

La sindrome metabolica nelle malattie reumatiche infiammatorie

Metabolic syndrome in inflammatory rheumatic diseases

D. Malesci, G. Valentini, G. La Montagna

Unità di Reumatologia, Dipartimento di Internistica Clinica e Sperimentale "F Magrassi e A Lanzara",
Seconda Università degli Studi di Napoli

SUMMARY

Toward the end of the last century a better knowledge of cardiovascular (CV) risk factors and their associations led investigators to propose the existence of a unique pathophysiological condition called "metabolic" or "insulin resistance syndrome". Among all, insulin-resistance and compensatory hyperinsulinemia are considered its most important treatment targets. Different definitions have been provided by World Health Organization (WHO) and by The Third Report of The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel (NCEP-ATP III). In particular, abdominal obesity, hypertension, low HDL cholesterol and hyperglycemia are the most common items used for its definition. The presence of MetS is effective in predicting the future risk of diabetes and coronaropathies.

The evidence of a higher CV risk rate among different rheumatic inflammatory diseases has recently been associated with high prevalence of MetS in some cases. Rheumatoid or psoriatic arthritis have the large series among arthritis, whereas systemic lupus erythematosus among connective tissue disorders.

This review analyses all most important studies about the evidence of MetS in rheumatic patients and the main clinical and prognostic significance of this relation.

Reumatismo, 2006; 58(3):169-176

PREMESSA

Nel 1988 Reaven (1) avanzò l'ipotesi che alcuni fattori di rischio cardiovascolare (CV) (ipertensione arteriosa, ipertrigliceridemia, ridotta tolleranza al glucosio) fossero correlati ad una condizione di insulinoresistenza (deviazione verso destra della curva dose risposta all'insulina per crescenti concentrazioni di glucosio e riduzione della risposta insulinica massimale) e chiamò sindrome X l'associazione di diabete tipo II, dislipidemia ed ipertensione arteriosa. Recentemente è stata confermata l'associazione tra i suddetti fattori di rischio e ne è stato valutato il rapporto con l'iperinsulinemia. È stata chiamata sindrome metabolica

(MetS) una condizione caratterizzata da obesità androide, ipertensione arteriosa, iperglicemia, riduzione dei livelli di colesterolo HDL e ipertrigliceridemia.

Sul piano classificativo sono stati proposti due ordini di criteri: quelli dell'OMS (2) e quelli del NCEP-ATP III (3) (Tab. I). Essi differiscono in alcuni aspetti: i diversi cut-off points di alcuni parametri simili come la circonferenza addominale e la dislipidemia (elevati trigliceridi, Apo-B ed LDL colesterolo, riduzione di HDL colesterolo) e la presenza solo nella classificazione dell'OMS di alcuni parametri come la microalbuminuria e l'insulinoresistenza. Una tale differenza si traduce in valutazioni diverse della prevalenza di MetS (15-24% fra i due gruppi) nello stesso campione (4, 5). I più, comunque considerano i criteri del NCEP-ATP III parimenti accurati, rispetto a quelli dell'OMS, più facilmente utilizzabili nella pratica clinica e maggiormente predittivi di morbilità e mortalità CV (5, 6).

La MetS, ancorché variamente definita, è stata di-

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott Domenico Malesci

Unità Operativa di Reumatologia

Seconda Università degli Studi di Napoli,

Policlinico via Pansini 5, I-80131 Napoli

E-mail: d.malesci@virgilio.it

Tabella 1 - Criteri di definizione della sindrome metabolica MetS secondo secondo l'OMS (2) e il NCEP-ATP III (3).

Criteri MetS dell'OMS	Criteri MetS del NCEP-ATP III	
Diabete mellito tipo 2 or Impaired glucose tolerance or Insulinorestenza (clump studies) + almeno due dei seguenti criteri	Per la diagnosi è necessaria la positività di almeno 3 dei seguenti 5 criteri	
BMI ≥ 30 Kg/m ² or Rapporto addome/fianchi >0,9 in M >0,85 in F	Circonferenza addominale	>102 cm in M >88 cm in F
*Trigliceridi ≥ 150 mg/dl or *Colesterolo HDL <35 mg/dl in M <39 mg/dl in F	*Trigliceridi	≥ 150 mg/dl
*Ipertensione arteriosa $\geq 140/90$ mmHg	*Colesterolo HDL	<40 mg/dl in M <50 mg/dl in F
Rapporto microalbumina/creatinina >2,5 mg/mmol in M >3,5 mg/mmol in F	*Ipertensione arteriosa PAs ≥ 130 mmHg or PAd ≥ 85 mmHg	
	*Glicemia ≥ 100 mg/dl	
<i>M: uomini, F: donne; PAs: pressione arteriosa sistolica, PAd: pressione arteriosa diastolica, *vengono considerati positivi i criteri in presenza dell'uso di farmaci per la cura del difetto metabolico considerato.</i>		

mostrata conferire un incremento del rischio di sviluppare diabete mellito (RR=5), del rischio di morbidità CV (RR=2) (7) e di mortalità per coronaropatia (RR=2,9-4,9) (8). In particolare Solymoss et al. (9) hanno trovato che quanto maggiore è il numero di items NCEP-ATP III alterati in un paziente, maggiore è la gravità della dislipidemia non tradizionale (riduzione del colesterolo HDL, incremento dei trigliceridi e di Apo-B), maggiore l'insulinorestenza e l'iperglicemia, maggiore il grado di sovrappeso/obesità espresso come indice di massa corporea (BMI), maggiore la gravità degli score angiografici per coronaropatia.

È noto che nell'artrite reumatoide (AR) la prevalenza di eventi per malattia cardiovascolare (CVD) è del 49% (21), con un'incidenza 4 volte superiore (16) ed una mortalità 1,3-2,4 volte quella della popolazione generale (22).

Nell'artrite psoriasica (AP) Wong et al riportano una mortalità per CVD di circa il 36%, con un tasso incidenza di circa 1,3 volte superiore alla popolazione generale (23).

Alcuni studi hanno messo in evidenza che nella spondilite anchilosante (SA) vi sia un tasso di mortalità superiore rispetto alla popolazione generale (24) ed in particolare le cause di CVD rappresentano circa il 30% del totale (25).

Infine i pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico (SLE) hanno un maggiore rischio (RR=5-6) di CVD rispetto alla popolazione generale, una maggiore mortalità per coronaropatia (RR=17) e circa il 30% di tali pazienti hanno un'aterosclerosi subclinica (26).

LA SINDROME METABOLICA NELLE MALATTIE REUMATICHE INFIAMMATORIE

Nelle artropatie infiammatorie è frequente ritrovare l'insulinorestenza (10, 11), maggiormente dipendente da alterazioni enzimatiche muscolari piuttosto che epatiche (12) e di solito associata ad elevato BMI, alterati indici di flogosi, alterata funzione dell'endotelio (13), ridotta responsività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (14) ed ipotiroidismo subclinico (15).

Dessein et al. (10) hanno segnalato, in un gruppo eterogeneo di pazienti affetti da artriti diverse rispetto a soggetti controllo, significative differenze per quanto riguarda una maggiore insulino-resistenza (HOMA) ed una minore insulinosensibilità (QUICKI), una riduzione del colesterolo HDL, una riduzione del rapporto colesterolo totale/HDL ed un aumento dei trigliceridi.

È stato evidenziato che, nell'AR, la percentuale di pazienti con diabete mellito è superiore a quella dei soggetti controllo (16,1% vs 9,5% rispettivamente) (16) e che l'insulinoresistenza correla con l'IMT (17), in assenza di influenze farmacologiche (terapia steroidea) (18).

Recentemente nella SA la glicemia a digiuno, l'insulinemia e la secrezione insulinica al IVGTT (HOMA2) sono risultate simili a quelle messe in evidenza nei controlli; al contrario la risposta tardiva della secrezione insulinica è risultata più bassa (37%) ed inversamente proporzionale ai livelli di IL-6, suggerendo un maggiore rischio di diabete tipo II in tali pazienti (19).

Nel lupus eritematoso sistemico (SLE) Magadmi et al hanno messo in evidenza una minore insulino-sensibilità (HOMA-S) rispetto ai controlli sani (20). Tali osservazioni inducono a ritenere che alcune alterazioni metaboliche, come quelle della MetS, possano giocare un ruolo nell'aumento del rischio di morbilità e mortalità CV registrato in pazienti con malattie reumatiche infiammatorie.

Considerando la relazione tra insulinoresistenza, mortalità CV e MetS, vari autori hanno valutato la prevalenza di quest'ultima nei malati reumatici.

Dessein et al. (18) hanno dimostrato che nell'AR rispetto all'artrosi, livelli anormali di proteina C reattiva (PCR) si associano in modo interdipendente ad insulinoresistenza, riduzione del colesterolo HDL, ipertrigliceridemia, obesità addominale, ipertensione arteriosa, che sono considerati parametri chiave della MetS.

Herron et al. (27) nella popolazione della studio "Utah Psoriasis Initiative" (UPI) hanno registrato che i pazienti affetti da psoriasi sono più frequentemente obesi rispetto alla popolazione generale (34% Vs 18% rispettivamente). Jones et al. (28) hanno trovato, nell'AP rispetto a soggetti controllo, una riduzione del colesterolo HDL, un aumentato shift del colesterolo LDL verso la particelle più dense e più facilmente ossidabili LDL3, un trend non significativo della Lp(a). Questi parametri sono correlabili all'attività di malattia ma non al grado di interessamento cutaneo (PASI) e sono patogeneticamente compatibili con la MetS ed un maggiore rischio CV.

Non è completamente definito se nella SA vi sia una maggiore prevalenza di diabete mellito, ipercolesterolemia, obesità, aterosclerosi accelerata. Il nostro gruppo ha recentemente evidenziato in 24 spondiliteici una maggiore pressione arteriosa sistolica, una maggiore circonferenza addominale, un più basso livello di colesterolo HDL ed un più

alto livello di colesterolo LDL rispetto a pazienti affetti da reumatismi extraarticolari (29). Inoltre la MetS, definita in base ai criteri NCEP-ATP III, è risultata significativamente più frequente (46% Vs 11% rispettivamente). La maggiore frequenza di MetS osservata nei nostri pazienti non è risultata correlata all'età, alla durata e all'attività di malattia, né al rischio CV (%; 10 anni) valutato in accordo ai criteri del Progetto Cuore (www.cuore.iss.it).

È stata descritta in soggetti gotosi un'alta prevalenza di MetS (30) ed insulinoresistenza (31) rispetto a soggetti controllo (43,6% vs 5,2%). Inoltre alcuni autori hanno proposto che, in tali pazienti, l'iperuricemia sia un marker surrogato di insulinoresistenza (32).

Magadmi et al. (20) hanno registrato in pazienti affette da SLE un minore colesterolo HDL ed una maggiore trigliceridemia rispetto ai controlli; il 18% di tali pazienti presentava la MetS secondo i criteri NCEP-ATP III. Tali alterazioni metaboliche correlavano con alti valori di LDL ossidate ed non erano associate alla terapia steroidea.

SINDROME METABOLICA ED INFIAMMAZIONE

La maggior parte dei soggetti con la MetS presentano insulinoresistenza/iperinulinemia. È quindi ipotizzabile che altri meccanismi fisiopatologici quali obesità addominale, stato protrombotico, stress ossidativi, flogosi e adipochine ne siano responsabili (33).

L'evidenza che l'infiammazione sia alla base del processo aterosclerotico (34) e che la PCR sia un fattore indipendente di rischio CV (35), correlato all'insulino-resistenza (36), ha spinto alla dimostrazione della sua alta predittività di CVD, simile a quella della MetS (37). Alcune evidenze supportano l'esistenza di rapporti fra infiammazione e MetS e potrebbero giustificare l'inserimento della PCR come un item aggiuntivo nei prossimi update dei suoi criteri di definizione (38). Infatti Ridker et al hanno dimostrato una relazione positiva tra il numero di criteri NCEP-ATP III soddisfatti e le alterazioni della PCR (39).

Salmenien et al. (40) mediante un'analisi fattoriale hanno dimostrato in 119 soggetti con familiarità per diabete mellito tipo II, che la MetS si associa ad una significativa maggiore espressione di PCR, IL-1beta, IL-1RA, IL-6, IL-8, di molecole di adesione come P-selectina e ICAM-1, elevati li-

velli di insulinemia e di massa adiposa, minori livelli di adiponectina. In altri studi i livelli di TNFalfa sono risultati correlare positivamente con il BMI, negativamente con l'attività della lipoprotein lipasi (LPL) (41) e con l'espressione del GLUT-4 (carrier del glucosio nel muscolo scheletrico) (42). Tali risultati possono essere in relazione con l'induzione di ipertrigliceridemia nell'animale e nell'uomo, conseguenza sia dell'incrementata sintesi di acidi grassi de novo nel fegato con loro rapida esterificazione, sia della ridotta attività della LPL (43). Ulteriore supporto alla patogenesi flogistica della MetS è la dimostrazione del ruolo antinfiammatorio delle HDL, la cui riduzione è il suo fondamentale parametro dislipidemico. Le HDL-apoAI hanno la capacità di bloccare il contatto tra linfociti T attivati e monociti, inibendo in tal modo la produzione di TNFalfa e IL-1beta (44). Inoltre riducono l'espressione di VCAM-1 (vascular cell adhesion molecole-1) e di ICAM-1 (intercellular adhesion molecole-1) nelle cellule endoteliali (HUVEC) stimulate da TNFalfa o da LPS (45). È stato ipotizzato che la riduzione di HDL conseguente ad una flogosi acuta da un potenziale agente infettivo, faciliterebbe, in soggetti predisposti, l'interazione linfociti-monociti che poi successivamente potrebbe cronicizzare (46). Infine è stato osservato, in modelli animali, che le HDL legano il TNFalfa come un "biological buffer" aumentandone le clearance (47). È noto che nell'AR si riscontrano bassi livelli plasmatici di HDL ed Apo-AI (48); al contrario i livelli di Apo-AI sono aumentati nella sinovia (49) così come la proteina amiloide A (SAA). L'aumento di quest'ultima nelle fasi acute di malattia porterebbe ad un suo maggiore legame con le HDL spiazzando le Apo-AI, così da ridurre l'effetto antinfiammatorio (50).

Ad oggi non è stato ancora definito quale dei processi finora descritti (MetS, flogosi) abbia un ruolo di causa e quale di effetto. Dessein et al hanno riportato in pazienti affetti da artropatie infiammatorie croniche rispetto a soggetti controllo, che la correlazione tra indici di flogosi e insulinosensibilità viene perduta correggendo tali risultati per la VES e il BMI, mentre persiste quella della dislipidemia, a dimostrazione che la risposta di fase acuta non è l'unica chiave fisiopatologica per giustificare le alterazioni della MetS (10). Infatti in tale complesso cluster fisiopatologico sono anche da considerare le relazioni tra citochine proinfiammatorie, adipochine e alterazioni metaboliche. In particolare le principali alterazioni metaboliche della MetS nei soggetti obesi (insulinorestenza,

dislipidemia ed ipertensione arteriosa) correlano con una maggiore produzione nel tessuto adiposo di TNFalfa, IL-6 e leptina ed una minore di adiponectina (51, 52). Tenuto conto che nel tessuto adiposo è attiva una bilancia regolatoria sulla pathway del NF-kB derivante da effetti opposti soprattutto di due citokine quali il TNFalfa e adiponectina, la riduzione di quest'ultima causerebbe uno squilibrio metabolico conseguente nelle manifestazioni cliniche della MetS e nell'aumentata morbilità e mortalità CV (53, 54).

PROSPETTIVE

Le evidenze sperimentali permettono di ipotizzare che nelle malattie reumatiche una terapia cosiddetta "disease modifying" possa ridurre la flogosi, migliorando l'attività di malattia, il rischio CV, la prevalenza di MetS (55) e limitare gli effetti indesiderati dell'uso cronico di steroidi ad alte dosi osservati soprattutto in AR e SLE (56, 57). Infatti nelle artriti croniche è stato osservato che una corretta terapia con "DMARDs" riducendo l'infiammazione (quale è espressa da valori di PCR) migliori contemporaneamente elementi cardini della sindrome come la dislipidemia (aumento di HDL e riduzione dei trigliceridi) e l'insulino-resistenza (11, 58). Choi et al. (59) hanno messo in evidenza in uno studio prospettico di AR, che in pazienti responsivi al methotrexate la mortalità CV si riduce fino al 70% dei casi. È stato dimostrato che l'idrossiclorochina nell'AR e nello SLE ha un effetto antitrombotico (60) e migliora la dislipidemia (61). Roman et al (62) hanno messo in evidenza che l'uso della ciclofosfamide, in pazienti affetti da SLE, riduce il rischio di aterosclerosi subclinica (OR=0,3).

Studi recenti in AR hanno dimostrato che pazienti sotto terapia con anti-TNFalfa (63, 64) hanno un aumento del colesterolo HDL ed una riduzione del rapporto LDL/HDL colesterolo già nelle prime due settimane di trattamento, così come una riduzione di fattori aterogeni quali PCR e IL-6. Una riduzione dei livelli di insulinemia e dell'indice insulina/glucosio, quale espressione di un miglioramento dell'insulino-sensibilità e dell'insulino-resistenza, è stato messo in evidenza in risposta all'infusione di una dose di Infliximab in pazienti di AR (65). Tali evidenze potrebbero in futuro avvalorare l'ipotesi che agenti biologici come gli inibitori del TNFalfa, migliorando l'attività di malattia e le disfunzioni endoteliali, possano ridurre il rischio CV nei malati reumatici (66).

È da considerare inoltre che la correzione dei fattori di rischio CV potrebbe a sua volta avere anche un effetto antinfiammatorio. La dieta mediterranea è risultata ridurre indici di flogosi come PCR e IL-6 parimenti al tasso di morbilità e mortalità CV (67). In particolare Skoldstam et al. hanno dimostrato che l'aggiunta della dieta mediterranea alla terapia standard migliora il DAS28, l'HAQ e la PCR in pazienti affetti da AR (68).

È noto che le statine svolgono una funzione di immunomodulazione (69). In vitro la simvastatina riduce la proliferazione, la produzione di IFN- γ e di TNF- α da parte dei macrofagi (70). Lo studio TARA ha dimostrato che l'uso di atorvastatina nell'AR migliora il DAS28 rispetto al placebo e riduce i livelli plasmatici di PCR, ICAM-1, e IL-6 (71).

Un ruolo di modulatore sul processo aterosclerotico è svolto anche dagli ACE-I per gli effetti antinfiammatori conseguenti al blocco della produzione di angiotensina II e/o alla ridotta attivazione del recettore AT1 (72). Queste osservazioni possono essere rilevanti nell'AR in cui è stata dimostrata un'elevata attività ACE in monociti, noduli, liquido e tessuto sinoviale, concomitantemente ad un'iperpressione dei recettori AT1 nella sinovia (73).

Le considerazioni fin qui espresse suggeriscono che nel paziente reumatico si debbano seriamente

ponderare le varie comorbidità, in quanto esse possono peggiorare l'attività di malattia e la qualità di vita, compromettendo il risultato di un piano terapeutico (classicamente disease modifying) ben concepito. A tale proposito, sulla scorta delle note categorie di rischio CV, Hall et al. hanno proposto un algoritmo di valutazione del malato reumatico considerando interventi terapeutici più aggressivi a seconda del numero di fattori di rischio presenti (55). Più semplicemente, alla luce di quanto riportato in letteratura, è ipotizzabile che la sola positività dei criteri per la MetS possa garantire al clinico un adeguato cut-off di attenzione, per proporre un più completo piano terapeutico (74).

CONCLUSIONI

La MetS appare essere una condizione clinica frequente nella popolazione generale ed un ulteriore strumento di valutazione del rischio CV. Varie osservazioni inducono a ritenere che essa sia direttamente correlata alla flogosi cronica e quindi all'attività di malattia.

Una sempre più corretta definizione della MetS appare auspicabile nelle patologie infiammatorie croniche come una potenziale misura di outcome clinico oltre che di rischio CV.

RIASSUNTO

Alla fine del secolo scorso una più corretta definizione dei fattori di rischio cardiovascolare (CV) ha fatto ipotizzare che un unico substrato patologico ne potesse permettere la frequente associazione. Tale condizione fu chiamata sindrome metabolica (MetS). I suoi elementi fisiopatologici principali sono l'insulinoresistenza e l'iperinsulinemia. Le definizioni della MetS più comunemente utilizzate nella pratica clinica sono state proposte dall'OMS e dal NCEP-ATP III. Tra le varie differenze in esse riscontrabili, alcuni parametri rimangono universalmente riconosciuti come l'obesità androide, l'ipertensione arteriosa, la riduzione del colesterolo HDL e l'iperglicemia. La corretta definizione della MetS permette di predire il rischio di diabete mellito e la mortalità per coronaropatia. L'evidenza di un alto rischio CV nelle malattie reumatiche infiammatorie è stata associata di recente ad un'alta prevalenza di MetS in molti casi. In particolare la MetS è stata rilevata più frequentemente nell'artrite reumatoide, nell'artrite psoriasica e nel lupus eritematoso sistemico.

È definita l'esistenza di una correlazione tra flogosi e MetS, per cui è ipotizzabile che l'attività di malattie reumatiche possa risentire di tale comorbidità. Un'adeguata definizione della MetS e la sua inclusione nell'assessment clinico potrebbe permettere un miglioramento della prognosi dei malati reumatici.

Parole chiave - Fattori di rischio cardiovascolare, sindrome metabolica, IMT.

Key words - Cardiovascular disease, metabolic syndrome, IMT.

BIBLIOGRAFIA

1. Reaven GM. Role of insulin in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
2. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Educational Program (NCEP) Expert Panel on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
3. World Health Organization: Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of WHO Consultation. 1999; Geneva, World Health Org.
4. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of

- the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003; 26: 575-81.
5. Meigs JB, Wilson PW, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Williams K, Haffner SM. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offsprings Studies. *Diabetes* 2003; 52: 2160-7.
 6. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP. National Cholesterol Educational Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1251-7.
 7. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive Summary. *Circulation* 2005; 112: e285-e290.
 8. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-16.
 9. Solymoss BC, Bourassa MG, Campeau L, Sniderman A, Marcil M, Lespérance J, et al. Effect of Increasing Metabolic Syndrome Score on Atherosclerosis Risk Profile and Coronary Artery Disease Angiographic Severity. *Am J Cardiol* 2004; 93: 159-64.
 10. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix A, Botha AS, Moonal Z. The acute phase response does not fully predict the presence of insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 462-6.
 11. Svenson KLG, Pollare T, Lithell H, Hallgren R. Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: relationship to peripheral insulin resistance. *Metabolism* 1988; 37: 125-30.
 12. Paolisso G, Valentini G, Giugliano D, Marrazzo G, Tirri R, Gallo M et al. Evidence for peripheral impaired glucose handling in patients with connective tissue diseases. *Metabolism* 1991; 40: 902-7.
 13. Steinberg HO, Chacker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996; 97: 2601-10.
 14. Rosmond R, Dallman MF, Bjorntorp P. Stress related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1853-9.
 15. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Subclinical hypothyroidism is associated with insulin resistance in rheumatoid arthritis. *Thyroid* 2004; 14: 443-6.
 16. Del Rincon I, Williams K, Stern MP, Freman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001; 4: 2737-45.
 17. La Montagna G, Cacciapuoti F, Buono R, Manzella D, Mennillo GA, Arciello A, et al. Insulin resistance is an independent risk factor for atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2006; submitted.
 18. 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: R5.
 19. Penesova A, Rovinsky J, Zlnay M, Dedik L, Radikova Z, Koska J et al. Attenuated insulin response and normal insulin sensitivity in lean patients with ankylosing spondylitis. *Int J Clin Pharmacol Res* 2005; 25: 107-14.
 20. Magadmi ME, Ahmad Y, Turkie W, Yates AP, Sheick N, Bernstein RM, et al. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and circulating oxidized low density lipoprotein in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006; 33: 50-6.
 21. Banks MJ, Flint EJ, Bacon PA, Kitas GD. Prevalence, clinical expression and causes of ischemic heart disease in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: S47.
 22. Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Rantapaa-Dahlquist S. The epidemiology of vascular disease in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: S8.
 23. 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.
 24. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 174-6.
 25. Kahn MA, Kahn MK, Kushner I. Survival among patients with ankylosing spondylitis: a life-table analysis. *J Rheumatol* 1981; 8: 86-90.
 26. Bruce IN. "Not only...but also": factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2005; 44: 1492-502.
 27. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1527-34.
 28. Jones SMJ, Harris CPD, Lloyd J, Stirling CA, Reckless JPD, McHugh NJ. Lipoproteins and their subfractions in psoriatic arthritis: identification of an atherogenic profile with active joint disease. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 904-9.
 29. Malesci D, Niglio A, Mennillo GA, Buono R, Valentini G, La Montagna G. High Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Clin Rheumatol* 2006; submitted.
 30. Rho YH, Choi SJ, Lee YH, Ji JD, Choi KM, Baik SH, et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with gout: a multicenter study. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 1029-33.
 31. Vuorinen-Markkola H, Yki-Jarvinen H. Hyperuricemia and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 25-9.
 32. Lee J, Sparrow D, Vokonas PS, Landsberg L, Weiss ST. Uric acid and coronary heart disease risk: evidence for a role of uric acid in the obesity-insulin resistance syndrome. The Normative Aging Study. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 288-94.

33. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289-304.
34. Ross R. Atherosclerosis: an inflammation disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
35. Ridker PM. Clinical Applications of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363-9.
36. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Liang L, Reaven G, Schaaf P, et al. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation* 2002; 106: 2908-12.
37. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW. C-reactive protein, the metabolic syndrome and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offsprings Study. *Circulation* 2004; 110: 380-5.
38. Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004; 109: 2818-25.
39. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular event. An 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391-7.
40. Salmenniemi U, Routsalainen E, Pihlajamäki J, Vauhkonen I, Kainulainen S, Punnonen K, et al. Multiple Abnormalities in Glucose and Energy Metabolism and Coordinated Changes in Levels of Adiponectin, Cytokines, and Adhesion Molecules in Subjects With Metabolic Syndrome. *Circulation* 2004; 110: 3842-8.
41. Bullo M, Garcia-Lorda P, Peinado-Onsurbe J, Hernandez M, Del Castillo D, Argiles JM, et al. TNF α expression of subcutaneous adipose tissue in obese and morbid obese females: relationship to adipocyte LPL activity and leptin synthesis. *Int J Obes Metab Disord* 2002; 26: 88-94.
42. Mingrione G, Rosa G, Di Rocco P, Manco M, Caprisco E, Castagneto M, et al. Skeletal muscle triglyceride lowering is associated with net improvement of insulin sensitivity, TNF- α reduction and GLUT-4 expression enhancement. *Int J Obes Metab Disord* 2002; 26: 1165-72.
43. Grunfeld C, Feingold KR. Tumor necrosis factor, cytokines and the hyperlipidemia of infection. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 1991; 6: 213-9.
44. Hyka N, Dayer JM, Modoux C, Kohno T, Edwards III CK, Roux-Lobard P, et al. Apolipoprotein A-I inhibits the production of interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α by blocking contact-mediated activation of monocytes by T lymphocytes. *Blood* 2001; 97: 2381-9.
45. Ashby DT, Rye KA, Clay MA, Vadas MA, Gamble JR, Barter PJ. Factor influencing the ability of HDL to inhibit expression of vascular cell adhesion molecule-1 in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1450-5.
46. Burger D, Dayer J-M. High-density lipoprotein-associated apolipoprotein A-I: the missing link between infection and chronic inflammation? *Autoimmunity Reviews* 2002; 1: 111-7.
47. Calabresi L, Rossoni G, Gomaschi M, Sisto F, Berti F, Franceschini G. High-density lipoprotein protect isolated rat hearts from ischemia-reperfusion injury by reducing cardiac tumor necrosis factor- α content and enhancing prostaglandin release. *Circ Res* 2003; 92: 320-7.
48. Park YB, Lee SK, Lee WK, Suh CH, Lee CW, Lee CH, et al. Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 1701-4.
49. Ananth L, Prete PE, Kashyap ML. Apolipoproteins A-I and B and cholesterol in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Metabolism* 1993; 42: 803-6.
50. Patel H, Fellowes R, Coade S, Woo P. Human serum amyloid A has cytokine-like properties. *Scand J Immunol* 1998; 48: 410-8.
51. Porter MH, Cutchis A, Fine JB, Bai Y, Di Girolamo M. Effects of TNF- α on glucose metabolism and lipolysis in adipose tissue and isolated fat-cell preparations. *J Lab Clin Med* 2002; 139: 140-6.
52. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsukawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930-5.
53. Engeli S, Feldpausch M, Gorzelaniak K, Hartwig F, Heintze U, Janke J, et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes* 2003; 52: 942-7.
54. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296-301.
55. Hall FC, Dalbeth N. Disease modifications and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? *Rheumatology* 2005; 44: 1473-82.
56. Del Rincon I, O'Leary DH, Haas RW, Escalante A. Effect of glucocorticoids on the arteries in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3813-22.
57. Petri M, Lakatta C, Madeger L, Goldman D. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. *Am J Med* 1994; 96: 254-9.
58. Svenson KL, Lithell H, Hallgren R, Vessby B. Serum lipoprotein in active rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory arthritides. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1917-20.
59. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in rheumatoid arthritis. *Lancet* 2002; 360: 1097.
60. Edwards MH, Pierangeli S, Liu X, Barker JH, Anderson G, Harris EN. Hydroxychloroquine reverses thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies in mice. *Circulation* 1997; 96: 4380-4.
61. Wallace DJ, Metzger AL, Stecher VJ, Turnbull BA, Kern PA. Cholesterol-lowering effect of hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease: reversal of deleterious effects steroid on lipids. *Am J Med* 1990; 89: 322-6.

62. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammartino L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 2399-406.
63. Vis M, Nurmohamed MT, Wolbink G, Voskuyl AE, de Koning M, van de Stadt R, et al. Short term effects of infliximab on the lipid profile in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 252-5.
64. Popa C, Netea MG, Radstake T, Van der Meer JW, Stalenhoef AF, van Riel PL, et al. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 303-5.
65. Gonzalez-Gay MA, De Matias JM, Gonzalez-Juanatey C, Garcia-Porrúa C, Sanchez-Andrade A, Martin J et al. Anti-tumor necrosis factor- α blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheum* 2006; 24: 83-6.
66. Jacobsson LTH, Turesson C, Gulfe A. Low incidence of first cardiovascular event in rheumatoid arthritis patients treated with TNF-blockers. *Arthritis Rheum* 2003; 48: S241.
67. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 152-8.
68. Skoldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 208-14.
69. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang WM, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995; 333: 621-7.
70. Leung BP, Sattar N, Crilly A, Prach R, McCarey DW, Payne H et al. A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis. *J Immunol* 2003; 170: 1524-30.
71. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, Hampson R, Scherbakow O, Ford I, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 2015-21.
72. Ohishi M, Ueda M, Rakugi H, Naruko T, Kojima A, Akamura A, et al. Relative localization of angiotensin-converting enzyme, chymase and angiotensin II in human coronary atherosclerotic lesions. *J Hypertension* 1999; 17: 547-53.
73. Veale D, Yanni G, Breshinan B, Fitzgerald O. Production of angiotensin converting enzyme by rheumatoid synovial membrane. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 476-80.
74. Dessein PH, Barry IJ, Stanwix AE. Effects of disease modifying agents and dietary intervention on insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis: a pilot study. *Arthritis Res* 2002; 4: R12.