

LAVORO ORIGINALE

Aterosclerosi nell'artrite reumatoide: ruolo dell'ecografia ad alta risoluzione nella valutazione dello spessore arterioso medio-intimale*

Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: the role of high-resolution B mode ultrasound in the measurement of the arterial intima-media thickness

M. Carotti¹, F. Salaffi², M. Mangiacotti¹, A. Cerioni², G.M. Giuseppetti¹, W. Grassi²

¹Istituto di Radiologia, ²Cattedra di Reumatologia; Università Politecnica delle Marche

SUMMARY

Background: Patients with rheumatoid arthritis (RA) have a reduced life expectancy and high cardiovascular morbidity and mortality as compared to the general population. A number of possible factors for the atherogenesis in this disease have been described, such as homocysteine, altered serum levels of selected lipoproteins and treatment. Recent findings indicate that the systemic inflammation may contribute to the development of atherosclerosis and confer an additional risk for cardiovascular death among patients with RA. The aim of our study was to evaluate the ability of high resolution B-mode ultrasound and color Doppler to assess the existence of subclinical atherosclerosis in RA patients, measuring the intima-media thickness (IMT) and resistance index of the common carotid arteries.

Methods: Carotid IMT and carotid plaque were measured using high-resolution B-mode ultrasound in 40 patients with RA and 40 age- and sex-matched healthy persons. We used color Doppler ultrasound to assess vascular damage of the common carotid arteries and the resistance index (RI) was determined by analysis of the spectral waveforms. Serum total cholesterol, trygliceridies, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, rheumatoid factor, body mass index (BMI), visual analogue scale (VAS) were determined in patients and controls. C-reactive protein (CRP) and the DAS28 were used to measure systemic inflammation.

Results: Common carotid IMT were significantly higher ($p=0.0009$) in RA patients (0.83 ± 0.23) compared with controls (0.66 ± 0.22). In RA patients common carotid IMT was significantly correlated with serum total cholesterol ($p=0.0008$), low-density lipoprotein cholesterol ($p=0.006$), trygliceridies ($p=0.042$), age ($p=0.031$) and disease duration ($p=0.019$). No significant correlation was found with clinical and laboratory parameters reflecting disease activity. The prevalence of plaques was higher in RA patients compared with controls (25% vs 12.5%). There was no significant difference in color Doppler findings, and in particular in RI, between patients and controls.

Conclusions: Our results confirm an accelerated atherosclerosis, as shown by increased common carotid IMT, in patients with RA compared with controls and it is related mainly to lipid levels. High-resolution B-mode ultrasound may be considered a promising, sensitive and non invasive tool for assessing the existence of subclinical atherosclerosis in RA patients.

Reumatismo, 2007; 59(1):38-49

INTRODUZIONE

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria sistemica, caratterizzata da un processo di sinovite cronica prevalentemente a

carico delle piccole e delle grandi articolazioni diartrodali, ad impronta distruttiva, spesso associata con la positività del fattore reumatoide. La prevalenza dell'AR è nell'ordine dello 0,5% (1, 2), con netta predilezione per il sesso femminile (rapporto uomini/donne di 1:3) in età fertile. L'AR presenta un'espressività clinica polimorfa, in rapporto alla topografia, al grado di evoluzione dell'impegno articolare ed alla possibile presenza di manifestazioni extraarticolari. Tra queste, il coinvolgimento dell'apparato cardiovascolare, ed in particolare la cardiopatia ischemica (CI), rappresenta, per la severità prognostica, una

*Lavoro premiato al XLII Congresso SIR, Verona 2005

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Fausto Salaffi

Clinica Reumatologica - Università degli Studi di Ancona

Ospedale A. Murri

Via dei Colli 52, 60035 Jesi (AN)

E-mail: fsalaff@tin.it

delle più frequenti cause di morte (3, 4), essendo da sola responsabile del 30-50% dei decessi, con un rischio triplicato nei pazienti con AR rispetto alla popolazione generale (3, 4). Numerosi studi hanno riportato, nell'AR, significative riduzioni della sopravvivenza mediana, con valori compresi fra 5 e 17 anni, con un rapporto standardizzato di mortalità aumentato fino a valori pari a 5,25 (5, 6). In particolare, è stato documentato (7, 8) un maggiore tasso di mortalità per malattie cardiovascolari, in pazienti con AR erosiva, di lunga durata, sieropositivi per il fattore reumatoide IgM, con elevata attività di malattia e marcata compromissione funzionale e con associate manifestazioni extra-articolari, quali i noduli reumatoidi e la vasculite. Si ritiene, pertanto, che nell'AR, oltre ai classici fattori di rischio di cardiopatia ischemica (età e sesso maschile, elevati livelli di colesterolo LDL, ridotto colesterolo HDL, fumo, ipertensione, diabete ecc.), rilevati nella popolazione generale, esistano alcuni fattori di rischio "AR-specifici" (iper-omocisteinemia, ridotta attività fisica, fenomeni vasculitici, effetti iatrogeni dei farmaci utilizzati nel trattamento dell'AR e fenomeni legati al processo immunoflogistico), che giocherebbero un ruolo di rilievo nella aterogenesi precoce e nella trombosi vascolare, a supporto dell'ipotesi multifattoriale della CI nell'AR (9).

Sempre maggiori evidenze suggeriscono, infatti, che il processo infiammatorio svolga un ruolo fondamentale nel danno endoteliale e nell'aterogenesi precoce osservata nei pazienti con AR. Questi dati sono supportati dalla stretta correlazione osservata fra la malattia aterosclerotica e le proteine della fase acuta e dall'importante ruolo svolto dalle citochine pro-infiammatorie, quali il tumor necrosis factor alfa (TNF-alfa) e l'IL-6, nella patogenesi del processo aterosclerotico (10-13). Data la difficoltà di esplorazione del sistema coronarico in vivo, e considerate le ben note correlazioni tra l'aterosclerosi coronarica e carotidea, lo studio dell'albero vascolare carotideo appare l'ideale per la valutazione non invasiva del processo aterosclerotico a carico del sistema arterioso. L'ecografia bidimensionale ad alta risoluzione spaziale rappresenta, in questo senso, la metodica d'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 eventua-

li stenosi, nonché di valutare l'integrità del circolo distale al sito di campionamento. Tra i parametri ecografici morfologici di aterogenesi precoce, lo spessore medio-intimale (IMT, intima-media thickness) dell'arteria carotide comune (ACC) e dell'arteria carotide interna (ACI), non solo riflette le alterazioni parietali locali, ma costituisce un segno di aterosclerosi generalizzata (14-16). Analogamente, il processo aterosclerotico generalizzato è risultato correlato con il grado di distensibilità parietale, con lo spessore parietale totale e con gli indici flussimetrici, in particolare con l'indice di resistenza (IR) (14).

L'IMT corrisponde allo spessore dell'intima e della media, i quali sono formati da endotelio, tessuto connettivo e fibre muscolari. Esso costituisce la sede di deposito dei lipidi circolanti ed il sito di formazione e di sviluppo delle placche ateromasiche (15, 16). L'ecografia bidimensionale ad alta risoluzione spaziale consente una valutazione precisa ed affidabile dell'IMT, rappresentando il marker di aterosclerosi precoce maggiormente studiato (17-19). L'IR riflette, invece, il processo aterosclerotico in modo indiretto ed il suo incremento sarebbe espressione di un aumento delle resistenze vascolari a valle.

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'utilità dell'ecografia bidimensionale ad alta risoluzione spaziale e del color-Doppler, nello studio dei parametri di aterogenesi precoce generalizzata, quali l'IMT e l'IR delle ACC, in pazienti affetti da AR rispetto ad un gruppo di pazienti sani di controllo.

MATERIALI E METODI

Pazienti

Sono stati consecutivamente reclutati 40 soggetti affetti da AR, afferenti alla Clinica Reumatologica dell'Università Politecnica delle Marche (27 donne e 13 uomini), di età media pari ad anni $59,9 \pm 11,9$ (range 34-82 anni), con durata di malattia pari a $10,5 \pm 6,6$ anni (range 1-17 anni), e 40 soggetti sani di controllo (25 donne e 15 uomini), di età media pari ad anni $54,2 \pm 12,3$ (range 36-80 anni), comparabili per caratteristiche socio-demografiche, ed in particolare per abitudine tabagica, livelli di attività fisica, consumo abituale di alcolici ed indice di massa corporea (BMI, body mass index). Tra i soggetti con AR, 11 pazienti erano concomitantemente affetti da patologie metaboliche, 16 da patologie cardiovascolari, 4 da patologie en-

docrine, 6 da osteoporosi, 8 da patologie oculari. Tra i controlli sani le più frequenti comorbidità erano: artrosi (19 pazienti), patologie cardiovascolari (13 pazienti), dislipidemia (7 pazienti), distiroidismo (5 pazienti), sindrome ansioso-depressiva (7 pazienti), patologie gastro-intestinali (3 pazienti), broncopneumopatia cronica ostruttiva (1 paziente), nefrolitiasi (1 paziente). Dei 40 pazienti con AR, 25 erano in monoterapia con DMARDs (12 con adalimumab, 7 con methotrexate, 3 con sulfasalazina, 3 con idrossiclorochina), 15 con l'associazione di due DMARDs.

Parametri di valutazione dell'attività di malattia

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica per il rilievo dei principali indicatori di attività di malattia, costituenti l'indice composito Disease Activity Score 28 (DAS28). Tale indice è costituito dai seguenti parametri: numero di articolazioni dolenti (basato sulla valutazione di 28 articolazioni - DOL28); numero di articolazioni tumefatte (basato sulla valutazione di 28 articolazioni - TUM28); velocità di eritrosedimentazione (VES mm/1^a h) e autovalutazione dello stato globale di salute - VAS globale (mediante scala visiva analogica da 0 a 100).

Per il calcolo del DAS28 è stata utilizzata la seguente formula:

$$DAS28=0,56\sqrt{(DOL28)}+0,28\sqrt{(TUM28)}+0,70\ln(VES)+0,014(VAS\ globale)$$

Sono stati, inoltre, valutati, fra i parametri clinici, anche l'intensità del dolore, riferito nell'ultima settimana, mediante l'utilizzo di una scala numerica (scala analogica visiva -VAS) (0=dolore assente; 100=dolore insopportabile) e fra quelli sierologici la concentrazione sierica della proteina C reattiva (PCR mg/dl) ed il titolo del fattore reumatoide IgM (metodo nefelometrico). In tutti i pazienti e nei controlli sono stati, infine, valutati il profilo lipidico (colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL, trigliceridi) e il BMI.

Ecografia bidimensionale ad alta risoluzione spaziale e color-Doppler

Tutti i pazienti e i controlli sono stati sottoposti, presso la Sezione di Ecografia dell'Istituto di Radiologia Clinica dell'Università Politecnica delle Marche, ad esame ecografico bidimensionale ad alta risoluzione spaziale dei vasi carotidei nel loro tratto extracranico cervicale mediante apparecchio Technos (ESAOTE-BIOMEDICA). L'esame è sta-

to completato con valutazione colorimetrica e flussimetrica mediante color-Doppler pulsato ed esteso allo studio dell'arteria vertebrale nel suo decorso intertrasversario.

La valutazione morfologica bidimensionale è stata condotta con sonda ecografica a morfologia lineare, frequenza del trasduttore pari a 12,5 MHz e modulo "small parts", mentre per il completamento color-Doppler la stessa sonda è stata utilizzata con frequenza pari a 10 MHz e con modulo "vascolare superficiale". Ciascun esame è stato condotto con il paziente in posizione supina, dopo 10 minuti di riposo dall'ingresso in sala ecografica, con il capo iperesteso e lievemente ruotato dal lato opposto a quello di indagine. È stata dapprima effettuata una valutazione ecografica bidimensionale dell'ACC, dell'ACI e dell'arteria carotide esterna (ACE), queste ultime studiate in tutto il loro tratto esplorabile. Ciascuna arteria è stata studiata secondo scansioni assiali e longitudinali, queste ultime condotte secondo i piani anteriore, laterale e posteriore. È stato quindi misurato l'IMT della parete posteriore dell'ACC nel suo tratto distale, situato 2 cm prossimalmente alla biforcazione della stessa, su immagini fisse longitudinali del vaso. Sono state effettuate 3 misurazioni adiacenti dell'IMT, nell'ambito di un tratto di parete esteso longitudinalmente per 2 cm e libero da placche, ed è stato, quindi, ottenuto un valore medio. Ciascuna misurazione è stata eseguita manualmente mediante il "caliper" elettronico dell'ecografo ed il valore dell'IMT espresso in millimetri.

Per ottenere una maggiore affidabilità della misurazione, abbiamo considerato l'IMT a livello della parete posteriore dell'ACC, per una più favorevole "finestra acustica" e perchè la relativa immagine è gravata da artefatti di minore entità rispetto alla parete anteriore. Come, indicato in letteratura, abbiamo considerato solo l'IMT dell'ACC, in quanto la valutazione di questo parametro ecografico a livello delle ACI e ACE è gravata da maggiori difficoltà nella individuazione delle relative interfaccie acustiche e, conseguentemente, da un maggior grado di imprecisione nella misurazione (16, 18).

È stata, altresì, valutata l'eventuale presenza di placche di parete, definite come ispessimenti focali, discreti della parete arteriosa >2 mm, di varia ecogenicità e variamente protrudenti nel lume, e delle stesse è stata valutata l'area superficiale e la percentuale di stenosi mediante i sistemi elettronici di misura messi a disposizione dall'ecografo. L'esame colorimetrico è stato ese-

guito sia su scansioni assiali che longitudinali delle arterie carotidi, per valutare l'omogeneità della distribuzione dei segnali di flusso ematico e slatentizzare eventuali difetti di riempimento dovuti a placche di parete che, soprattutto se ipoeogene e di piccole dimensioni, possono non rendersi immediatamente evidenti all'esame morfologico, ed inoltre per una più precisa misurazione della percentuale di stenosi, consentendo la codificazione cromatica del flusso una migliore delimitazione del lume residuo in presenza di placche parietali.

Nella valutazione colorimetrica longitudinale il box colore, di dimensioni adeguate a quelle del vaso esplorato per ottimizzare il "frame-rate" e quindi la risoluzione temporale delle informazioni di flusso colorate, è stato opportunamente obliquo (steering) rispetto all'asse maggiore dell'arteria, secondo quanto suggerito dall'equazione Doppler, ed il PRF (pulse repetition rate, fre-

quenza di ripetizione dell'impulso) adeguato alle caratteristiche del flusso per ottenere segnali omogeneamente distribuiti e per prevenire il fenomeno dell'aliasing.

La valutazione flussimetrica è stata eseguita mediante campionamento, con Doppler pulsato, del vaso in esame.

Il volume campione, dell'ampiezza di 1 mm, è stato posizionato al centro dell'immagine longitudinale del vaso, ad una distanza di 14,5 mm dalle pareti prossimale e distale, nel corso di una rappresentazione colorimetrica della stesso, nel punto cioè di minor variazione della saturazione colorimetrica e quindi della velocità di flusso. L'angolo di incidenza del fascio ultrasonoro durante il campionamento è stato selezionato a 45° ed il PRF adeguato alla velocità di flusso e quindi modificato opportunamente durante l'analisi spettrale per prevenire anche in questo caso il fenomeno dell'aliasing. Si è ottenuto così, per ciascun

Tabella I - Confronto fra i dati clinico-laboratoristici, ecografici e del color Doppler nei pazienti con artrite reumatoide e nei controlli.

Variabile	Artrite reumatoide N = 40			Controlli N = 40			P
	Media ± DS	IC 95% per la media	Errore standard della media	Media ± DS	IC 95% per la media	Errore standard della media	
Età (anni)	59,95±11,93	56,13-63,76	1,88	54,25±12,33	54,30-58,19	1,95	0,039
Durata malattia (anni)	10,5±6,6						
Colesterolo tot (mg/dl)	225,50±52,67	208,65-242,34	8,32	203,04±33,58	188,85-217,22	6,85	NS
Colesterolo HDL (mg/dl)	61,57±21,56	54,67-68,47	3,40	57,91±13,22	52,33-63,50	2,69	NS
Colesterolo LDL (mg/dl)	141,12±44,6	126,86-155,38	7,05	127,65±32,60	113,55-141,74	6,79	NS
Trigliceridi (mg/dl)	136,02±92,61	106,40-165,64	14,64	102,08±47,86	81,87-122,29	9,77	NS
DAS28	3,94±1	3,62-4,26	0,15	/	/	/	/
VES (mm/1h)	35,75±16	30,63-40,86	2,53	/	/	/	/
Numero articolazioni dolenti (0-28)	5,62±3,37	4,54-6,7	0,53	/	/	/	/
Numero articolazioni tumefatte (0-28)	4,07±2,22	3,36-4,78	0,35	/	/	/	/
VAS globale (0-100 mm)	31,35±16,77	25,98-36,71	2,65	/	/	/	/
PCR (mg/dl)	2,16±1,41	1,71-2,61	0,22	0,69±0,73	0,38-0,99	0,14	<0,001
BMI	25,76±3,18	24,74-26,78	0,50	24,96±3,71	23,77-26,15	0,58	NS
IMT(media dx-sx)	0,83±0,23	0,76-0,91	0,03	0,66±0,22	0,59-0,74	0,03	0,0009
Vp CC (media dx+sx)	0,55±0,13	0,51-0,59	0,02	0,61±0,15	0,56-0,66	0,02	NS
Vp CI (media dx+sx)	0,47±0,11	0,43-0,50	0,01	0,49±0,13	0,45-0,54	0,02	NS
Vdd CC (media dx+sx)	0,18±0,04	0,16-0,20	0,007	0,20±0,04	0,18-0,21	0,006	NS
Vdd CI (media dx+sx)	0,17±0,04	0,16-0,19	0,007	0,20±0,05	0,18-0,21	0,008	NS
IR CC (media dx+sx)	0,66±0,04	0,64-0,68	0,007	0,66±0,06	0,64-0,68	0,01	NS
IR CI (media dx+sx)	0,61±0,06	0,59-0,64	0,01	0,58±0,07	0,56-0,61	0,01	NS

campionamento, uno spettro di variazioni di frequenza derivanti dal movimento dei globuli rossi, graficamente rappresentato da una serie di onde, ciascuna delle quali costituita da una branca ascendente corrispondente alla fase di accelerazione sistolica del flusso, da un picco sistolico e da una branca discendente relativa alla decelerazione diastolica fino al raggiungimento della velocità minima, sincrone con i singoli cicli cardiaci, la cui analisi è stata effettuata tramite un integrale di flusso direttamente elaborato dal computer dell'ecografo.

Si sono ottenuti in questo modo, per ciascun vaso, i valori dei principali parametri flussimetrici, rappresentati dalla velocità di picco sistolica (V_p , cm/sec), dalla velocità telediastolica (V_d , cm/sec) e dall'IR (valore numerico adimensionale derivante dal rapporto $(V_p - V_d)/V_p$). Il campionamento è stato eseguito nel tratto intermedio dell'ACC, in quello prossimale delle ACE e ACI e nel tratto intermedio del decorso intertrasversario dell'arteria vertebrale. L'eventuale presenza di placche parietali è stata altresì flussimetricamente valutata mediante campionamento a livello del sito di stenosi, nel punto di maggior restringimento luminale, tra la placca stessa e la parete libera.

RISULTATI

Parametri ultrasonografici e flussimetrici

Il confronto dei parametri ecografici, in particolare dei valori medi dell'IMT, ha dimostrato una differenza statisticamente significativa ($p=0,0009$) tra i pazienti con AR ed il gruppo di controllo. Nella tabella I vengono riportati i valori medi dell'IMT con i relativi confronti e la significatività statistica. Nessuna significativa differenza è emersa dal confronto tra i pazienti con AR ed il gruppo di controllo per quanto riguarda i parametri flussimetrici presi in considerazione.

Correlazione tra IMT carotideo e parametri clinico-laboratoristici

Lo studio delle matrici di correlazione (ρ di Spearman) ha dimostrato una correlazione statisticamente significativa tra l'IMT dell'ACC e i livelli plasmatici del colesterolo totale ($\rho=0,539$; $p=0,0008$), del colesterolo LDL ($\rho=0,441$; $p=0,006$) e dei trigliceridi ($\rho=0,325$; $p=0,042$). Relativamente alle caratteristiche clinico-demografiche, solo l'età ($\rho=0,344$; $p=0,031$) e la du-

Tabella II - Studio delle matrici di correlazione fra l'ispessimento medio-intimale delle arterie carotidi comuni ed i principali parametri clinico-laboratoristici ed anamnestici.

Variabile	Ispessimento medio-intimale (IMT)	
	ρ	P
Età	0,344	0,031
Durata malattia (anni)	0,375	0,019
Colesterolo tot. (mg/dl)	0,539	0,0008
Colesterolo HDL (mg/dl)	0,021	NS
Colesterolo LDL (mg/dl)	0,441	0,006
Trigliceridi (mg/dl)	0,325	0,042
DAS28	0,103	NS
VAS globale	0,180	NS
VES (mm/1 ^a h)	0,035	NS
Numero articolazioni dolenti (0-28)	0,143	NS
Numero articolazioni tumefatte (0-28)	0,174	NS
PCR (mg/dL)	0,107	NS
Fattore Reumatoide (U.I.)	0,040	NS
BMI	0,032	NS
P.A. sistolica	0,159	NS
P.A. diastolica	0,169	NS

rata di malattia ($\rho=0,375$; $p=0,019$) sono risultate significativamente correlate con l'IMT dell'ACC (Tab. II). Al contrario, nessuna correlazione significativa è stata rilevata con l'indice composito di attività di malattia: DAS28 ($\rho=0,103$; $p=0,522$), né con i singoli parametri costituenti l'indice stesso (VES: $\rho=0,035$; $p=0,829$, VAS globale: $\rho=0,256$; $p=0,104$, numero di articolazioni dolenti: $\rho=0,143$; $p=0,371$, il numero di articolazioni tumefatte: $\rho=0,174$; $p=0,216$), né con la PCR ($\rho=0,107$; $p=0,503$). Analogamente non sono state evidenziate correlazioni significative con il BMI ($\rho=0,032$; $p=0,841$), la pressione arteriosa sistolica ($\rho=0,159$; $p=0,328$) e diastolica ($\rho=0,169$; $p=0,289$), ed i livelli plasmatici di fattore reumatoide (FR) ($\rho=0,040$; $p=0,804$) (Tab. II).

La presenza di placche ateromasiche è stata rilevata più frequentemente nella popolazione dei pazienti con AR rispetto al gruppo di controllo (25% versus 12,5%). Nelle figure 1-9 sono riportati alcuni esempi iconografici, tratti dalla nostra casistica, relativi alla valutazione ecografica dell'ACC nei pazienti con AR e nei controlli sani e l'analisi spettrale, con i relativi parametri flussimetrici all'esame color Doppler in un individuo sano (Fig. 8) e in un paziente con AR (Fig. 9).



Figura 1 - Spessore medio-intimale (IMT) del tratto distale dell'ACC sinistra (parete posteriore) in individuo sano.



Figura 2 - Spessore medio-intimale (IMT) del tratto distale dell'ACC sinistra (parete posteriore) in individuo sano.



Figura 3 - Ispessimento medio-intimale dell'ACC sinistra in un paziente con AR: in alcuni punti (freccia sottile) la tonaca intima presenta delle interruzioni della sua continuità, rendendo irregolare il profilo superficiale del complesso medio-intimale. Si noti come la parete arteriosa sia ispessita anche sul suo versante anteriore (prossimale rispetto alla sonda ecografica) (freccia curva), ma la presenza di artefatti da riverbero riduce la risoluzione spaziale e la discriminabilità US dei singoli strati parietali a questo livello.



Figura 4 - Ispessimento medio-intimale diffuso dell'ACC dx in un paziente con AR: la tonaca intima presenta uno spessore nei limiti della norma (0,36 mm) ma lo spessore del complesso medio-intimale risulta aumentato per l'aumento della componente relativa alla tonaca media.



Figura 5 - Placca parietale ad ecostruttura mista, di natura fibrolipidica, a carico della parete posteriore dell'ACC dx in un paziente con AR, con 'cono d'ombra' proiettato posteriormente alla componente calcifica più spessa (freccie dritte bianca e nera rispettivamente). Si noti il marcato ispessimento medio-intimale (freccie curve) a valle e a monte della placca.

DISCUSSIONE

I risultati del nostro studio, in accordo con i dati riportati in letteratura (21-24), hanno evidenziato un significativo incremento dell'IMT nei pazienti con AR (Fig. 3-6) rispetto al gruppo di controllo (Fig. 1 e 2).

Analogamente, la presenza delle placche aterosclerotiche carotidee è stata riscontrata più frequentemente nei pazienti con AR (Fig. 6 e 7). Anche la positiva correlazione evidenziata fra l'IMT carotideo ed i livelli di colesterolo totale e LDL, trigliceridi, durata di malattia ed età dei pazienti trova riscontro nei dati più recentemente pubblicati (21, 25). Nessuna correlazione è stata evidenziata fra l'IMT e gli indici di attività di ma-



Figura 6 - Ispessimento medio-intimale marcato dell'ACC sinistro in un paziente con AR: si noti come lo spessore della tonaca intima mostri un valore più che raddoppiato rispetto al normale (freccia dritta). Inoltre la parete, nel tratto di maggior spessore, tende ad assumere un aspetto di protrusione focale endoluminale (freccia curva), configurando lo stadio iniziale della formazione di una placca.



Figura 7 - Grossolana placca fibro-calcifica a carico della parete posteriore dell'ACC dx nel tratto distale, in un paziente con AR; si noti il marcato ispessimento parietale medio-intimale del segmento immediatamente a monte (freccia curva), anche in questo caso con aspetto di protrusione focale endoluminale (freccia dritta).

lattia, i valori pressori arteriosi o il BMI. Tali dati indurrebbero a prospettare che l'accelerato processo aterosclerotico, osservato nei pazienti con AR, sia legato principalmente ai livelli plasmatici di lipidi. Ciò è supportato da recenti lavori (5, 26), che hanno documentato un alterato pattern lipidico ed aumentati livelli di lipoproteina-a (Lp-a) in pazienti con AR attiva, rispetto al gruppo di controllo.

Una possibile interpretazione di questi risultati potrebbe risiedere nel fatto che l'AR, ed in particolare la flogosi cronica sistemica ad essa associata, possa determinare alterazioni parietali endoteliali, rendendo il vaso più suscettibile ai tra-

dizionali fattori di rischio cardio-vascolari, come il colesterolo e i trigliceridi. È noto in letteratura come l'iperlipidemia, insieme alla iperomocisteinemia (2, 5, 27, 28), alla ridotta attività fisica, all'effetto iatrogeno di alcuni farmaci comunemente utilizzati nel trattamento dell'AR, quali il methotrexate e gli inibitori della ciclo-ossigenasi-2 (COX-2) (2) e fenomeni legati al processo immunoflogistico rappresentino potenziali fattori di rischio cardio-vascolare "AR-specifici" e possano giocare un ruolo fondamentale nell'aterogenesi e nella trombosi vascolare. Gli studi sul ruolo della dislipidemia inducono a prospettare che in corso di AR vi sia un diverso assetto lipidico (incremento del colesterolo LDL e della Lp-a e riduzione dell'HDL) ed un differente comportamento dei livelli dei lipidi plasmatici sia in funzione dell'attività e della durata di malattia che delle caratteristiche demografiche (sesso ed età) e dello stato menopausale.

Tali differenze sarebbero, in parte, responsabili del maggior rischio di malattie cardio-vascolari documentato negli uomini e nelle donne in postmenopausa rispetto a quelle in premenopausa (26, 29-31). Gli anti COX-2, inibendo il rispettivo isoenzima, che, come è noto, esercita un'azione anti-trombotica, potrebbero avere un effetto protrombotico e, conseguentemente, indurre incidenti cardiovascolari (2, 19, 32). Il methotrexate (MTX) induce un aumento dei valori dell'omocisteina, che, come in precedenza menzionato, rappresenta un importante fattore di rischio per lo sviluppo di malattie cardiovascolari e di eventi trombotici.

Recenti osservazioni hanno evidenziato come i pazienti con AR trattati con MTX mostravano un tasso di mortalità tre volte superiore a quello di analoghi pazienti non trattati con tale farmaco (33). Tuttavia, è presumibile pensare che i pazienti trattati con tale farmaco presentassero una malattia più severa, e quindi con un potenziale maggior rischio cardio-vascolare.

D'altro canto, però, altri studi hanno evidenziato che il MTX induce un marcato decremento degli indici di flogosi ed ha un'azione di "down regulation" sull'attività delle cellule T, con conseguente riduzione della mortalità del 70% per cause cardiovascolari ed aumento della sopravvivenza in pazienti con AR (13, 33-35). Pertanto il reale ruolo del MTX nel favorire l'insorgenza di un danno cardiovascolare è a tutt'oggi controverso. Appaiono, tuttavia, sempre più fondati i presupposti secondo i quali il processo immunoflogisti-

co, legato alla malattia, svolga un ruolo fondamentale sulla precocità di comparsa e rapidità di progressione del danno vascolare aterosclerotico, osservato in pazienti con AR. La flogosi cronica e sistemica legata alla malattia potrebbe, attraverso un percorso fisiopatologico comune, portare, da un alto alla flogosi articolare e alla formazione del panno sinoviale, e dall'altro ad un danno endoteliale, che, come è noto, rappresenta la fase iniziale nello sviluppo della malattia aterosclerotica. Il legame fra flogosi ed aterosclerosi viene avvalorata da studi osservazionali condotti su ampie casistiche di pazienti, che hanno evidenziato una stretta correlazione fra elevati livelli sierici delle proteine della fase acuta, ed in particolare della PCR, ed aumentato rischio di infarto acuto del miocardio, stroke e malattia vascolare periferica (2, 17, 36, 37-40).

Fra i markers di flogosi, la PCR è risultata, infatti, il più importante fattore predittivo di malattia cardiovascolare, indipendentemente dai livelli sierici di lipidi (2, 22, 17, 41). L'importanza patogenetica e clinica della PCR si evince dalla sua capacità di attivare i fattori della cascata complementare, che, come è noto, sono implicati nelle fasi più precoci dell'aterogenesi (2). Analogamente, elevati livelli sierici della VES sono risultati correlati ad una aumentata incidenza di cardiopatia ischemica (2, 19).

I risultati del nostro studio, in accordo ad altri contributi della letteratura (23), non hanno, tuttavia, evidenziato una correlazione statisticamente significativa fra l'IMT dell'ACC e le proteine della fase acuta, quali al VES e la PCR. Dal punto di vista più propriamente eziopatogenetico, l'attivazione immunitaria ed una vasculite subclinica potrebbero indurre un danno endoteliale e, quindi, promuovere il processo di aterogenesi precoce osservato nei pazienti con AR (4, 13, 42). Fra i meccanismi patogenetici un ruolo predominante è rappresentato dalle citochine pro-infiammatorie (TNF- α , IL-1, IL-8 e IL-6), dalla neoangiogenesi, dall'attivazione delle cellule T, dall'espressione locale delle molecole di adesione per i leucociti e dall'endotelina (2, 13, 22, 38, 39, 42). È ormai noto in letteratura che le cellule T, ed in particolare le cellule TCD4+, giocano un ruolo fondamentale nella patogenesi dell'AR (13) e più recenti dati suggeriscono che anomalie delle cellule T possano avere un ruolo importante nella patogenesi della sindrome coronarica acuta e nel determinare l'instabilità delle placche aterosclerotiche. Recentemente è stato ipotizzato (44) che

l'AR sia caratterizzata da una espansione di cloni di cellule T auto-reattive, che caratteristicamente non presentano l'antigene di superficie CD28 (CD28^{null}).

La presenza di tali cellule TCD4+C28^{null} correla con la severità di malattia, intesa come progressione del danno erosivo e la concomitanza di manifestazioni extra-articolari, ed in particolare con le complicanze cardio-vascolari. Allo stesso modo, recenti studi hanno dimostrato che la neoangiogenesi, oltre ad avere un ruolo fondamentale nella patogenesi della sinovite reumatoide, contribuisca allo sviluppo dell'aterosclerosi (22) e alla formazione delle placche aterosclerotiche (45, 46). Più recentemente, Herbrig et al. (47) hanno ipotizzato che, nell'AR, la flogosi cronica o la deficienza dei fattori di crescita, necessari per la maturazione e la differenziazione, può causare una "disfunzione" nel numero e nella funzionalità delle cellule progenitrici endoteliali, con conseguente accelerata aterosclerosi, osservata in questi pazienti. In tal senso, la valutazione dell'IMT della arteria carotide comune può essere considerata un indicatore precoce di aterosclerosi generalizzata, ed il suo aumento può precedere, anche di molti anni, lo sviluppo di aterosclerosi conclamata. La sua validità a questo proposito è sostenuta da:

- a) studi istologici, che dimostrano una stretta correlazione tra aterosclerosi carotidee e coronarica (38, 48);
- 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 (15);
- c) correlazione significativa fra l'IMT carotideo ed i fattori di rischio cardio-vascolari (22, 49).

Fra le diverse tecniche di imaging, quali l'angiografia digitale a sottrazione di immagini (50, 51), la tomografia computerizzata multi-detettore (50, 52-55) e l'angio-risonanza magnetica (56-59), l'ecografia bidimensionale ad alta risoluzione spaziale associata a color-Doppler viene da lungo tempo considerata la metodica di prima scelta nella diagnostica vascolare non invasiva, con particolare riferimento all'esplorazione del circolo carotideo extra-cranico (42, 50, 53, 60, 61). Essa fornisce dettagliate informazioni sulla localizzazione e sul grado di stenosi, nonché sulla composizione della placca, sulle condizioni "strutturali" della parete vasale, su eventuali evoluzioni della placca, come ulcerazione ed emorragia (50, 60, 61) e sulla dinamica del flusso prossimalmente e

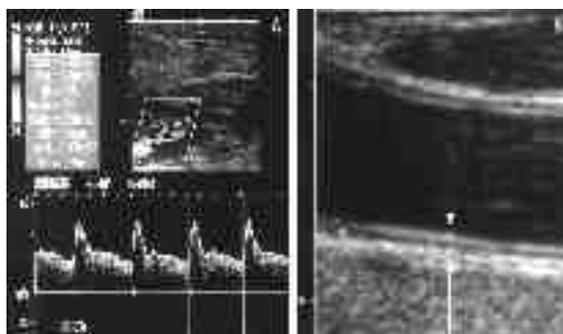


Figura 8 - Riquadro di destra. Normale aspetto tristratificato della parete arteriosa dell'ACC: lo strato iperecogeno iuxta-luminale rappresenta la tonaca intima, quello ipoecogeno intermedio la tonaca media e quello iperecogeno distale la tonaca avventizia, questo ultimo non ben delimitabile in quanto la sua ecogenicità si confonde con quella dei tessuti peri-avventiziali. Lo spessore medio-intimale (IMT, intima-media thickness) corrisponde alla distanza tra l'interfaccia lume-intima e quella media avventizia (freccie). Riquadro di sinistra. Normale morfologia dello spettro arterioso dell'ACI destro con i relativi valori dei parametri flussimetrici ottenuti con l'ausilio di un integrale di flusso.

distalmente alla stenosi, consentendo, tra l'altro, di estrapolare informazioni sulla compromissione del flusso diastolico distale e quindi sul danno aterosclerotico del circolo intracranico.

La sua elevata risoluzione spaziale permette di distinguere i singoli strati parietali rappresentandoli come strutture distinte, in virtù del loro differente comportamento acustico che riflette la diversa composizione istologica degli stessi, consentendo di rilevare alterazioni in fase molto precoce, in assenza di stenosi di qualunque entità. La metodica, inoltre, mostra una notevole sensibilità nell'identificazione e nello studio dell'ecostruttura delle placche carotidee; anch'esse associate all'estensione ed alla severità della compromissione aterosclerotica del letto coronarico (62). L'integrazione con il color-Doppler consente la valutazione di determinati parametri velocimetrici e, quindi, di ottenere informazioni sul grado di rigidità parietale, sulla entità velocimetrica e quindi emodinamica di una stenosi locale, e sulla compromissione del letto vascolare distale a quello esplorato (Fig. 8 e 9), che si riflette in un aumento dell'IR.



Figura 9 - Spettro Doppler, con analisi spettrale tramite integrale di flusso e valori numerici dei relativi parametri flussimetrici, del tratto medio-distale dell'ACC destro in un paziente con AR.

A supporto di quanto detto, i risultati del nostro studio, in accordo ad altri lavori della letteratura, hanno evidenziato un significativo incremento dell'IMT dell'ACC nei pazienti con AR rispetto al gruppo di controllo.

In conclusione, si può ritenere che la valutazione dell'IMT carotideo, considerato come il più efficace indicatore di aterosclerosi precoce generalizzata, mediante una tecnica affidabile e non invasiva, quale l'ultrasonografia ad alta risoluzione spaziale, appare di particolare utilità clinica nella valutazione dei pazienti affetti da AR.

Riteniamo, pertanto, che questa tecnica di imaging, nonostante i limiti legati alla dipendenza dall'operatore, alla difficoltà di visualizzazione del vaso in presenza di grossolane calcificazioni parietali, alla ridotta risoluzione spaziale a livello di curvature vascolari patologiche severe (kinking) e alla limitata esplorabilità in pazienti con collo corto e/o biforcazione alta, possa rappresentare un mezzo valido, non invasivo e poco costoso per l'identificazione dei pazienti a rischio cardiovascolare e per il monitoraggio strumentale della progressione della malattia aterosclerotica. Tale indagine, integrata all'esame color Doppler può risultare di particolare utilità anche nella pianificazione di studi epidemiologici longitudinali orientati alla ricerca dei predittori di evoluzione sfavorevole della cardiopatia ischemica nei pazienti con AR.

RIASSUNTO

Obiettivo: I pazienti con artrite reumatoide (AR) hanno una significativa riduzione della sopravvivenza e un maggior tasso di morbilità e mortalità per malattie cardiovascolari, rispetto alla popolazione generale. Sono stati proposti alcuni possibili fattori di rischio per l'aterogenesi, quali l'iper-omocisteinemia, elevati livelli lipidici e alcuni farmaci utilizzati nel trattamento dell'AR. Recenti evidenze suggeriscono che il processo infiammatorio possa svolgere un ruolo fondamentale nello sviluppo dell'aterosclerosi e rappresenti un ulteriore fattore di rischio di morte per malattie cardiovascolari, in pazienti con AR. Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'utilità dell'ecografia bidimensionale ad alta risoluzione spaziale e del color Doppler nello studio dello spessore medio-intimale (IMT) e degli indici di resistenza (IR) delle arterie carotidi comuni, come segni di aterosclerosi precoce, in pazienti con AR.

Materiali e Metodi: L'IMT e la presenza di placche carotidiche sono state valutate, mediante ultrasonografia ad alta risoluzione spaziale, in 40 pazienti con AR e 40 soggetti sani di controllo, comparabili per età e sesso. Mediante color Doppler abbiamo valutato il danno endoteliale, calcolando gli indici flussimetrici, in particolare l'IR. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinico-laboratoristica (colesterolo totale, trigliceridi, colesterolo HDL e LDL, fattore reumatoide, body mass index (BMI) e scala analogica visiva (VAS). La proteina C reattiva (PCR) e il Disease Activity Score 28 (DAS28) sono stati considerati come principali indicatori di attività di malattia.

Risultati: Il valore medio dell'IMT dell'arteria carotide comune è risultato significativamente più elevato ($p=0,0009$) nei pazienti con AR ($0,83 \pm 0,23$) rispetto al gruppo di controllo ($0,66 \pm 0,22$). Nei pazienti con AR l'IMT carotideo è risultato significativamente correlato ai livelli sierici del colesterolo totale ($p=0,0008$), colesterolo LDL ($p=0,006$), trigliceridi ($p=0,042$), con l'età ($p=0,031$) e la durata di malattia ($p=0,019$). Nessuna correlazione significativa è stata osservata con i parametri clinico-laboratoristici di attività di malattia. La presenza di placche è stata rilevata più frequentemente nei pazienti con AR rispetto al gruppo di controllo (25% vs 12,5%). Nessuna significativa differenza è emersa per quanto riguarda gli indici flussimetrici, ed in particolare dell'IR, fra i pazienti con AR e il gruppo di controllo.

Conclusioni: I risultati del nostro studio confermano una accelerata aterosclerosi, come dimostrato da incrementati valori carotidici dell'IMT, nei pazienti con AR rispetto al gruppo di controllo, ed essi sono risultati correlati ai livelli lipidici. L'ecografia bidimensionale ad alta risoluzione spaziale si è dimostrata una tecnica sensibile e non invasiva nella valutazione dell'aterosclerosi subclinica in pazienti con AR.

Parole chiave - Artrite reumatoide, aterosclerosi, color Doppler, ecografia ad alta risoluzione.

Key words - Rheumatoid arthritis, atherosclerosis, color Doppler, high-resolution B-mode ultrasound.

BIBLIOGRAFIA

- Salaffi F, De Angelis R, Grassi W. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAP-PING study. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 819-28.
- Mikuls TR. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clin Rheumatol* 2003; 5: 729-52.
- Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 481-94.
- Bannatyne GA. *Rheumatoid Arthritis*. II Ed. John Wright; Bristol, 1998; 73.
- Seriolo B, Sulli A, Burrioni A, Cutolo M. Artrite reumatoide ed aterosclerosi. *Reumatismo* 2003; 55: 140-6.
- Goodson N, Symmons D. Rheumatoid arthritis in women: still associated with an increased mortality. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 955-6.
- Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 722-32.
- Mutru O, Laakso M, Isomaki H, Koota K. Cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Cardiology* 1989; 76: 71-7.
- Wallberg-Jonsson S, Ohman M, Rantapaa-Dahlqvist S. Which factors are related to the presence of atherosclerosis in rheumatoid arthritis? *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 373-9.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
- Ross R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. *NEJM* 1999; 340: 115-26.
- Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 106: 653-8.
- Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 107: 1303-7.
- Frauchiger B, Schmid P, Roedel C, Moosmann P, Staub D. Comparison of carotid arterial resistive indices with intima-media thickness as sonographic markers of atherosclerosis. *Stroke* 2001; 32: 836-41.
- Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-406.
- Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed

- carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1245-9.
17. Wallberg Jonsson S, Backman C, Johanson O, Karp K, Lundstrom E, Sundqvist K-G, et al. Increased prevalence of atherosclerosis in patients with medium term rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 2597-602.
 18. Sutton-Tyrrell K, Wolfson SK, Thomson T, Kelsey SF. Measurement of variability in duplex-scan assessment of carotid artery. *Stroke* 1992; 23: 215-20.
 19. DeMaria AN. Relative risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Cardiol* 2002; 89 (suppl): 33D-38D.
 20. Prevo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. 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: 44-8.
 21. Grover S, Sinha RP, Singh U, Tewari S, Aggarwal A, Misra R. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33: 244-7.
 22. Kumeda Y, Inaba M, Goto H, Nagata M, Henmi Y, Furumitsu Y, et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 6: 1489-97.
 23. Bartoloni Bocci E, Marchesi S, Delle Monache F, Vaudo G, Giordano A, Ragni Alunni F, et al. Atherosclerosis subclinica in giovani pazienti con artrite reumatoide e bassa attività di malattia. *Reumatismo* 2005; 57: 16-21.
 24. Cuomo G, Di Micco P, Niglio A, La Montagna G, Valentini G. Atherosclerosis and rheumatoid arthritis: relationships between intima-media thickness of the common carotid arteries and disease activity and disability. *Reumatismo* 2004; 56: 242-6.
 25. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, Allegrucci R, Giordano A, Siepi D, et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 31-5.
 26. Wan-Hee Yoo. Dyslipoproteinemia in patients with active rheumatoid arthritis: effects of disease activity, sex, and menopausal status on lipid profiles. *J Rheumatol* 2004; 31: 1746-53.
 27. Goodson N. Coronary artery disease and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 115-20.
 28. del Rincòn I, Escalante A. Atherosclerosis cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2003; 5: 278-86.
 29. del Rincòn I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001; 44: 2737-45.
 30. Dessein PH, Joffe BI. When is a patient with rheumatoid arthritis at risk for cardiovascular disease? *J Rheumatol* 2006; 33: 201-3.
 31. Dessein PH, Stanwix AE, Joffe BI. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: acute phase response related decreased insulin sensitivity and high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002; 4: 1-6.
 32. Bolten WW. Problem of the atherothrombotic potential of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 7-13.
 33. Landewè R, van der Borne B, Breedveld F, Dijkman B. Methotrexate effects in patients with rheumatoid arthritis with cardiovascular comorbidity. *Lancet* 2000; 355: 1616-7.
 34. Mitchell D, Spitz P, Young D, Bloch D, McShare D, Fries J. Survival, prognosis and causes of death in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986; 29: 706-14.
 35. Choi H, Herman M, Seeger J. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 1173-7.
 36. McEntegart A, Capell HA, Guran C, Rumley A, Woodward M, Lowe GD. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology(Oxford)* 2001; 40: 640-4.
 37. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev* 2006; 86: 515-81.
 38. Del Rincon I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, O'Leary DH, Escalante A. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum* 2003; 7: 1833-40.
 39. Cullen P, Rauterberg J, Lorkowski S. The pathogenesis of atherosclerosis. *Handb Exp Pharmacol* 2005; 170: 3-70.
 40. Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman M, Rantapaa-Dahlqvist S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol* 1999; 26: 2562-71.
 41. Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2002; 105: 2595-9.
 42. Rodriguez G, Sulli A, Cutolo M, Vitali P, Nobili F. Carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: a preliminary case-control study. *Ann NY Acad Sci* 2002; 966: 478-82.
 43. Van Doornum S, McColl G, Jenkins A, Green DJ, Wicks IP. Screening for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. Comparison of two in vivo tests of vascular function. *Arthritis Rheum* 2003; 1: 72-80.
 44. Warrington KJ, Kent PD, Frye RL, Lymp JF, Kopecky SL, Goronzy JJ, et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study. *Arthr Res Ther* 2005; 7: R984-R991.
 45. Manzi S, Wasko MCM. Inflammation-mediated rheumatic diseases and atherosclerosis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 321-5.
 46. Firesten GS. Starving the synovium: angiogenesis and inflammation in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1999; 89: 36-44.
 47. Herbrig K, Haensel S, Oelschlaegel U, Pistrosch F, Fo-

- erster S, Passauer J. Endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis is associated with a reduced number and impaired function of endothelial progenitor cells. *Ann Rheum Dis* 2005; 65: 157-63.
48. Young W, Gofman JW, Tandy R, Malamud N, Waters ESG. 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.
49. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal R, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *NEJM* 1999; 340: 14-22.
50. Corti R, Ferrari C, Roberti M, Alerci M, Pedrazzi PL, Gallino A. Spiral Computer Tomography. A novel diagnostic approach for investigation of the extracranial cerebral arteries and its complementary role in duplex ultrasonography. *Circulation* 1998; 98: 985-9.
51. Hankey GJ, Warlow CP, Sellar RS. Cerebral angiographic risk in mild cerebrovascular disease. *Stroke* 1990; 21: 209-22.
52. Debernardi S, Martinich L, Lazzaro D, Pomelli S, Raso A.M, Regge. CT angiography in the assessment of carotid atherosclerotic disease: results of more than two years' experience. *Radiol Med* 2004; 108: 116-27.
53. Blaque J, Azarine A, Beyssen B, Bonneville JF, Cattin F, Long A. Imaging of the extracranial carotid arteries: when, how and why? *J Radiol* 2004; 85: 825-44.
54. Lell M, Anders K, Leidecker C, Lang W, Bautz W, Uder M. CTA of carotid artery with different scanner types. *Radiologie* 2004; 44: 967-74.
55. Ertl-Wagner B, Hoffmann RT, Bruning R, Dichgans M, Reiser MF. Diagnostic evaluation of the craniocervical system with 16-slice multi-detector row spiral CT. Protocols and first experiences. *Radiologie* 2002; 42: 728-32.
56. Turnipseed WD, Kennell TW, Turski PA, Acher CW, Hoch JR. Combined use of duplex imaging and magnetic resonance angiography for evaluation of patients with symptomatic ipsilateral high-grade carotid stenosis. *J Vasc Surg* 1993; 17: 832-9.
57. Chu B, Hatsukami TS, Polissar NL, Zhao XQ, Kraiss LW, Parker D, et al. Determination of carotid artery atherosclerotic lesion type. Distribution in hypercholesterolemic patients with moderate carotid stenosis using non-invasive magnetic resonance imaging. *Stroke* 2004; 35: 2444-8.
58. Fayad Z.A, Sirol M, Nikolaou K, Choudhury RP, Fuster V. Magnetic resonance imaging and computed tomography in the assessment of atherosclerotic plaque. *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6: 232-42.
59. Bozzao A, Floris R, Pocek M, Fasoli F, Garaci FG, Simonetti G. Non-invasive assessment of epiaortic vessels. Comparison of magnetic resonance angiography with gadolinium, spiral computerized tomography, and digital angiography. *Radiol Med* 2001; 101: 48-53.
60. Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtoni CR, Tremoli E. Carotid intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke* 2000; 31: 2426-30.
61. Kazmierski R, Watala C, Lukasik M, Kozubski W. Common carotid artery remodelling studied by sonomorphological criteria. *J Neuroimaging* 2004; 3: 258-64.
62. Cirillo F, Renzulli A, Leonardo G, Crescenzi B, Romano G, Tesorio MG, et al. Prevalenza di patologia vascolare in soggetti candidati a rivascolarizzazione miocardica mediante bypass aortocoronarico: revisione della letteratura ed implicazioni pratiche. *Ital Heart J Suppl* 2001; 2: 287-93.