

LAVORO ORIGINALE

Aterosclerosi e artrite reumatoide: analisi dei rapporti fra ispessimento intima-media della carotide comune e attività di malattia e disabilità*

Atherosclerosis and rheumatoid arthritis: relationships between intima-media thickness of the common carotid arteries and disease activity and disability

G. Cuomo, P. Di Micco¹, A. Niglio¹, G. La Montagna, G. Valentini

Unità di Reumatologia, ¹Dipartimento di Medicina Interna; Seconda Università di Napoli

SUMMARY

Objectives. To investigate the intima-media thickness of the common carotid arteries (IMT-CCA) in patients with Rheumatoid Arthritis (RA), and its relationships with classical atherosclerosis risk factors and disease features i.e. duration, activity and disability.

Methods. 48 RA patients (35 F, 13 M; age 26-69 years median 55; disease duration 1-18 years, median 8), and 22 controls (16 F, 6 M; age 28-66, median 50) matched for classical atherosclerosis risk factors, i.e. age, sex, smoking, blood pressure, body mass index, diabetes, familiarity, and for postmenopausal status, were studied. IMT and plaques were measured in the left and right common carotid arteries. Serum total cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein AI, apolipoprotein B, and rheumatoid factor were determined in patients and controls. The DAS28, the HAQ-DI and disease duration were considered as clinical parameters reflecting disease status.

Results. The IMT-CCA (mean \pm SD) was significantly greater in the 48 RA patients than in the 22 controls subjects (1.00 ± 0.25 vs. 0.78 ± 0.21 ; $p=0.0007$). In the 70 subjects investigated CCA-IMT resulted to be significantly correlated with diastolic blood pressure, body mass index, triglycerides and RA status. In the 48 RA patients no correlation was detected with either disease duration or activity or disability. **Conclusion:** our study confirms an increased IMT in RA patients without any clinically evident manifestation of cardiovascular disease. It supports the existence of sub-clinical atherosclerosis in RA.

Reumatismo, 2004; 56(4):242-246

INTRODUZIONE

Il coinvolgimento dell'apparato cardiovascolare ed in particolare la cardiopatia ischemica rappresenta una delle più frequenti cause di morte nell'artrite reumatoide (AR) (1, 2). I comuni fattori di rischio chiamati comunemente in causa per le malattie cardiovascolari, non sembrano, da soli, giustificare la più alta incidenza di morte da malattie cardiovascolari nell'AR (3, 4). Sono stati in-

vocati, quindi, altri fattori quale è appunto il processo infiammatorio tipico della malattia, anche in considerazione di similitudini registrate nella risposta immuno-flogistica dell'aterosclerosi e dell'AR (5-8).

Studi recenti hanno, inoltre, dimostrato che vi è anche, in aggiunta ad un aumento di morbilità e mortalità cardiovascolari nei pazienti con AR, un incremento della prevalente aterosclerosi subclinica come evidenziato da un aumento dell'ispessimento intima-media dell'arteria carotide comune (9, 10). Al momento del disegno del nostro studio nessun gruppo aveva valutato questo aspetto nella popolazione italiana, che è caratterizzata da una bassa prevalenza di mortalità e morbilità cardiovascolare rispetto a quella di altri Paesi Occidentali (11). In questo articolo noi riportiamo i risultati

*lavoro premiato al XL Congresso SIR, Udine 2003

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Giovanna Cuomo

Unità Operativa di Reumatologia

Seconda Università degli Studi di Napoli

Via Pansini 5, 80131 Napoli

E-mail: giovanna.cuomo@libero.it

preliminari della valutazione dell'IMT in una serie di pazienti con AR ammessi consecutivamente alla nostra Unità.

MATERIALI E METODI

Popolazione dello studio

Sono stati considerati per lo studio i pazienti affetti in modo consecutivo all'ambulatorio dell'Unità Operativa di Reumatologia della Seconda Università degli Studi di Napoli. Sono stati arruolati 48 pazienti con AR (35 F, 13 M; età 26-69 mediana 55), tutti soddisfacenti i criteri di classificazione dell'ACR (12), e 22 soggetti controllo (16 F, 6 M; età 28-66, mediana 50) affetti da artrosi o fibromialgia. Tutti i partecipanti allo studio firmarono un consenso informato. Nessuno dei soggetti presentava segni laboratoristici o clinici di malattia renale, epatica, tiroidea, infettiva, nessuno di essi presentava storia o evidenza clinica di stroke o infarto cardiaco.

Tutti i pazienti avevano ricevuto farmaci in monoterapia o terapia combinata: antinfiammatori non-steroidi (FANS), methotrexate (MTX) o altri farmaci antireumatici (DMARDs), acido folinico, basse dosi corticosteroidi (CS).

Valutazione dell'attività e della severità di malattia

Sono stati valutati come variabili cliniche la stadiazione dell'attività e della severità di malattia mediante i seguenti parametri: indice di disabilità (HAQ-DI) (13), indice di attività di malattia (DAS 28) (14), durata di malattia, Fattore Reumatoide (FR).

Fattori di rischio per l'aterosclerosi

L'analisi dei fattori di rischio di malattie cardiovascolari è stata effettuata in ambulatorio secondo protocolli standard. È stata valutata la pressione arteriosa con uno sfigmomanometro a mercurio standard tre volte: le prime due misurazioni a distanza di un minuto l'una dall'altra in posizione seduta, la terza valutazione dopo cinque minuti in posizione sdraiata, prendendo in considerazione il valore medio. È stato effettuato un prelievo di sangue a digiuno per valutare colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi tramite metodo enzimatico-colorimetrico, colesterolo LDL mediante formula di Friedewald et al. (15); apolipoproteina AI (Apo AI), apolipoproteina B (Apo B) mediante immunodiffusione radiale.

È stato valutato l'indice di massa corporea (BMI) calcolato dividendo il peso (Kg) con il quadrato dell'altezza (m). Sono stati registrati lo stato menopausale e la familiarità per malattie cardiovascolari.

Valutazione dell'ispessimento dell'arteria carotide (IMT) mediante ultrasonografia B-mode

L'IMT e le placche sono state misurate nella arteria carotide comune di destra e di sinistra in paziente in posizione supina. Lo studio ultrasonografico è stato effettuato usando un ecografo con sistema HDI 1500 - ATL - Philip Medical System Company - USA, mediante sonda lineare a multi-frequenza (7-10 MHz). L'operatore ha usato tre differenti angoli di scannerizzazione obliquo anteriore, laterale, e obliquo posteriore per identificare il più alto grado di ispessimento intima-media (16). Sono state effettuate tre misure in entrambe le arterie carotidi e l'IMT è stato considerato la media delle tre (17, 18). È stata definita placca una protrusione distinta >1.5 mm all'interno del lume vasale. Lo stesso esaminatore, che non conosceva le caratteristiche cliniche dei pazienti e dei soggetti, ha effettuato l'esame.

Analisi Statistica

I valori sono stati espressi come media \pm deviazione standard (SD). Sono stati utilizzati i seguenti tests: Mann-Whitney, del Chi-quadrato, la regressione lineare e multipla. Valori di $P < 0.05$ sono stati considerati significativi.

RISULTATI

La tabella I mostra i parametri demografici e clinici dei pazienti e dei soggetti controllo. Non è stata riscontrata nessuna differenza significativa per età, sesso, BMI, fumo, pressione arteriosa e stato post-menopausale.

La tabella II mostra i parametri di attività e di severità valutati nei 48 pazienti.

Tutti i pazienti erano in trattamento con anti-infiammatori non steroidei e basse dosi di corticosteroidi (≤ 10 mg/die, media 8.6 ± 1.3), 44/48 con methotrexate (≤ 20 mg/settimana, media 13.6 ± 3.9) e acido folinico, 4/48 altri DMARDs (Ciclosporina 200 mg/die) in associazione con il MTX.

Il valore medio dell'IMT (media \pm SD) dell'arteria carotide comune di destra e di sinistra è risultato essere significativamente più alto nei pazienti

Tabella I - Parametri demografici e clinici dei 70 soggetti in studio.

Parametro	Pazienti (48)	Controlli (22)	p
Età (anni)	52.9±10.0	47.8±10.2	0.06
Femmine/ maschi	35/13	16/6	1
Indice di massa corporea (kg/m ²)	25.1±3.1	24.8±3.1	0.6
Ipertensione	15/48	4/22	0.3
Stato post-menopausale	25/35	10/16	0.5
Fumo	24/48	11/22	1
Colesterolo (mg/dl)	176.3±35.2	181.1±42.6	0.7
LDL colesterolo (mg/dl)	99.1±33.1	97.7±32.1	0.9
HDL colesterolo (mg/dl)	58.3±19.5	57.6±26.1	0.9
Trigliceridi	146.8±53.3	167.6±65.7	0.1
ApoAI mg/dl	167.4±52.2	210.9±65.2	0.04*
Apo B mg/dl	116.4±46.1	128.3±31.8	0.5

HDL = lipoproteina ad alta densità; LDL = lipoproteina a bassa densità,
 Apo AI = apolipoproteina AI; Apo B = apolipoproteina B.
 * = differenza significativa.

rispetto a soggetti controllo (1.00±0.25 vs 0.78±0.21; p=0.0007). Placche furono evidenziate in 12 pazienti e in 3 controlli. Il livello plasmatico di colesterolo totale (176.3±35.2 vs 181.1±42.6), colesterolo HDL (58.3±19.5 vs 57.6±26.1), colesterolo LDL (99.1±33.1 vs 97.7±32.1), trigliceridi (146.8±53.3 vs 167.6±65.7) e apolipoproteina B (116.4±46.1 vs 128.3±31.8), è risultato nel range di normalità, sia nei pazienti che nei soggetti controllo; mentre il livello plasmatico di apolipoproteina AI (167.4±52.2 vs 210.9±65.2; p=0.04), è risultato significativamente più basso nei pazienti rispetto ai controlli.

Nel gruppo di pazienti l'IMT non risultò correlato con marcatori aterogenici, con indici di infiammazione, o con altri parametri di attività di malattia.

Tabella II - Parametri di attività e disabilità nei 48 pazienti.

Durata di malattia (anni)	8.7±6.4
HAQ (range 0-3)	1.30±0.57
No articolazioni dolenti (0-28)	15.3±6.5
No articolazioni tumefatte (0-28)	5.5±5.7
Dolore, 0-100 scala visuo-analogica	57.4±18.3
Valutazione globale del paziente, 0-100 scala	56.9±17.7
Valutazione globale del medico, 0-100 scala	55.9±16.2
Durata di rigidità mattutina, Minuti	104.3±46.4
DAS28	5.8±1.1
VES	35.3±19.8
Fattore Reumatoide (+/-)	35/13

HAQ = Health Assessment Questionnaire; DAS = disease activity score.

È stata evidenziata in entrambi i gruppi una correlazione tra l'IMT e la pressione arteriosa sistolica, l'indice di massa corporea e i trigliceridi (dati non mostrati).

Non è stata rilevata alcuna correlazione tra severità, cronicità, disabilità e attività dell'artrite reumatoide con l'IMT.

L'analisi in regressione multipla ha dimostrato l'esistenza di correlazione nei 70 soggetti studiati fra IMT pressione arteriosa diastolica, indice di massa corporea, stato di malattia.

DISCUSSIONE

Il nostro studio ha dimostrato che pazienti italiani non selezionati presentano un'aumentata prevalenza di aterosclerosi subclinica, così come già registrato in studi recenti effettuati sulle popolazioni del Nord America e del Giappone (9, 10).

Per quanto concerne i fattori di rischio classici dell'aterosclerosi non fu registrata alcuna differenza fra i pazienti e i controlli fatta eccezione per una diminuzione dell'APO-AI. L'APO-AI è la proteina che veicola il colesterolo HDL. Questa frazione del colesterolo è risultata diminuita in altri studi (9). Noi non possiamo confermare questo risultato.

Lipoproteina a omocisteina sono state riportate aumentate nei pazienti con AR (19). Noi non abbiamo valutato questo aspetto.

Per quanto concerne l'attività e la severità di malattia, abbiamo cercato correlazioni tra l'IMT o le

placche e i parametri che riflettono tali aspetti della malattia. I nostri risultati non hanno evidenziato alcuna correlazione tra aterosclerosi subclinica (IMT, placche) e attività, durata e severità della malattia. Questo risultato potrebbe dipendere dalla natura trasversale dello studio e dalla mancata considerazione del danno radiologico. È in corso uno studio prospettico teso ad evidenziare questi aspetti. Non abbiamo evidenziato alcuna correlazione tra i farmaci incluso methotrexate e corticosteroidi e l'IMT. Questo risultato è consistente con diversi studi epidemiologici sulla mortalità nella AR e la relazione di essa con i farmaci (2, 20), che essi dimostrano che la terapia con DMARD non incrementa la mortalità nella AR.

I risultati ottenuti in regressione multipla sembrerebbero supportare l'ipotesi che l'aterosclerosi subclinica nell'AR è correlata non solo a noti fattori di rischio ma alla malattia di per sé, verosimilmente al processo infiammatorio nonostante la mancata evidenza di correlazione con l'attività di malattia (21).

I nostri risultati suggeriscono che ogni paziente di artrite reumatoide sia valutato sul piano del profilo di rischio cardiovascolare per evidenziare una aterosclerosi subclinica. Il regime terapeutico deve contenere misure e/o farmaci atti ad antagonizzare il processo aterogenico al di là di ciò che può essere ottenuto abbattendo l'infiammazione propria della malattia (22, 23).

RIASSUNTO

Obiettivo del nostro studio è quello di valutare l'ispessimento intima-media (IMT-CCA) delle arterie carotidi comuni in pazienti con artrite reumatoide (AR), e indagare l'eventuale correlazione tra questo parametro, i fattori classici di rischio per l'aterosclerosi e l'attività di malattia, la durata, e la disabilità.

Materiali e Metodi. Sono stati esaminati quarantotto pazienti con AR (35 F; 13 M; età compresa tra 26-69 anni, mediana 55; con durata di malattia compresa tra 1-18 anni, mediana 8) tutti soddisfacenti i criteri dell'ACR, e 22 controlli (16 F; 6 M; età compresa tra 28-66 anni, mediana 50), con un profilo simile dei fattori di rischio classici per l'aterosclerosi, i.e. età, sesso, fumo, pressione arteriosa, indice di massa corporea, diabete, familiarità e dello stato menopausale. I pazienti e i controlli furono tutti sottoposti a un esame ultrasonografico atto a valutare la presenza di placche e l'ispessimento intima-media delle carotidi comuni. I pazienti e i soggetti controllo, inoltre, effettuarono i seguenti esami di laboratorio: colesterolo totale, trigliceridi, HDL-colesterolo, LDL-Colesterolo, apolipoproteina AI, apolipoproteina B, fattore reumatoide. L'attività di malattia dell'AR fu valutata mediante DAS28, la disabilità mediante l'HAQ-DI.

Risultati. L'IMT della carotide comune è risultato significativamente maggiore nei 48 pazienti rispetto ai 22 controlli (1.00 ± 0.25 vs 0.78 ± 0.21 ; $p=0.0007$). Nei 70 soggetti valutati, pazienti/controlli, è stata rilevata correlazione significativa tra CCA-IMT e la pressione arteriosa diastolica, l'indice di massa corporea, lo stato di malattia (Artrite Reumatoide). Nel gruppo dei pazienti l'IMT non è risultato essere correlato ad alcun parametro di malattia.

Conclusioni: Il nostro studio conferma che l'IMT della carotide comune è significativamente più alto nei pazienti di AR rispetto ai controlli, supportando, così, l'esistenza di una aterosclerosi subclinica in pazienti con AR.

Parole chiave - Artrite reumatoide, aterosclerosi, infiammazione, arterie carotidi comuni, ispessimento intima-media.
Key words - Rheumatoid Arthritis, Atherosclerosis, inflammation, common carotid arteries, intima-media thickness.

BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Dahlqvist SR. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol* 1997; 24: 445-51.
3. Isomaki HA, Mutru O, Koota K. Death rate and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1975; 4: 205-8.
4. Mutru O, Laakso M, Isomaki H, Koota K. Ten year mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1985; 290: 1797-9.
5. Manzi S, Wasko MC. Inflammation-mediated rheumatic diseases and atherosclerosis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 321-5.
6. Greaves DR, Channon KM. Inflammation and immune responses in atherosclerosis. *Trends Immunol* 2002; 23: 535-41.
7. Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation* 1999; 100: 2124-6.
8. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 14: 340: 115-26.
9. Park YB, Ahn CW, Choi HK, Lee SH, In BH, Lee HC, et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1714-9.

10. 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; 46: 1489-97.
11. Belcaro G, Nicolaidis AN, Ramaswami G, Cesarone MR, De Sanctis M, Incandela L, et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study (1)). *Atherosclerosis* 2001; 156: 379-87.
12. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
13. Ranza R, Marchesoni A, Calori G, Bianchi G, Braga M, Canazza S, et al. The Italian version of the Functional Disability Index of the Health Assessment Questionnaire. A reliable instrument for multicenter studies on rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 11: 123-8.
14. van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1845-50.
15. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
16. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, et al. Carotid artery intima-media thickness distribution in general population as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke* 1993; 24:1297-304.
17. Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H, Nishizawa H, Kodama M, Kajimoto Y, et al. Atherosclerosis in carotid artery of young IDDM patients monitored by ultrasound high-resolution B-mode imaging. *Diabetes* 1994; 43: 634-40.
18. Handa N, Matsumoto M, Maeda H, Hougaku H, Kamada T. Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis. Results of the Osaka follow-up study for ultrasonography assessment of carotid atherosclerosis. *Stroke* 1995; 26: 1781-6.
19. Pettersson T, Friman C, Abrahamsson L, Nilsson B, Norberg B. Serum homocysteine and methylmalonic acid in patients with rheumatoid arthritis and cobalaminopenia. *J Rheumatol* 1998; 25: 859-63.
20. Kroot EJ, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, Prevoo ML, van't Hof MA, van de Putte LB, et al. No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: up to 10 years of follow up from disease onset. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 954-8.
21. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis. An extrarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002; 46: 862-73.
22. Wiklund O, Hulthe J, Wikstrand J, Schmidt C, Olofsson SO, Bondjers G. Effect of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3-year randomized study. *Stroke* 2002; 33: 572-7.
23. Mason RP. Mechanisms of plaque stabilization for the dihydropyridine calcium channel blocker amlodipine: review of the evidence. *Atherosclerosis* 2002; 165: 91-9.