

LAVORO ORIGINALE

Aterosclerosi subclinica in pazienti con artrite psoriasica: studio caso-controllo. Dati preliminari

Subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis: a case-control study. Preliminary data

C. Contessa¹, R. Ramonda¹, A. Lo Nigro¹, V. Modesti¹, M. Lorenzin¹, M. Puato²,
M. Zanon², G. Balbi², A. Doria¹, L. Punzi¹

¹Cattedra e UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Padova;

²Clinica Medica IV, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Padova

SUMMARY

Objective: *The aim of this study was to evaluate the prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis (PsA), correlated with some traditional risk factors of atherosclerosis and with PsA-related disease factors.*

Methods: *Forty-one patients and 41 healthy subjects were evaluated for intima-media thickness (IMT) and flow-mediated dilation (FMD), using carotid duplex scanning. IMT values were expressed like IMT mean (cumulative mean of all the IMT mean) and M-MAX (cumulative mean of all the higher IMT). Subclinical atherosclerosis markers were correlated with age, body mass index (BMI) and blood pressure in both groups, with duration of arthritis, duration of psoriasis, tender and swollen joints, BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) in patients.*

Results: *IMT mean and M-MAX were both higher in PsA patients compared with controls (0.7 ± 0.15 vs 0.62 ± 0.09 mm; $p < 0.01$ and 0.86 ± 0.21 vs 0.74 ± 0.13 mm; $p < 0.01$ respectively). FMD was smaller in patients than in controls (5.9 ± 2 vs $7.5 \pm 2.8\%$; $p < 0.01$). Univariate analysis showed a correlation between IMT mean and SBP ($r = 0.217$; $p = 0.05$) and a correlation between M-MAX and age ($r = 0.392$; $p < 0.001$), BMI ($r = 0.252$; $p < 0.05$), SBP ($r = 0.446$; $p < 0.001$) in both groups. In PsA patients M-MAX resulted correlated with ESR ($r = 0.338$; $p < 0.05$) and BASDAI ($r = 0.322$; $p < 0.05$).*

Conclusions: *PsA patients exhibited endothelial dysfunctions which is an early marker of subclinical atherosclerosis, as well as an higher IMT. An interesting correlation between M-MAX and PsA activity index (ESR and BASDAI) was found.*

Reumatismo, 2009; 61(4):298-305

INTRODUZIONE

L'artrite psoriasica (AP) è un'artropatia infiammatoria cronica associata alla psoriasi, caratterizzata dall'eterogeneità della presentazione clinica, con possibile coinvolgimento assiale e/o periferico, e da una variabilità del decorso (1). Diversi studi hanno dimostrato la presenza di un processo aterosclerotico accelerato ed un aumento della morbilità e mortalità cardiovascolare in pa-

zienti affetti da diverse malattie reumatiche (2). È stato stimato che il rischio relativo (RR) di sviluppare aterosclerosi sia 1,6 nella spondilite anchilosante, 3 nell'artrite reumatoide e 6 nel lupus eritematoso sistemico (3, 4).

In queste patologie, oltre ai classici fattori di rischio di cardiopatia ischemica presenti anche nella popolazione generale, come l'età, il sesso maschile, la familiarità, l'ipertensione arteriosa (IPA), il fumo di sigaretta, l'ipercolesterolemia, il diabete mellito (DM), l'obesità e la sedentarietà, esistono dei fattori di rischio specifici, per esempio l'iperomocisteinemia, l'infiammazione, l'effetto iatrogeno dei farmaci, che potrebbero giocare un ruolo di rilievo nell'aterogenesi precoce e nella trombosi vascolare. Studi epidemiologici hanno dimostrato che

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Roberta Ramonda
Cattedra e UOC di Reumatologia,
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Via Giustiniani, 2 - 35128 Padova
E-mail: roberta.ramonda@unipd.it

nella patogenesi dell'aterosclerosi possono essere coinvolte le infezioni croniche, l'infiammazione e tutti i mediatori della flogosi (citochine, chemochine, linfociti T e B, anticorpi) (5-7).

Il legame tra infiammazione e aterosclerosi è stato avvalorato da studi osservazionali condotti su ampie casistiche di pazienti che hanno evidenziato una stretta correlazione tra i livelli sierici di proteine della fase acuta, in particolare la proteina C reattiva (PCR), e l'aumentato rischio di infarto miocardico acuto (IMA), stroke e malattia vascolare periferica (2, 8).

In recenti studi è stato osservato che pazienti con AP possono presentare un'aumentata morbilità e mortalità cardiovascolare (9), nonché una maggiore prevalenza di aterosclerosi subclinica rispetto alla popolazione generale (10).

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare la presenza di aterosclerosi subclinica in una casistica personale di pazienti con AP.

MATERIALI E METODI

Sono stati studiati 41 pazienti (31 maschi e 10 femmine) con AP diagnosticata secondo i criteri di Moll e Wright (11), afferenti all'ambulatorio delle spondiloartriti sieronegative dell'Unità Operativa Complessa di Reumatologia dell'Azienda Ospedale, Università di Padova e 41 controlli sani (31 maschi e 10 femmine), appaiati per età e sesso e sovrapponibili per i valori di indice di massa corporea (BMI).

Le caratteristiche demografiche, antropometriche e cliniche della popolazione in studio sono rappresentate in tabella I.

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 eventi cerebrovascolari, attacchi ischemici transitori o arteriopatia periferica.

La presenza di aterosclerosi subclinica è stata valutata analizzando le proprietà strutturali e funzionali delle arterie mediante esame ultrasonografico, eseguito presso l'ambulatorio di ecografia vascolare della Clinica Medica IV dell'Azienda Ospedale, Università di Padova.

I soggetti, a digiuno, non dovevano aver fumato né assunto caffè, coca-cola e tè nelle ventiquattro ore precedenti lo studio. Per la scansione ultrasonografica è stato utilizzato un ecografo dotato di sonda lineare (7-10 MHz).

Tabella I - Caratteristiche demografiche, antropometriche e cliniche della popolazione in studio.

Caratteristiche	Pazienti n=41	Controlli n=41	p
Età (anni)	51,9 ± 8,1	52,1 ± 7,4	n.s.
Femmine, n (%)	10 (24,4)	10 (24,4)	n.s.
BMI	26,5 ± 3,5	25,6 ± 3,8	n.s.
CV (cm)	95,5 ± 13,7	93,3 ± 13,4	n.s.
PAS (mmHg)	139,4 ± 22,5	127,4 ± 14	0,005
PAD (mmHg)	84,8 ± 9,9	80,9 ± 9,4	n.s.
FC (batt/min)	69 ± 8,7	68,7 ± 11,2	n.s.
DM, n (%)	5 (12,2)	0 (0)	n.s.
Ipercolesterolemia, n (%)	6 (14,6)	13 (31,7)	n.s.
Fumatori, n (%)	10 (24,4)	9 (21,9)	n.s.
Familiarità per CVD, n (%)	37 (90,2)	35 (85,3)	n.s.
DAP (anni)	10,1 ± 6,8		
DP (anni)	13,5 ± 9,7		
NAD (n.)	4,3 ± 7,8		
NAT (n.)	1,2 ± 2,9		
BASFI	25,9 ± 18,1		
BASDAI	35,0 ± 21,6		
VES (mm/1 ^h)	15,1 ± 14,2		
PCR (mg/L)	4,6 ± 8,3		

BMI: body mass index, CV: circonferenza vita, PAS: pressione arteriosa sistolica, PAD: pressione arteriosa diastolica, FC: frequenza cardiaca, DM: diabete mellito, CVD: malattia cardiovascolare, DAP: durata dell'artrite psoriasica, DP: durata della psoriasi, NAD: numero di articolazioni dolenti, NAT: numero di articolazioni tumefatte, BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, VES: velocità di eritrosedimentazione, PCR: proteina C reattiva. I valori sono riportati come media±deviazione standard (DS).

Come parametro ecografico morfologico di aterosclerosi precoce è stato utilizzato l'ispessimento medio-intimale (IMT) dell'arteria carotide comune e dell'arteria carotide interna (Fig. 1).

L'IMT corrisponde allo spessore delle tonache intima e media dell'endotelio, sede di sviluppo delle placche ateromasiche, e rappresenta un segno di aterosclerosi generalizzata (12-15).

Diversi studi hanno correlato l'IMT con i fattori di rischio cardiovascolare, l'estensione della malattia aterosclerotica, l'incidenza di IMA e di ictus cerebrale (16, 17).

I valori di IMT sono stati espressi come:

- IMT mean (media cumulativa degli IMT 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).

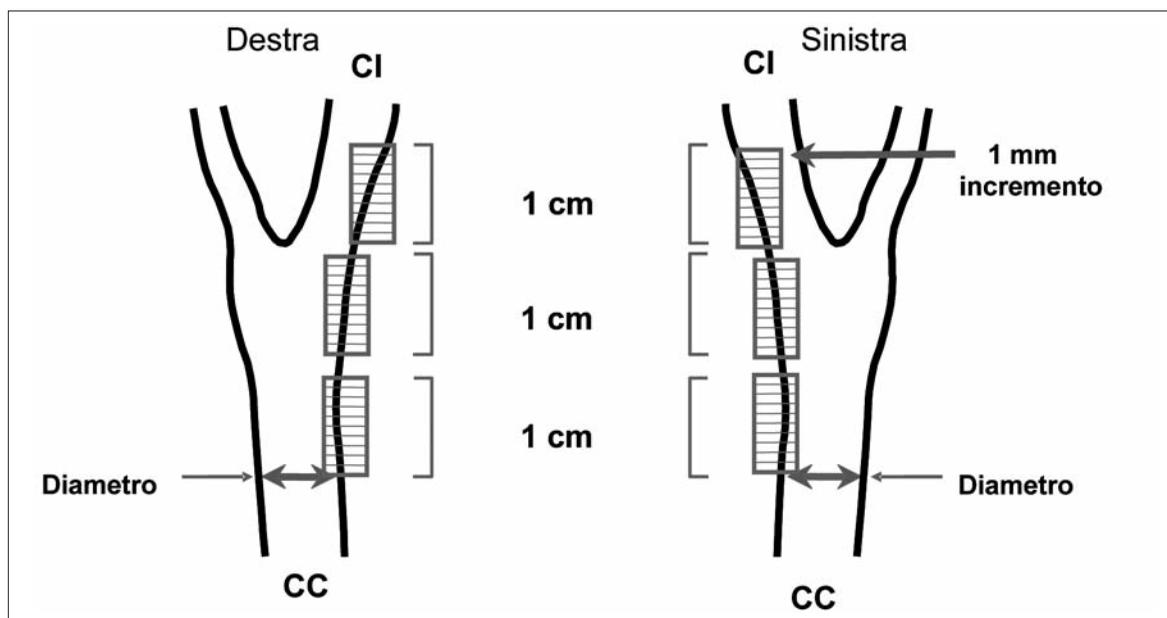


Figura 1 - Misurazione ultrasonografica dell'IMT carotideo. Il valore di IMT è dato dalla migliore immagine in scansione longitudinale e proiezione laterale dei seguenti segmenti: ultimi 10 mm della carotide comune, bulbo carotideo, primi 10 mm della carotide interna distalmente alla biforcazione. Nelle 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.

Per convenzione si considera limite normale per l'IMT un ispessimento $<0,9$ mm. I valori compresi tra 0,9 e 1,3 sono considerati indicativi di ispessimento intimale (18).

La disfunzione endoteliale concorre allo sviluppo

della malattia aterosclerotica e può essere valutata mediante la misurazione della dilatazione flusso-mediata (FMD) dell'arteria brachiale, cioè l'aumento di calibro del vaso indotto dall'aumento del flusso arterioso (shear-stress) post-ischemia.

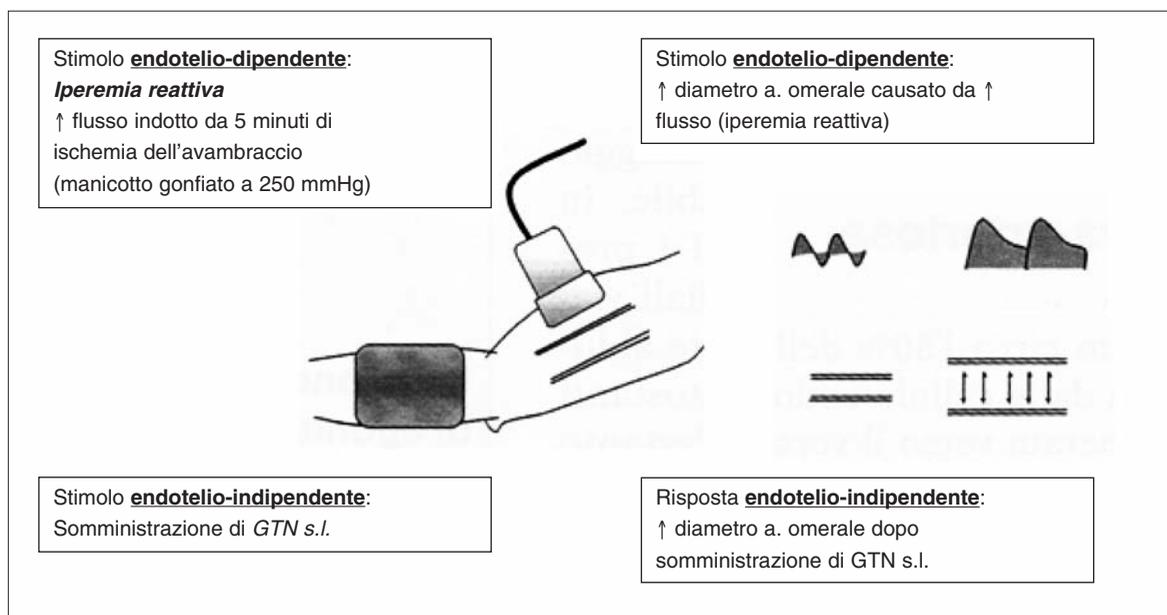


Figura 2 - Metodo di valutazione della dilatazione endotelio-dipendente ed endotelio-indipendente.

La valutazione della FMD è stata ottenuta mediante scansione longitudinale B-mode dell'arteria brachiale, circa 5-10 cm sopra la piega del gomito.

La risposta endotelio-dipendente è stata confrontata con la risposta endotelio-indipendente, cioè la vasodilatazione dovuta alla stimolazione diretta delle cellule muscolari lisce ottenuta con la somministrazione di basse dosi (25 µg) di trinitrato di glicerina (GTN) sublinguale.

L'FMD e la GNT sono state calcolate come incremento percentuale del diametro dell'arteria brachiale rispetto al valore basale (Fig. 2).

I parametri ottenuti sono stati correlati con età, pressione arteriosa, BMI e con i fattori legati all'attività della malattia articolare: durata di AP (DAP), durata di psoriasi (DP), indice di attività di malattia Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), indice di funzionalità Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), impegno articolare periferico con il numero di articolazioni dolenti (NAD) e tumefatte (NAT), velocità di eritrosedimentazione (VES) e PCR.

ANALISI STATISTICA

Le variabili continue sono state descritte come media ± deviazione standard (DS).

Le differenze tra i gruppi sono state valutate utilizzando il sample t-test.

La prevalenza delle variabili categoriche è stata espressa con tabelle di contingenza e confrontate utilizzando il metodo Pearson X² test.

Le correlazioni univariate tra le variabili continue sono state valutate con il coefficiente di correlazione di Pearson con le probabilità aggiustate di Bonferroni. Per i calcoli è stato utilizzato il sistema SYSTAT.

Tabella II - Markers precoci di aterosclerosi nei casi e nei controlli.

Markers precoci di aterosclerosi	Pazienti	Controlli	p	p*
IMT mean (mm)	0,7 ± 0,1	0,62 ± 0,09	0,007	0,025
M-MAX (mm)	0,86 ± 0,21	0,74 ± 0,13	0,002	0,032
FMD (%)	5,9 ± 2	7,5 ± 2,8	0,003	0,007
GTN (%)	8,3 ± 3,3	8,5 ± 3,9	n.s.	n.s.

IMT mean: media cumulativa dell'IMT medio misurato nei vari segmenti dell'asse carotideo bilateralmente.
M-MAX: media dei massimi ispessimenti misurati nei vari segmenti dell'asse carotideo bilateralmente.
FMD: dilatazione flusso-mediata endotelio-dipendente.
GTN: dilatazione endotelio-indipendente con trinitrato di glicerina.
p*= corretto per PAS.
I valori sono riportati come media±deviazione standard (DS).

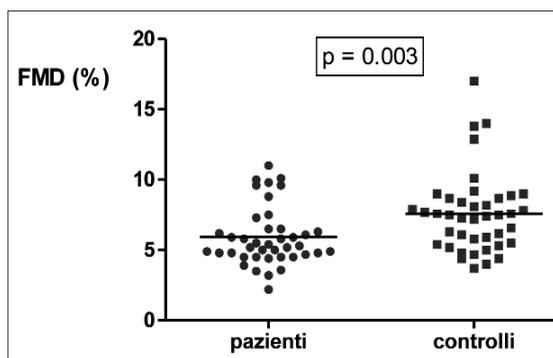


Figura 3 - FMD nei pazienti e nei controlli.

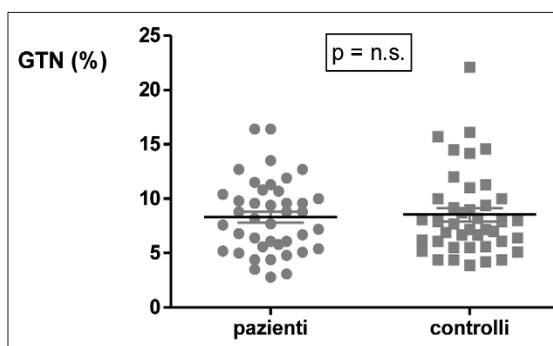


Figura 4 - GTN nei pazienti e nei controlli.

RISULTATI

Nel nostro studio è stata evidenziata una differenza significativa nei valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) tra i pazienti e i controlli (139,4±22,5 vs 127,4±14,0 mmHg; p<0,01). Non sono state evidenziate differenze significative per quanto riguarda età, sesso, BMI, circonferenza vita (CV), pressione arteriosa diastolica (PAD), frequenza cardiaca (FC) tra i due gruppi.

Le differenze ultrasonografiche sono evidenziate in tabella II.

Tabella III - Correlazioni tra IMT mean, M-MAX, FMD e variabili considerate.

Variabili	IMT mean		M-MAX		FMD	
	r	p	r	p	r	p
Età	0,181	n.s.	0,392	0,000	0,028	n.s.
BMI	0,159	n.s.	0,252	0,023	0,053	n.s.
PAS	0,217	0,05	0,446	0,000	-0,123	n.s.
PAD	0,035	n.s.	0,138	n.s.	-0,131	n.s.
DAP	-0,087	n.s.	0,022	n.s.	-0,000	n.s.
DP	-0,069	n.s.	-0,048	n.s.	-0,022	n.s.
NAD	-0,104	n.s.	-0,087	n.s.	0,202	n.s.
NAT	-0,175	n.s.	-0,192	n.s.	-0,056	n.s.
BASFI	0,030	n.s.	0,157	n.s.	0,083	n.s.
BASDAI	0,059	n.s.	0,322	0,042	0,026	n.s.
VES	0,113	n.s.	0,338	0,031	-0,056	n.s.
PCR	-0,040	n.s.	-0,010	n.s.	-0,061	n.s.

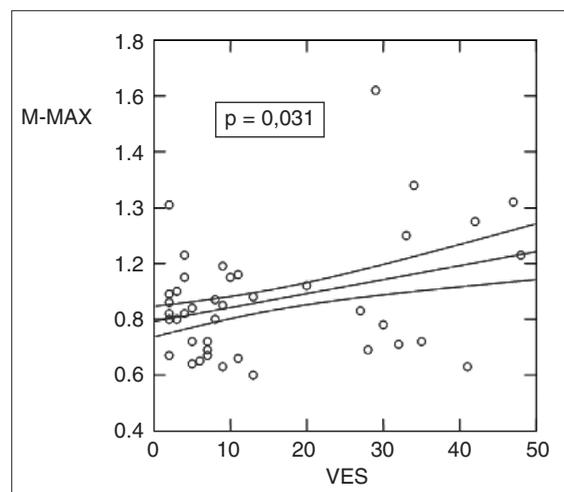
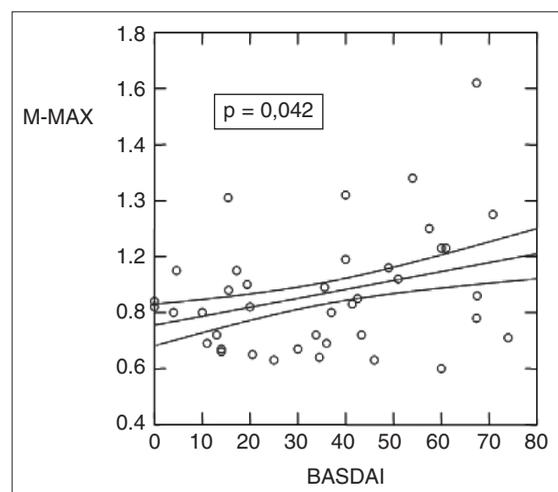
IMT mean: media cumulativa dell'IMT medio misurato nei vari segmenti dell'asse carotideo bilateralmente.
 M-MAX: media dei massimi ispessimenti misurati nei vari segmenti dell'asse carotideo bilateralmente.
 FMD: dilatazione flusso-mediata endotelio-dipendente.
 BMI: body mass index.
 PAS: pressione sistolica.
 PAD: pressione diastolica.
 DAP: durata dell'artrite psoriasica.
 DP: durata della psoriasi.
 NAD: numero di articolazioni dolenti.
 NAT: numero di articolazioni tumefatte.
 BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.
 BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index.
 VES: velocità di eritrosedimentazione.
 PCR: proteina C reattiva.

Nei pazienti si è osservato un IMT mean e un M-MAX più elevati rispetto ai controlli ($p < 0,01$). La FMD è risultata inferiore nei pazienti rispetto ai controlli ($p < 0,01$), mentre la GNT non ha mostrato differenze significative nei due gruppi (Fig. 3 e 4). La differenza nei valori di IMT mean, M-MAX e FMD tra i due gruppi si è mantenuta anche dopo

correzione per la PAS, che era l'unica variabile che differiva statisticamente.

Le correlazioni tra le variabili considerate e i markers ultrasonografici di aterosclerosi subclinica sono riportate in tabella III.

L'analisi delle correlazioni univariate ha dimostrato una correlazione positiva tra PAS e IMT mean

**Figura 5** - Correlazione tra M-MAX e VES nei pazienti.**Figura 6** - Correlazione tra M-MAX e BASDAI nei pazienti.

($r=0,217$; $p=0,05$) nella popolazione in studio. Nessuna correlazione è stata evidenziata tra IMT mean e i parametri clinico-biumorali di malattia. M-MAX è risultato correlato positivamente nei due gruppi con età ($r=0,392$; $p<0,001$), BMI ($r=0,252$; $p<0,05$) e PAS ($r=0,446$; $p<0,001$), e nei pazienti con VES ($r=0,338$; $p<0,05$) e BASDAI ($r=0,322$; $p<0,05$) (Fig. 5 e 6). Nessuna delle variabili considerate è risultato correlata con FMD.

DISCUSSIONE

Le patologie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte nei pazienti con AP, pari al 36,2%, con un RR di 1,3 rispetto alla popolazione generale (9). Recentemente alcuni studi hanno evidenziato un' aumentata prevalenza di aterosclerosi subclinica nell' AP, con IMT più elevato (10, 19) e la presenza di disfunzione endoteliale anche in assenza di una patologia cardiovascolare clinicamente evidente o di anomalie ecocardiografiche (20, 21). Han et al. hanno dimostrato una maggior frequenza di comorbidità con il DM, la dislipidemia e l' IPA nei pazienti affetti da AP rispetto alla popolazione generale (22). Questi dati sono stati confermati anche da Tam et al. che hanno evidenziato come i pazienti con AP abbiano un più elevato BMI (23).

La psoriasi risulta, inoltre, associata più frequentemente a obesità, DM, IPA (24) e ad un aumentato rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare. In particolare l' indice Psoriasis Area and Severity Index (PASI) sembra correlato con la presenza di placche aterosclerotiche (25, 26).

Questi riscontri fanno supporre uno stretto legame fra sistema metabolico e immunitario, dato che l' AP e la psoriasi condividono un basso grado di infiammazione (27). Ad esempio l' interleuchina 6 (IL-6), che ha un ruolo chiave nel processo infiammatorio inducendo la produzione di PCR, può stimolare l' asse ipotalamo-ipofisario che è associato all' obesità, all' IPA e all' insulino-resistenza (28). L' aumento della mortalità cardiovascolare nell' AP sembra inoltre correlato con l' attività di malattia, con valori elevati di VES e grado radiologico (29).

Nel nostro studio l' IMT è risultato correlato con il BMI e PAS; l' IMT mean e l' M-MAX sono risultati più elevati in pazienti con AP rispetto ai controlli. La differenza tra i 2 gruppi è risultata significativa, anche se all' interno del range di normalità dei valori ($<0,9$ mm). L' IMT mean, che è espres-

sione soprattutto del carico pressorio, è risultato ovviamente correlato con la PAS. Non sono state evidenziate correlazioni con i fattori di rischio tradizionali valutati e con l' attività della malattia articolare.

L' M-MAX, che è espressione soprattutto del processo aterosclerotico, è risultato correlato con alcuni dei fattori di rischio tradizionali valutati età, BMI e PAS. Significativa è risultata la correlazione di M-MAX con VES e BASDAI, che sono espressione di attività di malattia.

La correlazione con la VES nonostante valori modestamente aumentati, per lo stato infiammatorio che in queste forme non si esprime quasi mai con elevati indici di infiammazione, sarà oggetto di futura attenzione.

La DAP, l' impegno articolare e la PCR non hanno evidenziato alcuna correlazione con i parametri di danno vascolare.

Significativo è stato il riscontro di FMD con valori più bassi nei pazienti con AP; essendo questo un marcatore di disfunzione endoteliale, risultava più precocemente alterato rispetto all' IMT nell' aterosclerosi subclinica.

La disfunzione endoteliale concorre allo sviluppo della malattia aterosclerotica attraverso la vasocostrizione, l' adesione delle piastrine, dei monociti alla parete vasale e la proliferazione di cellule muscolari lisce. Nella disfunzione endoteliale si assiste alla prevalente produzione di sostanze vasocostrittrici, quali angiotensina II ed endotelina-1, con diminuita produzione di ossido nitrico. Questo alterato equilibrio comporta un rimodellamento vascolare, con 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 (30-32). La disfunzione endoteliale 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.

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 (33). La FMD nel nostro studio non è risultata correlata con nessuna delle variabili considerate.

Nei pazienti di questo studio l'impegno cutaneo era presente con una estensione limitata nell'87,8% dei casi, nessuna correlazione è stata evidenziata tra la DP e i markers di aterosclerosi subclinica.

In questo studio i pazienti affetti da AP, per il modesto incremento di IMT e la riduzione di FMD, sembravano predisposti a un maggior rischio di aterosclerosi subclinica.

Tale riscontro potrebbe essere riconducibile alle alterazioni del sistema immunitario e all'attività di

malattia, date le correlazioni con la VES e il BAsDAI.

Ulteriori studi saranno necessari per confermare tali dati; il programma futuro sarà quello di aumentare la numerosità della popolazione, prendere in considerazione altri aspetti relativi all'infiammazione come il dosaggio di citochine pro-infiammatorie compreso il TNF-alfa, e confrontare tali dati con una popolazione con un esclusivo impegno cutaneo e seguire il follow-up dei pazienti.

RIASSUNTO

Oggetto di questo studio è stato valutare la presenza di aterosclerosi subclinica in una casistica di 41 pazienti affetti da artrite psoriasica (AP) mediante lo studio ultrasonografico dello spessore mediointimale (IMT) carotideo e della dilatazione flusso-mediata (FMD) dell'arteria brachiale. Questo lavoro ha dimostrato la presenza nei pazienti con AP di una disfunzione endoteliale, marcatore precoce di aterosclerosi subclinica, e un trend di IMT più elevato rispetto alla popolazione generale.

Un dato interessante è la correlazione dell'M-MAX (media cumulativa di tutti i massimi IMT) con la VES e il BAsDAI, che sono indici di attività dell'AP.

Parole chiave - Aterosclerosi subclinica, artrite psoriasica, ispessimento medio-intimale, disfunzione endoteliale.

Key words - *Subclinical atherosclerosis, psoriatic arthritis, intima-media thickness, endothelial dysfunction.*

BIBLIOGRAFIA

- Punzi L. Artrite Psoriasica. In: Malattie Reumatiche. Todesco S, Gambari PF, Punzi L eds McGraw-Hill, Milano 2007; 175-181.
- Del Rincón I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, O'Leary DH, Escalante A, et al. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1833-40.
- Hahn BH, Grossman J, Chen W, McMahon M. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia. *J Autoimmun* 2007; 28: 69-75.
- Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 99-106.
- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-95.
- Shoenfeld Y, Sherer Y, Harats D. Atherosclerosis as an infectious, inflammatory and autoimmune disease. *Trends Immunol* 2001; 22: 293-5.
- Jonsson SW, Backman C, Johnson O, Karp K, Lundström E, Sundqvist KG, et al. Increased prevalence of atherosclerosis in patients with medium term rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 2597-602.
- Wong K, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1868-72.
- Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Amigo-Diaz E, Dierssen T, Martin J, Gonzalez-Gay MA. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factor. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1074-80.
- Moll JMN, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3: 51-78.
- 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.
- 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.
- Sutton-Tyrrell K, Wolfson SK, Thomson T, Kelsey SF. Measurement of variability in duplex-scan assessment of carotid artery. *Stroke* 1992; 23: 215-20.
- Carotti M, Salaffi F, Mangiacotti M, Cerioni A, Giuseppetti GM, Grassi W. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: the role of high-resolution B mode ultrasound in the measurement of the arterial intima-media thickness. *Reumatismo* 2007; 59: 38-49.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. 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.
- de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, et al. Measurement of arterial wall

- thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109 (Suppl. 1): 33-88.
18. Salonen R, Salonen JT: Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. *J Intern Med* 1991; 229: 225-31.
 19. Eder L, Zisman D, Barzilai M, Laor A, Rahat M, Rozenbaum M, et al. Subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis: a case-control study. *J Rheumatol* 2008; 35: 877-82.
 20. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Miranda-Fillooy JA, Amigo-Diaz E, Testa A, Garcia-Porrúa C, et al. Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factor. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 287-93.
 21. Gonzalez-Juanatey C, Amigo-Diaz E, Miranda-Fillooy JA, Testa A, Revuelta J, Garcia-Porrúa C, et al. Lack of echocardiographic and doppler abnormalities in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factor. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35: 333-9.
 22. Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006; 33: 2167-72.
 23. Tam LS, Tomlinson B, Chu TTW, Li M, Leung YY, Kwok LW, et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls- the role of inflammation. *Rheumatology* 2008; 47: 718-23.
 24. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 829-35.
 25. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, Ochsendorf FR, Zollner TM, Thaci D, et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br. J. Dermatology* 2007; 156: 271-6.
 26. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; 296: 1735-41.
 27. Escárcega RO, García-Carrasco M, Fuentes-Alexandro S, Jara LJ, Rojas-Rodríguez J, Escobar-Linares LE, et al. Insulin resistance, chronic inflammatory state and the link with systemic lupus erythematosus-related coronary disease. *Autoimmun Rev* 2006; 6: 48-53.
 28. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148: 209-14.
 29. Gladman DD, Farewell VT, Wong K, Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. II. Prognostic indicators for death. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1103-10.
 30. Dzau VJ. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease. A unifying hypothesis. *Hypertension* 2001; 37: 1047-52.
 31. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Salvetti A. Endothelial dysfunction in Hypertension. *J Nephrol* 2000; 13: 205-10.
 32. Lerman A, Zeiher M. Endothelial function, cardiac events. *Circulation* 2005; 111: 363-8.
 33. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donald A, Ferrannini E, Halcox 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.