

Artrite reumatoide ed aterosclerosi

Rheumatoid arthritis and atherosclerosis

B. Seriola, A. Sulli, A. Burrioni, M. Cutolo

Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università degli Studi, Genova

SUMMARY

Evidence continue to accumulate indicating that patients with rheumatoid arthritis (RA) present an increased risk of cardiovascular disease (and death). The risk factors for coronary artery disease (CAD) in RA are not fully understood. However, a number of possible factors have been described, but more than one may be efficient, such as homocysteine, presence of antiphospholipid antibodies, altered serum levels of selected lipoproteins, and all together may have implications for the atherogenesis observed in these patients. Other factors that may facilitate this process, include corticosteroid use, methotrexate therapy and hormonal factors. However, the relative importance of these specific risk factors for the atherogenesis in this diseases is poorly known.

Recent findings indicate that cardiac death is increased in RA patients when compared with subjects without arthritis and that generally, the inflammatory process may contribute to atherosclerosis. In addition, other studies indicate that serum concentration of pro-inflammatory cytokines are found elevated at baseline, among patients at risk for future coronary occlusion.

Reumatismo, 2003; 55(3):140-146

Tra le manifestazioni extra-articolari dell'artrite reumatoide (AR), il coinvolgimento dell'apparato cardiovascolare ed in particolare la cardiopatia ischemica (*coronary artery disease*, CAD) rappresenta, per la sua severità prognostica, una delle più frequenti cause di morte (1). Complicanze vascolari associate al decorso dell'AR sono state riportate fin dal 1898 da Bannatyne che descrisse lesioni microtrombotiche a livello dei "vasa nervorum" dei nervi periferici (2). Tuttavia, solo negli anni '60, veniva riportata estesamente una diretta associazione tra comparsa di lesioni vasculitiche ed AR (vasculite reumatoide) a carico di vari sistemi quali il cardiovascolare, il muscolo-cutaneo, il gastroenterico e quello renale (3). Vari fattori di rischio sono spesso presenti nei pazienti affetti da AR al momento del primo evento trombotico, quali il fumo, il consumo di alcool, l'impiego di alti dosaggi di estrogeni, gli interventi chirurgici, i traumi, l'immobilità, l'ipertensione arteriosa, l'intolleranza ai carboidrati, la terapia steroidea ed il processo infiammatorio cronico stesso che accompagna il decorso della malattia. Questi potenziali fattori di rischio cardiovascolare

possono spiegare il più alto rischio di prematura aterosclerosi nei pazienti con AR.

INCIDENZA DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA NELL'ARTRITE REUMATOIDE

Nella popolazione in generale la mortalità, aggiustata per l'età, dovuta alla CAD, è stata ridotta di quasi il 30%, soprattutto grazie alla riduzione dei fattori di rischio ed alla rivascolarizzazione coronaria. Negli Stati Uniti, la CAD è tuttora responsabile di oltre 500.000 decessi l'anno (70% uomini) e riguarda circa 13 milioni di persone a rischio. L'iniziale presentazione clinica è quella di un evento ischemico acuto nel 65% circa dei pazienti, dell'angina pectoris nel 25% e della morte improvvisa (definita come evento che insorge entro un'ora dalla manifestazione dei sintomi spesso provocati dall'ischemia acuta) nella percentuale rimanente. L'8% degli infarti miocardici fatali colpisce soggetti di età superiore ai 65 anni (4).

D'altra parte, il rapporto standardizzato di mortalità (SMR), ovvero il numero di decessi per malattia cardiocircolatoria osservato in una popolazione di pazienti affetti da AR rispetto alla popolazione standard e calcolato applicando i tassi di mortalità specifici per età e sesso risulta essere aumentato del

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Bruno Seriola, Clinica Reumatologica
Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche
Università di Genova, Viale Benedetto XV 6, 16132 Genova
e-mail: seriolob@unige.it

5.25% (1). In particolare la più alta incidenza di mortalità, per cause riferibili alla CAD, è stata riscontrata nelle giovani donne tra i 15 e 49 anni (3.64%) (4) e nei pazienti al di sopra dei 60 anni (SMR 1.68 versus 1.41%) (5). In un recente lavoro, Rincon, et al. valutando l'associazione tra CAD ed aterosclerosi, ha evidenziato un rapporto di incidenza nei pazienti reumatoidi verso il gruppo di controllo, del 3.96 % (1.86%-8.43%) e del 3.17% (1.33%-6.36%) rispettivamente aggiustato per età, sesso e fattori di rischio (6).

Inoltre, l'associazione tra CAD ed AR, è risultata aumentata nei pazienti affetti da una maggiore durata della malattia, nelle donne postmenopausali, in coloro che presentavano noduli reumatoidi e manifestazioni extraarticolari, quali vasculite e quindi un persistente ed elevato titolo del fattore reumatoide (7).

FATTORI DI RISCHIO

L'evento critico responsabile dell'inizio del processo aterosclerotico consiste nella perdita dell'integrità dell'endotelio e delle sue funzioni. Il danno all'endotelio deriva da tre tipi di insulto: *emodinamico* (ipertensione e stress della parete), *chimico* [lipoproteine a bassa densità (Colesterolo delle LDL) e lipoproteine LDL-modificate, omocisteina, glucosio etc.] e *biologico* (virus, batteri, immunocomplessi circolanti, etc.). La perdita dell'integrità dell'endotelio consente l'infiltrazione di lipidi ed i monociti circolanti invadono la parete dell'arteria, diventando macrofagi residenti, fondendosi in strisce grasse (fatty streak) soggette a rotture, così da formare il nucleo lipidico molle, tipico della placca in maturazione. Le cellule muscolari lisce migranti producono tessuto fibroso e collagene. Le citochine ed i fattori di crescita derivati da macrofagi, cellule T, piastrine e cellule muscolari lisce partecipano alla maturazione della placca. Tale evento, che promuove l'aterosclerosi, riflette una condizione di infiammazione, dapprima acuta poi cronica, a livello dell'arteria che porta inevitabilmente ad una lesione irreversibile del vaso (8).

I cristalli di idrossiapatite di calcio sono già presenti nei primi stadi, quindi lo sviluppo, il tipo e il ritmo di crescita della placca dipendono da fattori di rischio coronario ambientali e genetici.

Generalmente, la placca ateromatosa non restringe il lume coronario fino ai 30-40 anni e si manifesta sotto due forme, che possono essere presenti nello stesso paziente. La placca fibrosa è meno problematica e diventa gradualmente occlusiva, mentre le

lesioni responsabili della maggior parte degli eventi ischemici acuti, sono formate da un nucleo lipidico molle e da un sottile tappo fibroso che tende a rompersi. Le manifestazioni cliniche della CAD sono determinate dall'integrità e dalle funzioni dell'endotelio, dalla stabilità della placca, dal numero di lesioni gravi e dalla correlazione tra trombotosi e trombolisi (9).

Il lungo periodo di latenza tra lo sviluppo della placca ateromatosa e la presentazione clinica del processo è un'occasione eccellente per prevenire gli eventi clinici fatali e non fatali nei pazienti che presentano fattori di rischio coronario. Una sintesi dei maggiori fattori di rischio accertati e di quelli postulati e presenti anche nei pazienti affetti da AR, è riportata nella tabella I.

I classici fattori di rischio per CAD, presenti nella popolazione in generale, sono importanti anche nell'AR e comprendono: ipercolesterolemia, diabete mellito, fumo, obesità, ipertensione e abitudini di vita sedentarie. Inoltre, altri fattori di rischio propri dell'AR, sono rappresentati dall'uso prolungato della terapia corticosteroidica ad alte dosi e dall'esordio della malattia nell'età senile.

Tuttavia, alcuni fattori di rischio meritano una migliore definizione.

a) Omocisteina. L'aumento dell'omocisteina plasmatica (Hcy), un amminoacido derivato dalla digestione e dal metabolismo delle proteine della carne e dei latticini, è un fattore di rischio significati-

Tabella I - Fattori di rischio per cardiopatia ischemica.

Fattori di rischio indipendenti	Fattori di rischio probabili
Età e sesso maschile	Stress e depressione
Elevato Colesterolo LDL e Ridotto Colesterolo HDL	Trigliceridi e Lipoproteina (a)
Fumo e ipertensione	Inattività fisica
Iperomocisteina	Aumentate concentrazioni Proteina C reattiva
Diabete	Grassi saturi nell'alimentazione
Deficit di: proteina S, proteina C, antitrombina III	Aumentate concentrazioni Fibrinogeno, fattore VIIa, PAI-I
Sostanze iatrogene: contraccettivi orali, alte dosi di estrogeni, trattamenti prolungati con corticosteroidi	Infezione da <i>Clamydia pneumoniae</i>
Anticorpi antifosfolipidi	Complessi immuni circolanti
HDL = lipoproteina ad alta densità; LDL = lipoproteina a bassa densità; PAI-I = indice di accumulo piastrinico.	

vo e, molto probabilmente, anche indipendente per le vasculopatie periferiche e la coronaropatia. I metaboliti dell'Hcy danneggiano direttamente le cellule endoteliali, aumentano l'ossidazione del colesterolo delle LDL, stimolano la crescita delle cellule muscolari, aumentano la trombogenicità e inibiscono la trombolisi. Recenti studi hanno evidenziato una stretta correlazione tra aumentate concentrazioni di Hcy ed aumentato rischio di complicanze vascolari (10, 11).

I fattori che modulano la concentrazione di Hcy comprendono: fattori enzimatici ereditari, funzionalità renale, acido folico assunto con la dieta, vitamina B6 e vitamina B12. Il trattamento di fondo dell'AR con methotrexate, determina un aumento delle concentrazioni di Hcy, mentre l'assunzione di acido folico è in grado di ridurre la concentrazione di Hcy (12).

b) Lipoproteine aterogene. Le maggiori proteine di superficie o apolipoproteine (apo A, B, C ed E), associate ai chilomicroni, e alle lipoproteine a bassissima densità (VLDL), a densità intermedia (IDL), a bassa densità (LDL) ed alta densità (HDL), sono responsabili della solubilità e del legame con il recettore e agiscono come co-enzimi. Il rischio CAD aumenta quando aumentano le concentrazioni plasmatiche totali delle lipoproteine a bassa densità e l'apo B dell'LDL; il rischio è inversamente correlato con l'Apo A-I dell'HDL.

Nel decorso dell'AR, le alterazioni del metabolismo lipidico sono frequenti. Svenson et al. hanno dimostrato in pazienti affetti da AR, che le concentrazioni di colesterolo totale, delle LDL e delle HDL sono ridotte dal 20% al 30% quando comparate con quelle di un gruppo di controllo, formato da soggetti sani, e suggerivano l'ipotesi che le frazioni lipidiche potessero venire alterate dal processo infiammatorio (13).

Questi dati sono stati confermati recentemente in una numerosa coorte di pazienti reumatoidi, nei quali è stata riscontrata una diretta correlazione tra le concentrazioni di colesterolo totale ed i fattori di rischio trombotico (14).

Anche i risultati della nostra esperienza sono in sintonia con quelli della letteratura. Infatti, su una popolazione di pazienti affetti da AR valutando il profilo lipidico, abbiamo osservato come le concentrazioni di colesterolo totale, delle Apo A1 e delle LDL fossero ridotte di circa il 20% e delle HDL di circa il 35% rispetto a quanto osservabile in un gruppo di controllo (15). Suddividendo gli stessi pazienti reumatoidi in base alla positività degli anticorpi anticardiolipina, abbiamo confermato

come i livelli delle stesse lipoproteine nei pazienti con anticorpi anticardiolipina positivi, fossero significativamente ridotti rispetto ai pazienti con AR e anticorpi anticardiolipina negativi.

Inoltre, nel gruppo di pazienti AR gli episodi trombotici, anamnesticamente riferiti, erano in numero maggiore rispetto sia ai pazienti, con anticorpi anticardiolipina negativi, sia rispetto ai controlli sani (15).

Un ulteriore fattore di rischio trombotico, con responsabilità diretta nella formazione della placca ateromatosa, è rappresentato dalla lipoproteina (a) [Lp (a)]. Infatti il fattore di rischio ereditario più diffuso per una CAD prematura è rappresentato da una incrementata concentrazione della Lp (a) poiché si associa ad un aumento degli eventi trombotici. Negli Stati Uniti, nei soggetti di razza caucasica una concentrazione superiore a 30 mg/dl è presente nel 25% della popolazione ed è considerata un fattore di rischio di CAD (16).

L'Pp (a) resiste ai farmaci che riducono i lipidi, e viene scarsamente ridotta dagli estrogeni. L'interesse per questa frazione lipoproteica, nell'ambito dei processi coagulativi, è nato dall'analogia strutturale esistente tra apo (a) e plasminogeno (16).

L'individuazione di queste comuni caratteristiche strutturali tra le due molecole, ha permesso di formulare l'ipotesi che il ruolo aterogeno della Lp (a) sia attribuibile alla capacità di questa lipoproteina di interferire sulla fibrinolisi plasmatica e tessutale. Tali osservazioni hanno permesso di affermare che la Lp (a) rappresenta con molta probabilità, "il ponte tra aterosclerosi e trombosi" (17, 18).

Sembra infatti che la Lp (a) si leghi ai recettori cellulari a livello endoteliale e possa quindi essere veicolata all'interno della barriera endoteliale, contribuendo in tal maniera, con la sua componente lipidica, alla genesi della placca ateromatosa (19). Alcuni recenti studi hanno confermato un significativo aumento delle concentrazioni di Lp (a) in pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e AR (20, 21).

In particolare, nella nostra esperienza abbiamo riscontrato valori significativamente superiori di Lp (a) nell'AR, osservando correlazioni significative nei pazienti reumatoidi con positività degli anticorpi anticardiolipina tra le concentrazioni di Lp (a) ed alcuni parametri della fase acuta dell'infiammazione, quali la velocità di eritrosedimentazione, la proteina C reattiva ed il fibrinogeno (22). I nostri risultati, inoltre, suggeriscono che le elevate concentrazioni di Lp (a) possono essere associate ad eventi trombotici, in particolare trombosi arte-

mentre la APS secondaria può realizzarsi nel contesto di una associazione con un'altra malattia a patogenesi immunitaria (25-27).

Caratteristica del processo trombotico dell'APS è che esso tende a ripetersi in vasi dello stesso calibro e nella stessa sede anatomica: per esempio, è probabile che un paziente che abbia già manifestato un episodio ictale, ripeta il medesimo evento. D'altra parte in altri casi, in cui si sia instaurata una vasculite necrotica digitale, si possano manifestare ulteriori occlusioni vascolari a carico delle stesse dita.

La presenza degli anticorpi anticardiolipina può essere riscontrata in associazione con numerose malattie autoimmuni, tra le quali il LES ed anche l'AR. Nell'AR l'incidenza della positività degli anticorpi antifosfolipidi è stimata tra il 5 e il 40%, a seconda delle casistiche considerate, mentre la frequenza nella popolazione sana, in numerosi studi varia tra il 2 ed il 10% (28).

In conclusione, esistono interessanti parallelismi tra la presenza di fattori di rischio di CAD in pazienti affetti da AR. Sebbene molti fattori siano coinvolti nella patogenesi dell'aterosclerosi, il processo infiammatorio che si sviluppa nella lesione vascolare iniziale, probabilmente contribuisce ad incrementare la progressione della placca aterosclerotica stessa. Quindi, non sorprende come l'aterosclerosi possa svilupparsi in malattie infiammatorie croniche come l'AR. Infatti, i mediatori sia cellulari sia biologici dell'infiammazione potrebbero rappresentare la chiave di lettura dello sviluppo e della progressione della lesione aterosclerotica in assoluto (Fig. 2).

SIMILITUDINI TRA ATEROSCLEROSI E ARTRITE REUMATOIDE

Alcuni studi hanno focalizzato nella componente infiammatoria dell'aterosclerosi un ruolo chiave nel processo trombotico coronarico, in particolare nell'angina instabile e nell'infarto miocardio acuto. Suggestivi, anche se non ancora completamente chiariti sono i rapporti tra aterosclerosi e malattie autoimmuni, in particolare tra aterosclerosi ed AR (29) (Fig. 3).

La proteina C reattiva, noto reattante della fase acuta dell'AR risulta essere espressa a concentrazioni elevate in alcune fasi attive di malattia dell'AR, così come è stata confermata essere un significativo parametro di predizione di rischio nella CAD (30).

Il perdurare del danno vascolare può risultare in un aumento delle proteine di flogosi con una diminuzione delle albumine ed un aumento delle gamma

	Aterosclerosi	Artrite Reumatoide
Attivazione dei macrofagi		
TNF α	↑	↑
Metalloproteasi	↑	↑
IL-6	↑	↑
Attivazione dei Linfociti T		
Recettore solubile IL-2	↑ (AI)	↑
CD3+ DR+	↑ (AI)	↑
CD4+ CD28-	↑ (AI)	↑
CD4+ IFN γ +	↑ (AI)	↑
Attivazione dei Linfociti B		
Autoanticorpi	0 or ↑	0 or ↑
Fattore Reumatoide	0	↑
Proteina C Reattiva	↑ (AI)	↑↑
Endotelina	↑	↑
Neoangiogenesi	↑	↑

Figura 3 - Correlazioni biologiche esistenti fra artrite reumatoide ed aterosclerosi. Markers presenti nella placca aterosclerotica e in quella di pazienti con Angina Instabile (AI).

globuline e del fibrinogeno, precursore della fibrina e fattore essenziale nella cascata della coagulazione. D'altra parte, aumentati livelli di fibrinogeno sono già stati correlati con un incremento del rischio di CAD (31).

In conclusione, i dati riportati dalla letteratura sui fattori di rischio di CAD nei pazienti affetti da AR confermano l'importanza del processo infiammatorio, così come l'alterato profilo lipidico ed autoanticorpale.

L'individuazione di tali parametri permette di meglio valutare il rischio di CAD tra le possibili complicanze extraarticolari della malattia reumatoide, rendendo quindi auspicabile con le adeguate terapie, incluse quelle biologiche, di migliorare sempre maggiormente la prognosi della malattia (32).

BIBLIOGRAFIA

1. Wolfe R, Hitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DD, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 481-94.
2. Bannatyne GA. *Rheumatoid arthritis*. II Ed John Wright, Bristol, 73, 1898.
3. Bywaters EGL, Scott JT. The history of vascular lesions in rheumatoid arthritis. *J Chron Dis* 1963; 16: 905-7.
4. Myllykangas-Luosujarvi R, Kautiainen H, Isomaki H. Cardiovascular mortality in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1065-7.
5. Gabriel S, Crowson C, O'Fallon WM. Heart disease in rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum* 1998; 9 (suppl) S132.

RIASSUNTO

Recenti studi hanno evidenziato come i pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) presentino un aumentato rischio di patologie cardiovascolari. I classici fattori di rischio di cardiopatia ischemica, presenti nella popolazione in generale, sono importanti anche nell'AR. Tuttavia, altri fattori di rischio propri dell'AR, quali la terapia steroidea ad alti dosaggi, il processo infiammatorio, la presenza degli autoanticorpi antifosfolipidici, le aumentate concentrazioni di omocisteina e l'alterato profilo lipidico possono spiegare il più alto rischio di prematura aterosclerosi nei pazienti reumatoidi. Altri fattori che possono facilitare questo processo includono l'uso di farmaci di fondo, quale il methotrexato, ormoni sessuali e alterate abitudini di stile di vita.

L'individuazione dei fattori di rischio permette di meglio valutare il rischio di cardiopatia ischemica tra le possibili complicanze extraarticolari della malattia reumatoide, rendendo quindi auspicabile con le adeguate terapie, incluse quelle biologiche, di migliorare sempre maggiormente la prognosi della malattia.

Parole chiave - Artrite reumatoide, aterosclerosi, trombosi, anticorpi antifosfolipidi, infiammazione.

Key words - *Rheumatoid arthritis, atherosclerosis, thrombosis, antiphospholipid antibodies, inflammation.*

6. Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Esclatlante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factor. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2737-45.
7. Mutru O, Laakso M, Isomaki H, Koota K. Cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Cardiology* 1989; 76: 71-7.
8. Ross R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340, 2: 115-26.
9. Rauch U, Osenda JJ, Fuster V, Badiman JJ, Fayad Z, Chesebro JH. Thrombus formation and atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences. *Ann Intern Med* 2001; 134: 224-38.
10. Seriola B, Fasciolo D, Sulli A, Cutolo M. Homocysteine and antiphospholipid antibodies in rheumatoid arthritis patients: relationships with thrombotic events. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 561-4.
11. Cristensen WG, Ajani UA, Glynn RJ, Hennekens CH. Blood levels of homocysteine and increased risk cardiovascular disease. Causal or casual? *Arch Intern Med* 2000; 160: 422-34.
12. Morgan SL, Baggott JE, Lee JY, Alarcon GS. Folic acid supplementation prevents deficient blood folate levels and hyperhomocysteinemia during longterm. Low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: implications for cardiovascular disease prevention. *J Rheumatol* 1998; 25: 441-6.
13. Svenson KLG, Lithell H, Hollgren R, Selinus I, Vesby B. Serum lipoprotein in active rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory arthritides. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1912-6.
14. Heliövaara M, Aho K, Knekt P, Reunanen A, Aromaa A. Serum cholesterol and risk of rheumatoid arthritis in a cohort of 52.800 men and women. *Br J Rheum* 1996; 35: 255-7.
15. Seriola B, Fasciolo D, Accardo S, Bertolini S, Gianfranceschi G, Calabresi L, Franceschini G, Cutolo M. Lipid profile and anticardiolipin antibodies in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 406-7.
16. Scanu AM, Fless GM. Lipoprotein (a): heterogeneity and biological relevance. *J Clin Invest* 1990; 6: 1709-15.
17. Loscalzo J. The relation between atherosclerosis and thrombosis. *Circulation* 1992; 86: 15-9.
18. Rees A. Lipoprotein (a): a possible link between lipoprotein metabolism and thrombolysis *Br Med J* 1991; 65: 2-10.
19. Frank S, Durovic S, Kostner GM. The assembly of lipoprotein (a). *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 109-14.
20. Borba EF, Santos RD, Bonfa E. Lipoprotein (a) levels in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994; 21: 220-3.
21. Seriola B, Accardo S, Cutolo M. Lipoprotein (a) and other risk factors in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23: 194-6.
22. Seriola B, Accardo S, Fasciolo D, Bertolini S, Cutolo M. Lipoprotein, anticardiolipin antibodies and thrombotic events in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 593-9.
23. Bowie EJW, Thompson JH, Pascuzzi CA, Owen CA. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med* 1963; 62: 416-30.
24. Seriola B, Accardo S. Aspetti clinici della sindrome da anticorpi anticardiolipina. *Reumatismo* 1999; 50: 282-4.
25. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and lupus lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in nonSLE disorders. *Ann Intern Med* 1990; 112: 682-98.
26. Seriola B, Cutolo M, Fasciolo D, De Cesari F, Accardo S. Anticardiolipin antibodies in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 1100-1.
27. Conti F, Priori R, Pittoni V, Pivetti-Prezzi P, Valesini G. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 1999; 3: 354-73.
28. Vilka P, Hernandez MC, Lopez-Fernandez MF, Battle J. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Thromb Haemost* 1994; 72: 209-13.
29. Pasceri V, Yet ETH. A tale of two diseases. Atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation* 1999; 100: 2124-8.
30. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.
31. D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1987; 258: 1183-6.
32. Shoenfeld Y, Harats D, Wick G. Atherosclerosis and autoimmunity. Elsevier, 2001.