, Ritchlin CT. The diagnosis and treatment of early psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5:634-41
50. McHugh NJ. Traditional schemes for treatment of psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl.* 2009;83:49-51

51. Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, et al. Immunomodulatory Effects of Anti-Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Therapy on Synovium in Spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 186-95
52. Goedkoop AY, Kraan MC, Teunissen MBM, et al. Early effects of tumor necrosis factor  $\alpha$  blockade on skin and synovial tissue in patients with active psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 769-73
53. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum*. 2005;52:1227-36
54. Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, et al. IMPACT 2 Study Group. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2007 ;66:498-505
55. Gladman DD, Mease PJ, Cifaldi MA, et al. Adalimumab improves joint- and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: Patient-reported outcomes of the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis* 2006; 10: 1-6
56. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum*. 2007 ;56:476-88
57. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004 ;50:2264-72
58. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 ;68:1387-94
59. Salvarani C, Olivieri I, Pipitone N, et al. Recommendations of the Italian Society for Rheumatology for the use of biologic (TNF- $\alpha$  blocking) agents in the treatment of psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 ;24:70-8
60. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26

61. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-9541
62. Shoenfeld Y, Sherer Y, Harats D. Atherosclerosis as an infectious, inflammatory and autoimmune disease. *Trends Immunol* 2001;22:293–5
63. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109(Suppl 1): III 27-32
64. Collins RG, Velji R, Guevara NV, et al. P-selectin or intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 deficiency substantially protects against atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Exp Med* 2000;191:189-94
65. Reiss AB, Glass AD. Atherosclerosis: immune and inflammatory aspects. *J Invest Med* 2006;54:123-31
66. Tiwari RL, Singh V, Barthwal MK. Macrophages: an elusive yet emerging therapeutic target of atherosclerosis. *Med Res Rev* 2008;28:483-544
67. Doran AC, Meller N, McNamara CA. Role of smooth muscle cells in the initiation and early progression of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:812-9
68. Langer HF, Gawaz M. Platelet-vessel wall interactions in atherosclerotic disease. *Thromb Haemost* 2008;99:480-6
69. Henrichot E, Juge-Aubry CE, Pernin A, et al. Production of chemokines by perivascular adipose tissue: a role in the pathogenesis of atherosclerosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2594-9
70. Ferencík M, Stvrtinová V, Hulín I. Defects in regulation of local immune responses resulting in atherosclerosis. *Clin Dev Immunol* 2005;12:225–34
71. Liuzzo G, Kopecky SL, Frye RL, et al. Perturbation of the T-cells repertoire in patients with unstable angina. *Circulation* 1999;100:2135–9
72. Warrington KJ, Vallejo AN, Weyand CM, et al. CD28 loss in senescent CD4+T cells: reversal by interleukin-12 stimulation. *Blood* 2003;101:3543–9

- 73.Matsuura E, Kobayashi K, Inoue K, et al. Oxidized LDL/beta2-glycoprotein I complexes: new aspects in atherosclerosis. *Lupus* 2005;14:736–41
- 74.Lopes-Virella MF. The uptake of LDL-IC by human macrophages: predominant involvement of the FcγRI receptor. *Atherosclerosis* 1997;135:161–70
- 75.Hasunuma Y. Involvement of beta 2-glycoprotein I and anticardiolipin antibodies in oxidatively modified low-density lipoprotein uptake by macrophages. *Clin Exp Immunol* 1997;107:569–73
- 76.Xu Q. The role of heat shock proteins in protection and pathophysiology of the arterial wall. *Mol. Med. Today* 1996;2:372–9
- 77.SoRelle R. Blood containing high levels of antibodies to heat shock protein 65 (hsp65) were found to be an increased risk of subsequent cardiovascular events. *Circulation* 2002;106:9052–8
- 78.Xu Q. Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with carotid atherosclerosis: clinical significance determined in a follow-up study. *Circulation* 1999;100:1169–74
- 79.Xu Q. Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with carotid atherosclerosis. *Lancet* 1993;341:255–9
- 80.Rosenau BJ, Costenbader KH, Schur PH. C-reactive protein, anti-C-reactive protein antibodies and clinical atherosclerosis. *Vasc Med* 2008;13:25–8
- 81.Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesion of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1386–9261
- 82.Savchenko AS, Imamura M, Ohashi R, et al. Expression of pentraxin 3 (PTX3) in human atherosclerotic lesions. *J Pathol* 2008;215:48–55
- 83.Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. Clinical relevance of C-reactive protein during follow-up of patients with acute coronary syndromes in the Aggrastat-to-Zocol Trial. *Circulation* 2006;114:281–8
- 84.Koenig W. Serum amyloid P component and cardiovascular disease. Is there a sensible link? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:698–700

85. Peri G, Inrona M, Corradi D, et al. PTX3, a prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans. *Circulation* 2000;102:636–41
86. Latini R, Maggioni AP, Peri G, et al. Lipis Assessment Trial Italian Network (LATIN) Investigators. Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;110:2349–54
87. Sjowall C, Bengtsson AA, Sturfel G, et al. Serum levels of autoantibodies against monomeric C-reactive protein are correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2004;6:R87–94
88. Zandman-Goddard G, Blank M, Langevitz P, et al. Anti-serum amyloid P (SAP) antibodies in SLE patients correlate with the disease activity. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1698–702
89. Bassi N, Ghirardello A, Zampieri S, et al. Anti-PTX3: are they real? *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(Suppl 48):S–89
90. Bassi N, Zampieri S, Ghirardello A, et al. Pentraxins, anti-pentraxin antibodies, and atherosclerosis. *Clin Rev Allerg Immunol* 2009;37:36-43
91. Frauchiger B, Schmid P, Roedel C, et al. Comparison of carotid arterial resistive indices with intima-media thickness as sonographic markers of atherosclerosis. *Stroke* 2001;32:836-41
92. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-406
93. Sutton-Tyrrell K, Wolfson SK, Thomson T, et al. Measurement of variability in duplex-scan assessment of carotid artery. *Stroke* 1992;23:215-20
94. Carotti M, Salaffi F, Mangiacotti M, et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: the role of high-resolution B mode ultrasound in the measurement of the arterial intima-media thickness. *Reumatismo* 2007;59:38-49
95. Young W, Gofman JW, Tandy R, et al. The quantification of atherosclerosis III. The extent of correlates of degrees of atherosclerosis within and between the coronary and cerebral vascular beds. *Am J Cardiol* 1960;6:300-8

96. Kumeda Y, Inaba M, Goto H, et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;6:1489-97
97. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal R, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999;340:14-22
98. De Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004;109(23 Suppl 1): III 33-88
99. Dzau VJ. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease. A unifying hypothesis. *Hypertension* 2001;37:1047-52
100. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Endothelial dysfunction in Hypertension. *J Nephrol* 2000;13:205-10
101. Lerman A, Zeiher M. Endothelial function, cardiac events. *Circulation* 2005;111:363-8
102. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertension* 2005;23:233-46
103. Wong K, Gladman DD, Husted J, et al. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum.* 1997 ;40:1868-72
104. Hansson GK, Jonasson L. The discovery of cellular immunity in the atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:1714-7
105. Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV, et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2006;33:2167-72
106. Gladman DD. Mortality in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2008 ;26 Suppl 51:S62-5
107. Sattar N, McCarey DW, Capell H, et al. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003 16;108:2957-63



108. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, et al. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes*. 2002;51:3391-9
109. Lazarevic MB, Vitic J, Mladenovic V, et al. Dyslipoproteinemia in the course of active rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 22: 172-8
110. Jones SM, Harris CPD, Lloyd J, et al. Lipoproteins and their subfractions in psoriatic arthritis: identification of an atherogenic profile with active joint disease. *Ann Rheum Dis* 2000;59:904-9
111. Oliviero F, Sfriso P, Baldo G, et al. Apolipoprotein A-I and cholesterol in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 87-90
112. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-52
113. Gisondi P, Girolomoni G. Psoriasis and atherothrombotic diseases: disease-specific and non-disease-specific risk factors. *Semin Thromb Hemost*. 2009 ;35:313-24
114. Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls--the role of inflammation. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 ;47:718-23
115. Mok CC, Ko GTC, Ho LY, et al. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010. [Epub ahead of print]
116. Gisondi P, Tessari G, Conti A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2007;157:68-73
117. Mittelman SD, Van Citters GW, Kirkman EL, et al. Extreme insulin resistance of the central adipose depot in vivo. *Diabetes*. 2002;51:755-61
118. Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. *Expert Rev Clin Immunol*. 2007;3:39-46

119. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112:1796-808
120. Tam LS, Shang Q, Li EK et al. Subclinical carotid atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008 59: 1322-31
121. Kimhi O, Caspi D, Bornstein NM, Maharshak, et al. Prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2007; 36:203-9
122. Eder L, Zisman D, Barzilai M, et al. Subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis: a case control study. *J Rheumatol* 2008 35: 877-82
123. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J,, Miranda-Fillooy JA, et al. Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum* 2007, 57: 287-93
124. Contessa C, Ramonda R, Lo Nigro A, et al. [Subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis: a case-control study. Preliminary data.]. *Reumatismo.* 2009;298-305
125. Sattar N, Crompton P, Cherry L, et al. Effects of tumor necrosis factor blockade on cardiovascular risk factors in psoriatic arthritis: a double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2007 ;56:831-9
126. Angel K, Provan SA, Gulseth HLet al. Tumor necrosis factor-alpha antagonists improve aortic stiffness in patients with inflammatory arthropathies: a controlled study. *Hypertension.* 2010; 55:333-8
127. Tam LS, Li EK, Shang Q et al. Tumour necrosis factor alpha blockade is associated with sustained regression of carotid intima-media thickness for patients with active psoriatic arthritis: a 2-year pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jul 20. [Epub ahead of print]
128. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:325-31
129. Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR,. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of

cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Nov 24 [Epub ahead print]

130. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford).* 2010 ;49:295-307
131. Toms TE, Panoulas VF, John H, et al. Methotrexate therapy associates with reduced prevalence of the metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients over the age of 60- more than just an anti-inflammatory effect? A cross sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R110
132. Cauza E, Cauza K, Hanusch-Enserer U, et al. Intravenous anti TNF-alpha antibody therapy leads to elevated triglyceride and reduced HDL-cholesterol levels in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis. *Wien Klin Wochenschr.* 2002;114:1004-7
133. Schimmel EK, Yazici Y. Increased lipid levels but unchanged atherogenic index in rheumatoid arthritis patients treated with biologic disease modifying antirheumatic drugs: published experience. *Clin Exp Rheumatol.* 2009 ;27:446-51
134. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, et al. HLA-DRB1 status affects endothelial function in treated patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 2003;114:647-52
135. Sidiropoulos PI, Siakka P, Pagonidis K, et al. Sustained improvement of vascular endothelial function during anti-TNFalpha treatment in rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol.* 2009;38:6-10
136. Turiel M, Tomasoni L, Sitia S, et al. Effects of long-term disease-modifying antirheumatic drugs on endothelial function in patients with early rheumatoid arthritis. *Cardiovasc Ther.* 2010 ;28:e53-64
137. Ferrante A, Giardina AR, Ciccia F, Parrine, et al. Long-term anti-tumour necrosis factor therapy reverses the progression of carotid intima-media thickness in female patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2009. [Epub ahead of print]
138. Del Porto F, Laganà B, Lai S, et al. Response to anti-tumour necrosis factor alpha blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:1111-5

139. Hürlimann D, Forster A, Noll G, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2002;106:2184-7
140. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, et al. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor alpha antibody. *Arthritis Rheum*. 2004;51:447-50
141. Gonzalez-Gay MA, Llorca J, Sanchez E, et al. Inducible but not endothelial nitric oxide synthase polymorphism is associated with susceptibility to rheumatoid arthritis in northwest Spain. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 ;43:1182-5
142. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Unzueta MT, Berja A, et al. Short-term effect of anti-TNF-alpha therapy on nitric oxide production in patients with severe rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 ;27:452-8
143. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 2006 ;296:1735-41
144. Ahlehoff O, Gislason GH, Charlot M, et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med*. 2010; 10.1111:1365-2796
145. Wakkee M, Herings RM, Nijsten T. Psoriasis may not be an independent risk factor for acute ischemic heart disease hospitalizations: results of a large population-based Dutch cohort. *J Invest Dermatol*. 2010 ;130:962-7
146. Boehncke S, Fichtlscherer S, Salgo R, et al. Systemic therapy of plaque-type psoriasis ameliorates endothelial cell function: results of a prospective longitudinal pilot trial. *Arch Dermatol Res*. 2010. [Epub ahead of print]
147. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, et al. Psoriasis therapy and cardiovascular risk factors: a 12-week follow-up study. *Am J Clin Dermatol*. 2010 1;11:423-32
148. Spanakis E, Sidiropoulos P, Papadakis J, et al. Modest but sustained increase of serum high density lipoprotein cholesterol levels in patients with inflammatory arthritides treated with infliximab. *J Rheumatol*. 2006 ;33:2440-6