

SCUOLA DI DOTTORATO  
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO-BICOCCA



Dipartimento di MEDICINA E CHIRURGIA

Dottorato di Ricerca in SANITA' PUBBLICA

Ciclo XXX

Curriculum in FISIOPATOLOGIA CLINICA E PREVENZIONE DELLE MALATTIE

# **EVENTI CARDIOVASCOLARI IN ARTRITE REUMATOIDE: ANALISI DELLA POPOLAZIONE LOMBARDA ATTRAVERSO DATABASE AMMINISTRATIVO**

MARTA RIVA

Matricola 798595

Tutore : Dr.ssa MARIA ROSA POZZI

Coordinatore : Prof. GUIDO GRASSI

**ANNO ACCADEMICO 2016/2017**

## 1. Sommario

1.	INTRODUZIONE .....	3
1.1	ARTRITE REUMATOIDE E RISCHIO CARDIOVASCOLARE .....	3
1.2	ATEROSCLEROSI E INFIAMMAZIONE.....	7
1.3	MORTALITÀ IN ARTRITE REUMATOIDE .....	9
1.4	FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE NELL'ARTRITE REUMATOIDE.....	13
1.4.1	Fattori di rischio tradizionali .....	13
1.4.2	Fattori di rischio non tradizionali in artrite reumatoide .....	14
1.4.3	Fattori di rischio modificabili .....	15
1.5	EVENTI CARDIOVASCOLARI IN ARTRITE REUMATOIDE.....	23
1.5.1	Infarto miocardico .....	24
1.5.2	Interventi di rivascularizzazione miocardica.....	28
1.5.3	Scompenso cardiaco .....	29
1.5.4	Fibrillazione atriale.....	33
1.5.5	Stroke .....	37
1.6	ALGORITMO VALIDATO PER IDENTIFICARE I SOGGETTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE .....	41
2.	SCOPO DELLO STUDIO .....	46
3.	MATERIALI E METODI .....	47
3.1	SELEZIONE DEI DATI .....	47
3.2	ANALISI STATISTICA.....	50
4.	RISULTATI .....	51
4.1	ANALISI DESCRITTIVA.....	51
4.2	ANALISI DEI TASSI DI INCIDENZA DI EVENTI CARDIOVASCOLARI NEI SOGGETTI CON AR E SOGGETTI SENZA AR.....	52
4.3	ANALISI DEI FATTORI DI RISCHIO NEI SOGGETTI CON AR E SOGGETTI SENZA AR.....	53
4.4	VALUTAZIONE DELLA RELAZIONE TRA I FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARI E GLI EVENTI CARDIOVASCOLARI NEI SOGGETTI CON AR RISPETTO ALLA POPOLAZIONE GENERALE .....	54
5.	DISCUSSIONE.....	59
6.	BIBLIOGRAFIA.....	67

# 1. INTRODUZIONE

## 1.1 ARTRITE REUMATOIDE E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

L'Artrite Reumatoide (AR) è una malattia autoimmune infiammatoria, a decorso cronico, che determina, a livello delle articolazioni, un'artrite persistente, prevalentemente simmetrica, erosiva e aggiuntiva.

L'AR deve essere considerata una patologia sistemica, dato il coinvolgimento multiorgano e l'interessamento dell'apparato cardiaco, nervoso, della cute, dell'occhio, del rene e del polmone.

La malattia interessa lo 0.5-1% della popolazione, ma la prevalenza appare variabile nelle diverse etnie e ha una predilezione per il sesso femminile (F:M=4:1), con una incidenza maggiore nelle donne in età fertile (1).

La malattia può avere un decorso grave, provocando danni articolari ed extra-articolari irreversibili e invalidanti e comportando un significativo peggioramento della qualità di vita; dati dei primi anni '90 stimavano che nel 50% dei pazienti si verificasse la perdita della capacità lavorativa entro 10 anni dall'esordio della sintomatologia (2).

Le persone affette da AR sono complessivamente gravate da un aumento della mortalità, da ricondurre alla disabilità che deriva dalla patologia cronica, dall'aumentata suscettibilità a eventi infettivi, dall'aumentata incidenza di neoplasie (in particolare linfomi), dall'osteoporosi e dall'incremento del rischio cardiovascolare (CV) (3).

Già da oltre un decennio la ricerca reumatologica si è focalizzata sull'elevato rischio cardiovascolare che presentano coloro che sono affetti da

AR e che è in gran parte responsabile della ridotta aspettativa di vita di questi pazienti (4, 5, 6, 7, 8, 9). Il numero di eventi cardiovascolari osservato nei pazienti affetti da AR risulta essere infatti 2-3 volte maggiore rispetto a quello osservato nei soggetti non affetti dalla malattia articolare. In aggiunta alla morbilità per malattia cardiovascolare, si osserva anche un aumento della mortalità che ne deriva, fino al 50% in più rispetto alla popolazione generale (10).

I pazienti artritici hanno un rischio cardiovascolare del 30-60% maggiore, rispetto alla popolazione generale, di sviluppare eventi CV; hanno un rischio incrementato di 1.5-2 volte di sviluppare coronaropatia (CAD) rispetto alla popolazione generale (11) e in misura paragonabile ai pazienti affetti da diabete mellito (DM), indipendentemente dalla presenza dei fattori di rischio tradizionali, con le complicanze CV che sono più spesso silenti o subcliniche. L'incremento del rischio CV è dovuto allo stato infiammatorio cronico, presente anche anni prima dell'esordio clinico dell'artrite e della diagnosi della stessa. Lo studio di coorte del gruppo di Maradit-Kremers (12) nel 2005, ha mostrato come gli individui affetti da AR alla diagnosi abbiano avuto un precedente infarto miocardico acuto (IMA) tre volte in più rispetto al gruppo di controllo non affetto da artrite. Lo stesso gruppo ha poi dimostrato (5) nei pazienti affetti da AR un rischio raddoppiato di sviluppare scompenso cardiaco, soprattutto nella classe di pazienti artritici sieropositivi (con fattore reumatoide positivo); spesso la malattia vascolare in questi pazienti si sviluppa in maniera più subdola, silente, con sintomatologia meno tipica rispetto alla popolazione generale, analogamente ai pazienti affetti da DM. Inoltre, si è visto che i pazienti affetti da AR vengono trattati meno aggressivamente dal punto di vista del controllo dei fattori di rischio CV rispetto alla popolazione generale, con spesso *outcomes* peggiori.

In Nord America, attraverso il *Rochester Epidemiology Project*, pazienti con recente diagnosi di AR sono stati confrontati longitudinalmente con controlli

sani: a 10 anni, il rischio assoluto di incorrere in eventi CV nei pazienti affetti da AR era paragonabile ai controlli sani con 5-10 anni in più (13).

Uno studio trasversale di coorte olandese dell'agosto 2008 del gruppo di Van Halm (14), ha valutato le associazioni tra AR e DM tipo 2 da un lato e malattia cardiovascolare dall'altro, per meglio definire il peso del rischio CV nei pazienti affetti da AR. Lo studio si chiama CARRE', acronimo per *Cardiovascular Research and Rheumatoid arthritis*, e ha studiato 353 pazienti affetti da AR, diagnosticati tra il 1989 e il 2001 e arruolati tra 2001 e 2002, valutandone la prevalenza di malattia CV (infarto miocardico o rivascolarizzazione, stroke, attacco ischemico transitorio, malattia arteriosa periferica); di questi, 294 presentavano normali livelli di glicemia e vennero confrontati con pazienti diabetici e non, afferenti allo studio Hoorn (uno studio di coorte sul metabolismo glucidico e rischio CV). La prevalenza di malattia CV era del 5% nel gruppo dei non diabetici, 12.4% nel gruppo affetto da DM tipo 2 e 12.9% nei pazienti affetti da AR, concludendo come il rischio CV in AR sia per lo meno equiparabile a quello che si trova nei pazienti affetti da DM tipo 2 (15). Il rischio CV in AR era di 2-3 volte superiore rispetto alla popolazione di controllo, similmente ai pazienti con DM, tenendo conto che, mentre la manifestazione CV prevalente nel diabetico risulta essere la malattia vascolare arteriosa periferica, nell'AR prevale la coronaropatia. Il rischio aggiuntivo rispetto ai convenzionali fattori di rischio CV è dovuto al carico infiammatorio che conduce ad aterosclerosi accelerata, all'instabilità di placca, all'incremento dell'*arterial stiffness* e dunque della prevalenza di ipertensione arteriosa e a un peggioramento del profilo lipidico (16, 17, 18). Lo studio epidemiologico osservazionale QUEST-RA (19), condotto tra il 2005 e il 2006 raccogliendo dati provenienti da 4,363 pazienti in 48 siti da 15 paesi, ha confermato l'incrementata morbilità CV nei pazienti artritici (da meno del 5% in Argentina e Francia a più del 10% in Finlandia, Germania, USA e UK), che viene ridotta dal trattamento antinfiammatorio-antireumatico con farmaci immunosoppressori tradizionali (DMARDs), farmaci biologici quali gli anti

TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor), e glucocorticoidi. La prevalenza di ipertensione era del 33%, di dislipidemia 14%, di diabete 8%. Lo studio longitudinale condotto da Nicola *et al.* nel 2004 (20), ha confrontato 575 pazienti affetti da AR tratti dal *Rochester Epidemiological Project*, con 583 controlli seguiti per 46 anni: esso ha dimostrato che i pazienti affetti da AR presentano un rischio di scompenso cardiaco, fin dall'esordio della malattia, doppio rispetto alla popolazione generale, scompenso che persiste dopo correzione per i fattori di rischio tradizionali ed è maggiore per i pazienti con fattore reumatoide positivo.

Studi volti a valutare il legame tra aterosclerosi e infiammazione (21) confermano il determinante ruolo dell'infiammazione nella patogenesi dell'aterosclerosi. Ecco spiegato perché, l'artrite reumatoide, intesa come malattia articolare infiammatoria sistemica, e considerata malattia infiammatoria cronica, costituisca di per sé un rischio cardiovascolare, analogamente a quello che succede per il diabete mellito tipo 2.

Infine, un rapido cenno all'attivazione della via della coagulazione, considerando che tra i fattori responsabili dell'aumento del rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da AR vi è anche uno sbilanciamento delle reazioni dell'emostasi in senso pro-coagulativo. Il sistema immunitario e quello della coagulazione condividono una comune origine evolutiva; questa può contribuire a spiegare le numerose relazioni che intercorrono e si osservano tra i due (22, 23). L'attivazione della coagulazione e la deposizione di fibrina possono essere, infatti, pensati come una difesa dell'organismo allo scopo di arginare e circoscrivere sia l'infezione, sia l'infiammazione. Sono state pubblicate anche estese revisioni dei dati presenti in letteratura relativi ai rapporti tra artrite cronica e patologia cardiovascolare, anche attraverso l'analisi dei parametri ematici che condurrebbero a uno stato pro-trombotico (24, 25).

## 1.2 ATEROSCLEROSI E INFIAMMAZIONE

In precedenza, si riteneva che l'aterosclerosi fosse prevalentemente dovuta all'accumulo passivo di lipidi sulle pareti arteriose, ma l'evidenza attuale suggerisce che l'infiammazione giochi un ruolo decisamente importante nell'aterosclerosi (26, 27, 28, 29).

I meccanismi infiammatori patogenetici studiati nell'artrite reumatoide e nell'aterosclerosi si somigliano molto, vedendo coinvolti monociti, macrofagi, linfociti B, linfociti T, granzyme B, anti TNF $\alpha$ , interleuchine (IL6-18), enzimi di degradazione del collagene, endotelina, molecole di adesione e *pattern-recognition receptors* (PRRs) come i *toll-like receptors* (TLRs 2-4) (30).

Alcuni studi epidemiologici hanno descritto come diverse molecole pro-infiammatorie implicate nello sviluppo dell'artrite reumatoide (Proteina C Reattiva, fibrinogeno e citochine come anti TNF $\alpha$  e IL-6) correlino sia con il rischio cardiovascolare che con la severità degli eventi (31, 32).

L'aterosclerosi viene d'altra parte considerata una malattia infiammatoria; a livello della tonaca intima l'infiammazione dà il via alla formazione della lesione iniziale a carico dell'endotelio e quindi favorisce e sostiene la progressione e la destabilizzazione della placca, fino alla possibile rottura e all'eventuale seguente trombosi vasale (33, 34).

Analizziamo il processo in modo semplice ma più dettagliato.

Nello stadio iniziale, l'endotelio è attivato e aumenta l'espressione di molecole di adesione, chemochine e citochine (35). Lo sviluppo di placche aterosclerotiche si verifica quando le cellule infiammatorie, in particolare monociti e linfociti T, migrano, aderiscono e si infiltrano nella parete

arteriosa. Queste cellule immuni, anche dopo essersi infiltrate mantengono il processo infiammatorio attraverso la secrezione di chemochine e citochine che sviluppano ulteriormente la proliferazione di cellule della muscolatura liscia e la diffusione di LDL per mezzo dei macrofagi che formano le *foam cells*, portando a una placca più spessa e alla formazione di un nucleo necrotico (28, 29). Le interazioni tra cellule T e macrofagi inibisce la sintesi del collagene e aumenta il suo degradamento con il conseguente assottigliamento della copertura fibrosa della placca, portando a un più elevato rischio di rottura della placca e di trombosi arteriosa con l'esposizione di materiale trombogenico al flusso sanguigno (35).

Artrite reumatoide e aterosclerosi condividono quindi processi fisiopatologici simili. Sotto l'influenza di fattori ambientali (p. es. il fumo), individui predisposti sviluppano un disordine nella risposta immunitaria dove l'endotelio permette la migrazione delle cellule infiammatorie nel liquido sinoviale, in particolare macrofagi e cellule T (30). Si producono così matrici metalloproinasi e citochine polinfiammatorie (30).

L'aterosclerosi si sviluppa già all'inizio dell'artrite (36); si ipotizza che l'infiammazione cronica, in particolare il coinvolgimento di anti TNF $\alpha$  e IL-6, acceleri la progressione dell'aterosclerosi (37). Inoltre, le placche arteriose nei pazienti con AR sembra essere meno stabile che in quelli non AR e molto più vulnerabili quando l'attività della malattia è elevata (30).

La sofferenza del sistema cardiovascolare nei pazienti con artrite reumatoide si esprime inizialmente con l'aterosclerosi e a essa possono conseguire, come eventi clinici, sia la cardiopatia ischemica con le sue manifestazioni patologiche quali l'arteriopatia coronarica, l'infarto miocardico e la morte improvvisa, sia lo sviluppo di insufficienza cardiaca, anche con presentazione atipica e conseguente mortalità più elevata (38).

Una ulteriore prova indiretta del rapporto tra rischio cardiovascolare e infiammazione è rappresentata dall'evidenza che le terapie immunosoppressive per la malattia infiammatoria articolare (sia dei farmaci



più tradizionali, sia dei più recenti farmaci biotecnologici) riducono il rischio cardiovascolare (39).

Riguardo le terapie, un caso a parte è rappresentato dai glucocorticoidi, il cui utilizzo è un fattore indipendente nel rischio cardiovascolare. Infatti, i farmaci cortisonici, nonostante l'attività antinfiammatoria, agiscono come pro-aterogeni influenzando negativamente sia il profilo lipidico e glucidico a livello sistemico, sia promuovendo l'accumulo di colesterolo nel macrofago (40).

### **1.3 MORTALITÀ IN ARTRITE REUMATOIDE**

L'artrite reumatoide è stata considerata nei decenni scorsi una malattia disabilitante, cronica, dolorosa, ma non fatale. Come malattia infiammatoria cronica, essa determina vari gradi di disabilità e una aumentata mortalità, con un rischio relativo che varia da 1.1 a 3.0 (41, 42).

Fin dagli anni Cinquanta del secolo scorso, molteplici studi hanno delineato un aumento di mortalità e morbidità in pazienti affetti da artrite reumatoide (43, 44). L'incremento della mortalità varia grandemente tra i report, dipendendo dal tipo di coorte e dal tasso di mortalità standardizzato, stimato, per esempio, a 1.27 (IC 95% 1.13-1.41) in uno studio di comunità (45) e invece del 2.26 (IC 95% 2.16-2.36) in un centro di riferimento terziario (44).

Pazienti affetti da artrite sono maggiormente esposti a infezioni, disordini linfoproliferativi, cancro al fegato, malattie respiratorie e cardiovascolari rispetto alla popolazione in generale, ma una ampia percentuale della maggiore mortalità e morbidità della AR è attribuibile allo sviluppo di eventi cardiovascolari (44, 46, 47, 48, 10).

L'elevata mortalità e morbidità cardiovascolare vengono attribuite a una maggiore prevalenza di fattori di rischio CV nella popolazione artritica, agli effetti secondari della terapia e a una minore attenzione ai problemi cardiaci da parte di pazienti focalizzati sul dolore e sulla malattia articolare (49).

Le principali cause di morte sono rappresentate da malattie cerebrovascolari e cardiovascolari.

Watson e colleghi (50) dopo aver escluso i pazienti con storia di IMA ed eventi cerebrovascolari, hanno seguito una coorte di pazienti di età superiore ai 40 anni afferenti al GPRD (*UK General Practice Research Database*) fino alla morte o a un evento CV. Al termine dello studio sono stati presi in considerazione più di due milioni di pazienti, divisi equamente tra uomini e donne. Valutando la mortalità generale e quella per motivi CV nel corso di cinque anni, sono risultate aumentate rispettivamente del 70% e del 60% nei pazienti AR rispetto alla popolazione senza AR.

Uno studio longitudinale condotto alla Mayo Clinic (45) della durata di 40 anni ribadisce che l'artrite reumatoide si associa a un aumento della mortalità generale (SMR 1.27 IC 95% 1.13-1.41) e che tale aumento è maggiore tra le donne rispetto agli uomini (SMR 1.41 vs SMR 1.08); quest'ultimo dato viene confermato anche da uno studio svedese del 2004 (51).

In uno studio sempre condotto presso la Mayo Clinic, Maradit-Kremers e colleghi (12) sono giunti a due conclusioni:

la presenza di un rischio più elevato di infarto miocardico non riconosciuto nei pazienti artritici rispetto alla popolazione sana, anche prima della diagnosi di artrite reumatoide;

IMA non diagnosticati, morte improvvisa e angina asintomatica sono più frequenti nei soggetti artritici.

Varie sono le ipotesi per spiegare tali dati; tra esse, una differente percezione del dolore secondo l'individuo, l'attribuzione del dolore alla malattia artritica sia da parte del paziente sia da parte del medico. È per tale

motivo che non verrebbero richiesti ulteriori accertamenti della funzionalità cardiaca, con conseguente sfavorevole prognosi a lungo termine, il che spiegherebbe anche la maggiore incidenza di morte improvvisa in questo gruppo di pazienti (52).

Inoltre, il tipo di patologia cardiovascolare nei pazienti artritici sembra essere diverso dalla popolazione generale; infatti, essi sono più interessati da ischemia cardiaca silente e morte improvvisa, ma pure da scompenso cardiaco con esito infausto a breve (38).

In un altro lavoro, Gabriel (53) ha confermato un aumento significativo nel rischio generale di mortalità precoce, mortalità per eventi cardiovascolari, infarto miocardico, scompenso e morte improvvisa in una coorte di 600 pazienti artritici seguiti per 15 anni, rispetto alla popolazione sana di controllo.

Nel 2008 è stata pubblicata una *review* che afferma come la frequenza di morte nei pazienti affetti da AR sia 1.5-1.6 volte più elevata che nella popolazione generale con *patterns* simili negli ultimi 60 anni. Le cause acute di morte appaiono complessivamente simili a quelle nella popolazione generale con le malattie CV quali causa principale di decesso. Tutte le misure cliniche che indicano uno stato clinico più severo appaiono prognostiche di mortalità prematura (54).

Una meta-analisi del 2008 che ha valutato 24 studi, includendo 111,758 persone con 22,927 eventi CV, ha messo in evidenza che il tasso di mortalità standardizzato nei pazienti AR è del 50% maggiore rispetto alla popolazione generale, con un aumento del rischio di ischemia cardiaca e infortunio cerebrovascolare (7). Tuttavia, la popolazione di pazienti compresi in questi studi era eterogenea quanto a età, durata della malattia, composizione delle cure (pazienti AR ambulatoriali contro pazienti AR ospedalizzati) e classificazione di AR).

In uno studio su 119,209 donne di una coorte della *Nurses' Health Study* senza AR al momento dell'inserimento e seguite dal 1976 al 2012, l' HAZARD RATIO per mortalità CV in AR era di 1.45 ( IC 95% 1.14-1.83).

Cosa ancora più importante, l'aumento di rischio CV appariva precocemente nel corso dell'AR, essendo alto anche in pazienti di recente diagnosi (55, 56).

Ne 2010, Meune *et al.* (57) hanno presentato un'estesa *review* sistematica su 17 studi, che includeva i dati di oltre 120,000 pazienti, riportando l'aumento della mortalità per eventi cardio e cerebrovascolari (infarto miocardico e *stroke*) nei pazienti affetti da AR rispettivamente, con *standardized mortality ratios* per infarto miocardico 1.77 (IC 95% 1.65–1.89) e per *stroke* 1.46 (IC 95% 1.31–1.63); non è stato chiarito quando esattamente tale rischio inizi ad aumentare.

Si conclude quindi che l'artrite reumatoide è associata all'aumento della morbilità e della mortalità cardiovascolare confrontate con quelle della popolazione in generale (7, 58, 59, 60, 61).

La mortalità cardiovascolare è stata riconosciuta essere la principale causa di morte nell'AR (54, 62, 63). Alcune meta-analisi hanno stimato al 50-60% l'aumento del rischio di morte CV nei pazienti con AR rispetto alla popolazione generale (7, 64). Gli studi più recenti, incluse coorti del Regno Unito e dei Paesi Bassi, suggeriscono una potenziale tendenza all'incremento nella mortalità da CV nei pazienti con AR agli inizi degli anni Duemila (65, 66). In Finlandia, non è stato evidenziato nessun eccesso relativo nella mortalità CV in pazienti con AR all'esordio rispetto alla popolazione in generale in uno studio allargato a tutta la nazione (67).

Nello studio di Myasoedova (68), si sono considerati 813 pazienti con AR (un totale di 10,560 persone-anno di *follow up*) dei quali 315 hanno sviluppato AR durante il periodo 2000-2007, 296 durante il periodo 1990-1999 e 202 durante il periodo 1980-1989. Non c'è stato un significativo aumento delle morti associate a patologia coronarica in pazienti con AR ( $p$  0.22) o nei soggetti non AR ( $p$  0.23) con tassi di incidenza per ogni decade.

Questo studio è uno dei primi a mostrare una diminuzione marcata in tutta la mortalità CV e mortalità da coronaropatia in pazienti che hanno

sviluppato AR in anni recenti, nei confronti di quelli che l'hanno sviluppata nelle decadi precedenti.

## 1.4 FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE NELL'ARTRITE REUMATOIDE

Nel 1948, nella cittadina di Framingham, negli Stati Uniti d'America, è stato iniziato uno dei più importanti studi mai condotti, definito *Framingham Heart Study*, con lo scopo di determinare i fattori di rischio più comuni per le malattie cardiovascolari, la prima causa di morte nel mondo occidentale (69).

### 1.4.1 Fattori di rischio tradizionali

Dai risultati di tale studio sono stati tratti i fattori di rischio divisi in maggiori e minori (70).

Maggiori		Minori
Non modificabili	Modificabili	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Età</li> <li>- Sesso</li> <li>- Familiarità</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Elevata pressione arteriosa</li> <li>- Dislipidemia: livelli elevati di colesterolo totale e colesterolo LDL, bassi livelli di colesterolo HDL, elevati livelli di trigliceridi</li> <li>- Fumo di sigaretta</li> <li>- Intolleranza glucidica/diabete</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menopausa e contraccettivi orali</li> <li>- Sedentarietà</li> <li>- Personalità</li> <li>- Posizione sociale, professione, educazione</li> <li>- Uricemia</li> <li>- Altro</li> </ul>

L'aumentato rischio CV nei pazienti con AR sembra non si possa attribuire *in toto* ai classici fattori di rischio CV (12, 71); svolgono un ruolo importante anche l'infiammazione sistemica, fattori genetici e gli effetti della terapia.

Nell'*Olmsted County Study* e nel *Nurses Health Study* i fattori di rischio tradizionali, eccetto il fumo, sono risultati infatti sostanzialmente simili nei pazienti AR paragonati alla popolazione generale (72, 73).

I fenomeni aterotrombotici (aterosclerosi accelerata, a partire dall'aumento dello spessore di parete intimale carotideo, fino agli eventi maggiori) possono essere spiegati solo in parte dai fattori di rischio tradizionali (74), suggerendo anche la presenza di altri meccanismi che favoriscono l'aterogenesi (75).

### **1.4.2 Fattori di rischio non tradizionali in artrite reumatoide**

Tra i fattori di rischio non tradizionali compaiono invece il numero di articolazioni tumefatte (31), l'aumento degli indici di flogosi, la presenza di autoanticorpi (Fattore reumatoide e Anticorpi anticitrullina o ACPA) e la presenza di manifestazioni extra-articolari; le manifestazioni extra-articolari severe sono state correlate a un rischio "elevato" di malattia cardiovascolare (76), così come l'attività di malattia (77).

La presenza di anticorpi anticitrullina specifici per AR è stata posta in relazione alla presenza di malattia vascolare anche subclinica, aterosclerosi precoce e cardiopatia ischemica nei pazienti affetti da AR (78, 79, 80). Si è riscontrato all'interno di una popolazione di soggetti affetti da AR un aumento dell' *intima-media thickness* (IMT) nei pazienti positivi per ACPA

rispetto ai soggetti sieronegativi. Inoltre, attraverso approfonditi esami ecocolordoppler cardiaci, si sono evidenziate alterazioni significative che si possono sostanzialmente tradurre in una performance più scadente in termini di funzione diastolica, frazione di eiezione, rigurgito mitralico, spessore pericardico. Gli autori ipotizzano che tali alterazioni possano essere anche legate a un'attività intrinseca distruente degli anticorpi nei confronti del tessuto cardiaco.

### **1.4.3 Fattori di rischio modificabili**

Come scritto sopra, i fattori di rischio generali cardiovascolari comprendono fumo di sigaretta, diabete, ipertensione, dislipidemia, stile di vita sedentario, obesità ed età (81). Sono state riportate differenze nella prevalenza tra questi fattori di rischio nella popolazione generale e nella popolazione artritica, con alcuni studi che suggeriscono un aumento di questi fattori di rischio nell'AR, sebbene ci siano delle divergenze nelle evidenze (17, 73, 77, 82, 83).

Analizziamo in particolare tre dei fattori di rischio modificabili maggiormente implicati nel rischio cardiovascolare in AR.

#### ***1.4.3.1 Diabete mellito e insulino-resistenza***

Il diabete mellito (DM) è una malattia metabolica causata da una insufficiente secrezione di insulina. il diabete di tipo 1 è caratterizzato da assoluta insufficienza di insulina, il diabete di tipo 2 da insulino-resistenza o relativa insufficienza di insulina.

I glucocorticoidi sono stati usati per la prima volta nel 1948 nell'artrite reumatoide; come effetti secondari al trattamento si sviluppano iperglicemia e insulino-resistenza (84).

Non ci sono però studi che considerino l'impatto del dosaggio, della durata e del *timing* della terapia steroidea sul rischio di diabete mellito.

Ci sono ancora controversie che riguardano la prevalenza di diabete tra i pazienti affetti da AR e la popolazione in generale (77, 85), anche se studi hanno supportato l'ipotesi che l'incrementata prevalenza di DM in AR o l'insulino-resistenza siano causate da una attivazione del sistema immunitario o dalla terapia per l'artrite (18, 86). L'anti TNF $\alpha$  è un mediatore dell'insulino-resistenza e gioca un ruolo chiave nell'AR (87, 88). D'altro lato, gli inibitori del anti TNF $\alpha$  riducono il rischio di sviluppare diabete nei pazienti AR, suggerendo un ruolo sia nella patogenesi dell'artrite, sia nel diabete (88).

L'*up-take* di glucosio insulino-dipendente a livello del muscolo scheletrico viene ostacolato dalle citochine infiammatorie, in particolare dal anti TNF $\alpha$  (89). Tali citochine sono responsabili anche della lipolisi con conseguente aumento degli acidi grassi in circolo che a loro volta intervengono nella fisiopatologia della resistenza insulinica. E' stato anche dimostrato in uno studio di Jappesen *et al.* che un maggiore rapporto colesterolo totale/HDL si associa a maggior insulino-resistenza (90).

Il rapido e significativo aumento di insulino-resistenza in seguito alla terapia steroidea è dimostrato da anni. La presenza di DM in AR è associata a un incremento del rischio CV (91).

Studi hanno dimostrato che l'iperinsulinemia è associata con una aumentata mortalità a lungo termine in seguito a IMA nei pazienti non diabetici (92).

Numerosi studi clinici e sperimentali hanno documentato come alti livelli di insulina predispongano allo sviluppo di aterosclerosi e che individui affetti da DM e sindrome metabolica abbiano un maggior rischio di complicanze cardiovascolari. Il trattamento dei diabetici con Antidiabetici Orali può



migliorare il decorso dell'aterosclerosi, come si evidenzia dalla riduzione dell'IMT e delle placche aterosclerotiche carotidee con la terapia ipoglicemizzante (93).

L'aterosclerosi e il DM 2 condividono un simile meccanismo patologico, come l'incremento di citochine (MCP-1 e IL-6), e di LDL ossidate (94).

L'esatta patofisiologia del diabete mellito nei pazienti artritici non è completamente chiara, comunque si è già scritto sopra che il ruolo dell'attivazione del sistema immunitario e dei mediatori proinfiammatori (anti TNF $\alpha$ , IL-1 IL-6) sono ben documentati in AR (95).

Nei pazienti affetti da artrite reumatoide sono stati osservati un aumento della resistenza insulinica e una maggiore prevalenza di sindrome metabolica (96, 97). Nei pazienti trattata con terapia antireumatica (farmaci tradizionali o biologici) si è osservato un miglioramento del metabolismo glucidico e della sensibilità all'insulina, mentre si è visto che la resistenza all'insulina è correlata all'attività di malattia articolare (98); parallelamente, l'attività di malattia sembra che venga migliorata dall'utilizzo di statine (99).

Molti dati inoltre evidenziano parallelamente come nei pazienti obesi vi sia uno stato di infiammazione cronica subclinica (100): tali soggetti, notoriamente, si caratterizzano principalmente per una spiccata tendenza all'aterogenesi, la presenza di resistenza insulinica e finanche diabete mellito tipo II.

In uno studio *cross sectional* del 2017 (101) si è visto che esiste un incremento della prevalenza di diabete tipo 2 e dei valori alterati di glicemia a digiuno in una coorte di pazienti con AR.

Nello studio basato sul registro DANBIO (102) si è visto che la durata della malattia articolare è associata a una maggiore prevalenza di diabete e che la prevalenza di diabete in AR era del 12.9% rispetto il 5.7% in Danimarca.

Han *et al.* in uno studio *cross sectional* su 28,208 pazienti con AR hanno riscontrato un aumento significativo della prevalenza di diabete in AR (10.4% verso 7.6%, p value 0.01) (18).

Una recente metanalisi di Jiang P che ha incluso 11 casi di controllo e 8 studi di coorte ha messo in evidenza un rischio aumentato di diabete, sia tipo 1 sia tipo 2, in AR. Il pooled risk estimate dei casi di controllo ha dimostrato una più alta prevalenza, statisticamente significativa, di DM in pazienti con AR (86). Al contrario, Solomon *et al.*, in uno studio di corte prospettico, non hanno trovato differenze significative di prevalenza di diabete in AR verso non AR (4.8% verso 4.4%) nel *Nurses Health Study* (76).

In ogni caso è presente una associazione significativa tra età e diabete nei pazienti artritici, derivata dal fatto che la prevalenza del diabete aumenta con l'età (103) anche in relazione alla riduzione della tolleranza glucidica (104). Nello studio di Ranganath, la prevalenza del diabete era del 9.3% ed era associata con malattia di lunga durata e numerose comorbidità (p value  $\leq$  0.001) (105).

### ***1.4.3.2 Ipertensione arteriosa***

La prevalenza di ipertensione arteriosa (IA) nei pazienti artritici è elevata, circa il 70% (106), ma può anche variare ampiamente dal 4 al 73% secondo differenti studi, cosa che si può spiegare con la grandezza del campione, la definizione di ipertensione e la popolazione in studio. Dall'altro lato, tra il 31 e 59% dei pazienti con infarto avevano una antecedente diagnosi di ipertensione (107).

Una metanalisi ha dimostrato che a ogni riduzione di 10 mmHg di pressione arteriosa è associata una riduzione di infarto del 27% nella popolazione generale (108).

Si definisce “ipertensione arteriosa” il riscontro di una pressione sistolica maggiore di 140 mmHg e/o una pressione diastolica superiore a 90 mmHg oppure l'utilizzo di farmaci anti-ipertensivi (109).

La prevalenza dell'ipertensione arteriosa in AR sembra essere aumentata, tuttavia è sotto diagnosticata e sotto trattata; in uno studio *cross-sectional* (17) l'ipertensione era presente nel 70.5% dei 400 pazienti con AR ma solo il 60.6% ricevevano terapia anti ipertensiva, peraltro con scarso controllo dei valori pressori, mentre l'ipertensione arteriosa era sotto diagnosticata e non trattata nel rimanente 39.4% dei pazienti ipertesi.

La pressione arteriosa correla con l'incidenza di stroke, scompenso cardiaco, malattia arteriosa periferica, patologie renali; l'impatto dell'ipertensione arteriosa sulla prognosi cardiovascolare viene ulteriormente incrementato dalla presenza concomitante di altri fattori di rischio CV, che peraltro risultano maggiormente comuni in pazienti con valori pressori poco controllati. Considerato l'intero carico di rischio CV dell'individuo è difficile che un paziente affetto da ipertensione arteriosa sia solo iperteso: nella maggior parte dei casi presenta rischi CV aggiuntivi, i quali vanno a potenziarsi reciprocamente, portando a un rischio CV complessivo che è maggiore rispetto alla somma delle singole componenti.

Quindi diversi fattori (incluse le comorbidità, l'obesità, la scarsa attività fisica, gli effetti collaterali della terapia) possono influenzare l'aumento della pressione arteriosa, oltre all'infiammazione e l'alterazione del sistema immunitario *per se*.

La relazione tra infiammazione e ipertensione è quindi reciproca: l'ipertensione può indurre infiammazione (a causa di danno vascolare secondario allo stress ossidativo e meccanico) mentre l'infiammazione ricopre un ruolo nella patogenesi dell'ipertensione e nel causare un danno d'organo (aumentando la rigidità vascolare e l'insufficienza renale). Il danno endoteliale, che deriva dall'effetto dell'incrementata pressione idrostatica sulle pareti vasali, innesca un processo infiammatorio con conseguente secrezione di citochine e molecole di adesione da parte dell'endotelio stesso, le piastrine si attivano e rilasciano P-selectina, che promuove ulteriormente lo stato infiammatorio. Un altro meccanismo è legato all'azione dell'angiotensina II, la

cui aumentata presenza in circolo in corso di elevati valori pressori è associata all'iperpressione di molecole di adesione e chemochine. Infine, l'ipertensione può essere considerata anche come conseguenza dello stato infiammatorio, il quale sta alla base dell'aumentata prevalenza di ipertensione nella popolazione affetta da AR (16, 18).

L'ipertensione arteriosa è associata con un aumento dei livelli dei *markers* infiammatori come la Proteina C Reattiva (PCR) e le citochine pro-infiammatorie (anti TNF $\alpha$ , IL-6, IL-17), o *shift* nelle sottopopolazioni delle cellule T e il richiamo delle cellule del sistema immunitario nei tessuti vascolari (110, 111).

L'ipertensione infatti è il principale fattore di rischio per lo sviluppo di aterosclerosi, in particolare nella circolazione cerebrale e coronarica: aumenta la tensione di parete, danneggiando i vasi e determinando un'alterata riparazione endoteliale. Il danno sull'endotelio viene misurato attraverso la determinazione dell'IMT o la presenza di placche carotidee (112); e il danno viene anche dedotto dalla presenza di danno vascolare renale e danno della retina. Oltre al danno endoteliale, l'IA contribuisce a danneggiare il miocardio, rendendo il cuore ipertrofico e rigido, poco compliant, con conseguente disfunzione diastolica e scompenso cardiaco oltre al danno ischemico dovuto all'incremento del consumo d'ossigeno. Infine, relativamente al *danno cerebrale*, si può affermare che è noto che l'ipertensione aumenta il rischio di stroke, ma il danno d'organo subclinico causato dallo stato ipertensivo avviene prima della comparsa dell'evento clinico acuto. Il danno è rappresentato dalle lesioni della sostanza bianca cerebrale visibili mediante RMN come aree iperintense, infarti silenti e spesso lacunari o microsanguinamenti; queste alterazioni, di frequente asintomatiche, correlano con aumentato rischio di stroke, deterioramento cognitivo e demenza.

Per quanto concerne i farmaci antipertensivi, è stato provato che l'utilizzo di inibitori del recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori) e inibitori del recettore per l'angiotensina (sartani) riduce la

mortalità cardiovascolare e riduce il rischio di infarto miocardico nei pazienti con artrite reumatoide (113).

### ***1.4.3.3 Dislipidemia***

Nella popolazione generale, livelli elevati di colesterolo totale, di colesterolo LDL (*low density lipoprotein*) e bassi livelli di colesterolo HDL (*high density lipoprotein*) sono associati a un aumentato rischio cardiovascolare.

La dislipidemia è notoriamente considerata una complicanza dell'artrite reumatoide, ma, in assenza di dati sul profilo lipidico precedenti la diagnosi di AR, non è chiaro se le alterazioni lipidiche documentate siano secondarie a flogosi e/o alla terapia e non insorte prima dell'artrite (114, 115).

La dislipidemia interessa il 55-65% dei pazienti affetti da artrite reumatoide (116).

Il tipico assetto lipidico nei pazienti artritici è costituito da un aumento del colesterolo LDL e dei trigliceridi e da una riduzione del colesterolo HDL (117).

L'infiammazione aumenta l'aterogenicità del colesterolo LDL modificandone la densità e la dimensione (118), mentre sul colesterolo HDL agisce limitando la sua funzione di rimozione del colesterolo dalla placca aterosclerotica e riducendo l'attività antiossidante (119).

Negli studi in cui sono valutati pazienti reumatici, la misura di HDL non è predittiva dell'aterosclerosi clinica o subclinica quanto invece lo sono l'età e la durata della malattia e in minor grado livelli elevati di ipertensione arteriosa e diabete (120, 121).

Nella popolazione generale, il rischio cardiovascolare correla inoltre direttamente con i livelli sierici di lipoproteine a bassa densità (colesterolo LDL o LDL) e inversamente con i livelli di lipoproteine ad alta densità

(colesterolo HDL o HDL) (122); nei pazienti affetti da AR, lo stato infiammatorio induce invece quello che è stato definito un “paradosso”: nonostante sia ampiamente dimostrato l'aumento del rischio cardiovascolare, si osservano, nei pazienti non trattati, una diminuzione del colesterolo totale, del colesterolo HDL e del colesterolo LDL, ma un aumento dei valori di lipoproteina a (123).

Diversi studi hanno rilevato correlazioni differenti tra livelli plasmatici di colesterolo totale, LDL e HDL che si riscontrano in popolazioni affette da AR e rischio cardiovascolare, rispetto alla popolazione non affetta da AR.

Lo studio AMORIS (*Apolipoprotein MOrtality RISk*) (124) effettuato su 480,406 pazienti, con un *follow-up* medio di almeno 12 anni e che includeva 1,779 pazienti affetti da AR, ha evidenziato che i livelli di colesterolo totale erano significativamente più bassi nei pazienti affetti da AR. Tuttavia, 214 e 165 di questi soggetti avevano presentato rispettivamente un infarto miocardico acuto o uno *stroke* ischemico, con il calcolo di un rischio per questi due eventi di 1.6 volte per 1000 anni maggiore nella popolazione affetta da AR verso quella non affetta da AR.

Myasoedova *et al.* (125) hanno ipotizzato un'associazione non lineare tra rischio cardiovascolare e livello di colesterolo totale nei pazienti affetti da AR, trovando un rischio aumentato di 3.3 volte per livelli <155 mg/dl, e nessun aumento del rischio relativo per livelli superiori, dove un andamento a campana potrebbe in qualche modo descrivere l'aumentato rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da AR in fase di attività, pur in presenza di livelli inferiori di colesterolo rispetto alla popolazione generale.

I meccanismi che stanno alla base del paradosso lipidico che si osserva nei pazienti affetti da AR non sono ancora stati del tutto chiariti, tuttavia potrebbero vedere coinvolti una riduzione dell'attività del sistema reticolo endoteliale e una riduzione della sintesi di LDL.

Il dato che più risulta coerente con una condizione pro-aterogena nei pazienti affetti da AR è la riduzione del colesterolo HDL, che parrebbe

secondario allo stato di infiammazione cronica (126). Si ricorda come anche in altri stati flogistici cronici, nella sepsi, nelle neoplasie maligne e nel periodo immediatamente successivo all'infarto miocardico acuto, un aumento della PCR sia concomitante e associato a una riduzione dei lipidi plasmatici (127), mentre nei pazienti affetti da AR il trattamento farmacologico con DMARDs e anti TNF $\alpha$  conduce a un incremento dei valori dei lipidi circolanti (128, 129, 130).

L'utilizzo di statine ha effetto ipolipemizzante e anche antinfiammatorio sui pazienti artritici (131) con beneficio sulla sopravvivenza. Una metanalisi del 2014 ha però valutato l'aderenza alla terapia con statine e si è visto come ci sia un incremento del rischio di eventi avversi in presenza di scarsa aderenza terapeutica (132).

In una metanalisi di Baghdadi (133) è stato evidenziato un rischio di infarto del miocardio in pazienti artritici ipertesi (RR 1.84 IC 95% 1.38-2.46) e diabete mellito tipo 2 (RR 1.8 IC 95% 1.36-2.63). Inoltre, si è dimostrato un incremento della morbilità cardiovascolare con ipertensione (RR 2.24 IC 95% 1.42-3.06), con diabete tipo 2 (RR 1.94 IC 95% 1.58-2.30) e ipercolesterolemia (RR 1.73 IC 95% 1.03-2.44).

## **1.5 EVENTI CARDIOVASCOLARI IN ARTRITE REUMATOIDE**

Come dimostrato precedentemente dato l'elevato rischio cardiovascolare in corso di malattia artritica, è necessario analizzare specificatamente la prevalenza e l'incidenza di eventi CV lungo il decorso della patologia; tra questi l'attenzione è posta a infarto miocardio, interventi di rivascolarizzazione, scompenso cardiaco, fibrillazione atriale (FA) ed eventi cerebrovascolari (stroke).

Una meta-analisi del 2012 di Aviña-Zubieta e colleghi (134) ha analizzato 14 studi comprendenti 41,490 pazienti ed ha evidenziato un rischio di eventi cardiovascolari maggiore del 48% (RR 1.48) nei pazienti con AR rispetto alla popolazione sana: il rischio di IMA e accidenti cerebrovascolari era aumentato rispettivamente del 68% (RR 1.68) e del 41% (RR 1.41).

Oltre agli studi statunitensi numerosi sono gli studi europei in letteratura, che portano tutti alla stessa conclusione (135).

Fischer (136) valuta il rischio di IMA nei pazienti con AR in presenza o meno di dislipidemia: l'OR di IMA nei soggetti con AR è di 1.47 (IC 95% 1.23-1.76) ma sale fino a 7.12 (IC95% 4.16-12.18) se nel paziente con AR viene diagnosticata l'iperlipidemia.

## 1.5.1 Infarto miocardico

La patologia cardiovascolare esprime un grande impatto e rappresenta una importante morbilità nei pazienti con AR e l'infarto acuto del miocardio è considerato essere il più comune evento (137, 138).

Studi condotti in diversi Paesi indicano che la prevalenza può variare dall'1 al 17% (138, 139, 140).

Il maggior numero di eventi cardiaci ischemici nei pazienti affetti da AR non è del tutto spiegabile con la presenza dei soli tradizionali fattori di rischio (138). Uno studio svedese con due coorti di pazienti affetti da AR ha dimostrato che non c'è incremento nel verificarsi di cardiopatie ischemiche anteriormente alla diagnosi di AR (56). D'altra parte, spesso dopo l'insorgenza della malattia (148) e lungo il suo decorso (142), l'AR gioca un ruolo importante per l'insorgenza dell'infarto miocardico, soprattutto nei pazienti con una molteplicità di marker di gravità (138). Perciò l'AR va considerata come un fattore di rischio indipendente per l'insorgenza di malattie alle arterie coronariche (143, 74).

A dispetto degli importanti miglioramenti nella diagnosi e nei trattamenti, rimane una alta morbilità delle malattie CV (138). Ciò è dovuto alla combinazione delle



caratteristiche di malattie infiammatorie croniche, le quali rappresentano fattori predisponenti allo sviluppo di comorbidità; ai farmaci impiegati nel trattamento, come i corticosteroidi (139); a un aumento della diffusione dei tradizionali fattori di rischio durante la durata della malattia (144, 145); all'attività persistente della malattia nei suoi periodi di maggiore aggressività (146).

Gli studi precedenti hanno mostrato che nei Paesi europei la prevalenza è tra 2% (United Kingdom) e 7% (Germania e Paesi Bassi) (139); dall'1% (Marocco) al 3% (Egitto) nei Paesi africani (139); da 2% (Taiwan) a 5% (Giappone e Russia) per i Paesi asiatici (139, 147); da 3,7 a 5% negli USA (138, 139); da 2% (Argentina e Venezuela) a 7% (Uruguay) nell'America Latina (139, 148). D'altra parte, una riconsiderazione della letteratura sulle malattie cardiovascolari ha mostrato, nel Sud America, una maggiore presenza (9%) di patologia arteriosa coronarica (149). In Oceania, uno studio che ha impiegato il database dell'ospedale di Christchurch ha determinato una diffusione dell'8.3% (142).

Lo studio COMORA (139) ha trovato una differenza significativa nel rischio di eventi ischemici tra donne (RR 3.1) e uomini (RR 6.5). Altri studi hanno confermato che, tra i fattori di rischio, l'obesità e l'attività fisica non erano associati alla morbidità ischemica cardiaca (12, 82, 140). In un ospedale francese, è stato valutato il fumo tra i pazienti con AR in associazione all'insorgenza di eventi ischemici (150). Gli esaminatori non hanno trovato alcuna associazione con le malattie CV.

Uno studio giapponese che includeva un follow-up di 571 pazienti nell'ospedale di una università, ha concluso, in un decennio di indagini, che la durata della malattia (>10 anni) è un fattore indipendente di rischio per eventi CV (60). Questa conclusione è il risultato della lunga durata del processo infiammatorio nell'insorgenza di conseguenze come l'aterosclerosi e la disfunzione endoteliale (151). D'altra parte, uno studio condotto in Olanda non ha mostrato differenze nel rischio di eventi ischemici dovuti alla durata della malattia inferiore o superiore di 10 anni (152).

Già studi precedenti al 2010 avevano mostrato un incremento del rischio di infarto nei pazienti con AR, incremento confermato dagli ultimi dati di letteratura.

Da un vecchio studio condotto presso la contea di Rochester (USA) (12), si è constatato che nei due anni precedenti la diagnosi di artrite reumatoide si registra un

aumentato rischio di IMA, sia acuto (OR 3.17 IC 95% 1.16-8.68) sia silente (OR 5.86 IC 95% 1.29-6.64), rispetto alla popolazione controllo; il rischio di IMA dopo la diagnosi di AR risulta essere duplicato rispetto alla popolazione sana. Al contrario, sia il rischio di incidenza di angina sia il rischio a 30 anni di IMA sono diminuiti rispetto alla popolazione generale.

Inoltre la mortalità in seguito ad IMA era stata riscontrata maggiore nei pazienti affetti da AR rispetto ai soggetti senza AR (HR 1.46 IC 95% 1.01-2.10) (153) così come la mortalità entro l'anno (35% vs 19%; MHR 1.89 IC 95% 1.26-2.84) (62).

Lo studio QUEST-RA (*QUEstionnaires in STandard monitoring of patients with Rheumatoid Arthritis*) condotto su 4,363 pazienti artritici distribuiti in 15 Stati diversi ha riscontrato una prevalenza di morbidità CV (IMA, angina, coronaropatia, ictus) di 9.3% totale, non tenendo conto delle differenti etnie. I risultati di tale studio sono molto simili in termini di prevalenza a quelli ottenuti dal progetto MONICA (*Multinational MONItoring of trends and determinants in CArdiovascular disease*) dell'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità), in cui è stata registrata l'incidenza più elevata di IMA nei Paesi del Nord Europa (Finlandia, Polonia, UK) e l'incidenza più bassa nei Paesi mediterranei; tali risultati sono stati attribuiti allo stile di vita e alla dieta delle nostre regioni che dimezzano la mortalità totale e specifica per eventi CV nella popolazione sana (154, 155).

In uno studio svedese del 2009 (59) in entrambe le coorti si è riusciti a confermare un aumento del rischio di cardiopatia ischemica *dopo* la diagnosi di AR. All'opposto, non c'è stata evidenza nelle due coorti di un aumento del verificarsi di cardiopatie ischemiche *prima* dell'insorgenza dei sintomi di AR, né di qualsiasi spettro alterato di cardiopatie ischemiche prima del verificarsi dell'AR. L'adeguamento per i fattori di rischio della cardiopatia ischemica come il fumo, il diabete mellito, l'ipertensione e Indice di Massa Corporea (BMI) non ha cambiato i risultati della ricerca.

In uno studio di coorte cross-sectional multinazionale di soggetti non selezionati consecutivi con AR (QUEST-RA: *Questionnaires in Standard Monitoring of Patients with Rheumatoid Arthritis*) che stavano ricevendo regolari cure cliniche, Naranjo (140) ha dato prova dell'influenza dei fattori di rischio sia tradizionali, sia AR-specifici nello sviluppo di eventi CV, in particolare dell'infarto miocardico. Come affermato da quello studio, il rischio diminuisce con l'impiego prolungato di terapia.

Lo studio QUEST-RA fornisce ulteriore conferma all'influenza sia dei fattori di rischio tradizionali sia di quelli AR-specifici nello sviluppo di eventi CV, in particolare dell'infarto miocardico.

Dougados ha valutato la prevalenza di comorbidità in AR (139). Lo studio è stato condotto tra il 2011 e il 2012 su 4,586 pazienti reclutati in 17 Paesi partecipanti. C'erano precedenti di malattie CV ischemiche (infarto del miocardio o ictus) nel 6.0% (IC 95% 5.3-6.8) dei pazienti. La sistematica valutazione di certi fattori di rischio CV nello studio ha permesso la loro identificazione in pazienti precedentemente non diagnosticati. Tra i 2.489 pazienti senza ipertensione riconosciuta, è stata diagnosticata ipertensione in 454 (18%). Un elevato livello di glucosio nel sangue è stato diagnosticato in 131 (3.7%) di 3,522 pazienti senza diagnosi pregressa di diabete mellito. È stato diagnosticato un livello di colesterolo LDL oltre il livello ottimale in 325 (11%) dei 2,966 pazienti senza diagnosi precedente di dislipidemia o che non ricevevano una terapia antilipidica.

Nello studio svedese di A. Södergren *et al.* del 2007 (156) basato sul registro svedese, viene indicato che l'incremento di mortalità nei pazienti con AR è dovuto a una più elevata incidenza di infarto miocardico acuto (IMA), che condiziona una più alta mortalità. Il risultato sottolinea la necessità di ottimizzare le strategie di prevenzione, diagnosi e cura dell'IMA nell'AR e chiarire l'importanza dei fattori legati all'AR stessa come l'attività infiammatoria, per una miglior probabilità di sopravvivenza dopo un IMA. Nello stesso studio basato sul registro MONICA (*Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease*), non era stato possibile concludere se la maggiore mortalità dovuta a malattia CV tra i pazienti con AR fosse dovuta a una più alta incidenza di eventi CV o a una più alta mortalità generica (*case fatality*).

Infine, uno studio recente nel Regno Unito (167), nel quale si sono messi in relazione i dati del registro con quelli di un audit nazionale sull'infarto miocardico per una verifica degli eventi, ha dimostrato che i pazienti con AR posti in terapia per la prima volta con anti TNF $\alpha$  hanno il 40% in meno di probabilità di infarto miocardico rispetto al punteggio di propensione abbinato a chi fa uso di csDMARD (158). In analisi simili le proporzioni di ictus sono equivalenti in chi usa anti TNF $\alpha$  inibitori in confronto a chi assume csDMARD (HR 0.99 IC 95% 0.54-1.81) (159). Ciò potrebbe accadere perché

l'ictus è meno comune dell'infarto del miocardio determinando una minor potenza statistica dello studio.

### **1.5.2 Interventi di rivascolarizzazione miocardica**

Come dimostrato i pazienti con AR hanno un outcome post IMA a medio e lungo termine peggiore rispetto alla popolazione generale (156, 160).

La mortalità dopo il primo evento cardiaco ischemico è significativamente maggiore nei pazienti con AR rispetto ai pazienti non affetti da AR (standardized mortality ratio SMR 1.47 IC 95% 1.04-2.08). I pazienti con AR vengono sottoposti meno frequentemente a bypass aortocoronarico rispetto alla popolazione sana (12); inoltre subiscono meno frequentemente interventi endovascolari di riperfusione (OR 0.27 IC 95% 0.10-0.64) e trattamenti medici con beta-bloccanti e ipolipemizzanti durante l'ospedalizzazione (161). Questi dati sono tuttavia in disaccordo con uno studio cross sectional riguardante 13,029 pazienti, condotto tra il 2003 ed il 2005, che al contrario dimostra maggiori interventi di riperfusione percutanea (OR 1.27 IC 95% 1.17-1.39) e un uso maggiore di farmaci trombolitici (OR 1.3 IC 95% 1.10-1.71) rispetto alla popolazione generale (162).

Dall'incremento dell'incidenza di eventi cardiovascolari deriva conseguentemente un incremento di ospedalizzazione e di interventi cardiologici nei pazienti con AR (3.4 percento pazienti anno) in comparazione con i controlli (0.59 % pazienti anno) con notevole incremento delle spesa sanitaria.

L'artrite reumatoide specificatamente è associata ad una maggior prevalenza di patologia arteriosa coronarica per cui i pazienti affetti da artrite reumatoide vengono sottoposti ad interventi di rivascolarizzazione miocardica mediante interventi di rivascolarizzazione miocardica percutanea con angioplastica (PCI) e stent (163) o *coronary artery bypass grafting* (CABG) (164).

Purtroppo, la frequenza e l'efficacia delle due procedure non è ancora stata bene valutata nei pazienti con AR (165).

Uno studio del 2017 (166) ha valutato 936 pazienti con AR e tra questi il 5.6% ha presentato significativa CAD; il 19% è stato sottoposto a intervento di CABG, il 60 % di questi a intervento di PCI.

### 1.5.3 Scompenso cardiaco

La complicanza cardiaca più frequente e più temibile, poiché associata a un elevato tasso di mortalità, superiore a quello correlato alla cardiopatia ischemica, è lo sviluppo di insufficienza cardiaca (167).

I pazienti affetti da AR hanno un rischio due volte maggiore rispetto alla popolazione generale (20); tale rischio può essere solo parzialmente spiegato con la presenza dei fattori di rischio CV tradizionali (168).

Alla patogenesi della disfunzione miocardica partecipano diversi meccanismi: l'infiammazione cronica, con elevati valori di citochine infiammatorie quali il anti TNF $\alpha$  e IL-6, i noduli granulomatosi, i processi miocarditici o l'interessamento vasculitico, l'amiloidosi, nonché alcuni farmaci cardiotossici utilizzati nel trattamento dell'AR.

L'infiammazione cronica detiene un ruolo importante nello sviluppo dello scompenso cardiaco, ma i meccanismi con cui la flogosi aumenti il rischio di disfunzione miocardica rimangono ancora non del tutto chiari. Elevati livelli di markers infiammatori (proteina C reattiva, interleuchina 6, fattore di necrosi tumorale  $\alpha$ ) sono correlati ad un rischio aumentato di ipertrofia ventricolare sinistra, disfunzione diastolica e di scompenso cardiaco (169, 170, 171). Inoltre, nei pazienti con scompenso cardiaco di livello avanzato, elevati valori di anti TNF $\alpha$  sono stati associati ad incremento della mortalità (182); invece nei pazienti con artrite elevati livelli di IL-6 sono associati ad aumentato rischio di disfunzione diastolica (OR 1.2 per 2.8 pg/mL, IC 95% 1.02-1.4) e, come descritto, ad aterosclerosi coronarica prematura, anche dopo aver aggiustato i fattori di rischio CV (173).

La flogosi sistemica come esposto, evidenziata da elevati livelli di velocità di eritrosedimentazione (VES), tra i pazienti con AR è stata associata a un rischio

aumentato di due volte di mortalità cardiovascolare, anche dopo aver aggiustato i fattori di rischio CV (5).

Tra i pazienti con AR, elevati livelli di VES, nei 6 mesi precedenti lo sviluppo di scompenso cardiaco rispetto al resto del periodo di osservazione, supportano il ruolo potenziale dei meccanismi infiammatori coinvolti nella genesi dello scompenso cardiaco.

Come già visto, gli studi di popolazione hanno mostrato che pazienti con AR sono più soggetti a malattie coronariche misconosciute e possono andare incontro a morte cardiaca improvvisa rispetto alla popolazione generale (HR 1.94 IC 95% 1.06-3.55) (12, 174) e sviluppano quindi anche precocemente insufficienza cardiaca da 1.3 a 1.7 volte superiore (44, 45, 175).

Nonostante la cardiopatia ischemica sia la causa maggiore di scompenso cardiaco congestizio nella popolazione generale, contribuendo a circa il 62% di tutti i casi, il suo contributo nello sviluppo nello scompenso cardiaco dei pazienti con AR non è convincente (176).

L'eccesso di rischio di scompenso cardiaco congestizio non è giustificabile solo da una cardiopatia ischemica clinicamente obiettivata (20). Pazienti con AR con scompenso cardiaco hanno anamnesticamente meno eventi ischemici cardiaci rispetto alla popolazione generale (24% rispetto al 35% dei pazienti non affetti da AR) (62). Questa affermazione può essere spiegata in parte dall'aumentato rischio di cardiopatia ischemica silente descritto in precedenza.

Uno studio di incidenza *population-based* su una coorte di pazienti con AR in un periodo di 40 anni ha dimostrato una incidenza maggiore di scompenso cardiaco rispetto a una coorte di pazienti non affetti da AR. Dopo avere aggiustato i fattori di rischio (età, sesso e i fattori di rischio CV tradizionali), il rischio di sviluppare scompenso cardiaco congestizio era doppio nei pazienti con AR (HR 1.87 IC 95% 1.47-2.39) con un incremento nell'incidenza cumulativa nel tempo (20).

Anche la tipologia di scompenso cardiaco sembra essere diversa nei pazienti affetti da artriti infiammatorie: infatti i pazienti con AR tendono ad essere affetti da disfunzione diastolica (177, 178).



La disfunzione diastolica è un predittore dell'incidenza di scompenso cardiaco, indipendente dai fattori di rischio tradizionale, inclusi età, ipertensione arteriosa, diabete mellito e malattia coronarica (HR 1.81 IC 95% 1.01-3.48) (179, 180).

La prognosi dei pazienti con AR e scompenso cardiaco è peggiore rispetto ai pazienti non affetti da AR, secondo uno studio *population-based* del Olmsted Country (Minnesota), che dimostra una mortalità più alta a 30 giorni e a un anno (rispettivamente 15.5% vs 6.6% e 35% vs 19.3%) dopo l'esordio di scompenso (62).

I pazienti con AR sembra ricevano un trattamento meno aggressivo dello scompenso cardiaco e dei fattori di rischio CV, comparati ai pazienti non affetti da AR: in particolare pare ricevano meno trattamenti con ACE inibitori (15% vs 30%), beta-bloccanti (10% vs 23%) rispetto ai controlli secondo lo studio precedente.

Le caratteristiche di malattia artritica sembrano influenzare il rischio di sviluppare malattie CV: la positività del fattore reumatoide e la severità di malattia conferiscono il rischio maggiore (181). Anche nella popolazione generale, la positività del fattore reumatoide è un predittore significativo di eventi cardiovascolari (incluso lo scompenso cardiaco congestizio), suggerendo un ruolo degli anticorpi nella patogenesi degli eventi CV. Tra i pazienti sieronegativi, dopo avere aggiustato per età, sesso e altri fattori di rischio CV, il rischio di sviluppare scompenso cardiaco non era significativamente maggiore nella coorte *population-based* ma tra i pazienti sieropositivi il rischio era significativamente maggiore di circa 2.5 volte (HR 2.59 IC 95% 1.95-3.43) (20). La presenza di severe manifestazioni extra articolari di malattia è associata a maggiore probabilità di sviluppare scompenso cardiaco (HR 3.1 IC 95% 1.9-5.1) anche dopo avere aggiustato per fattori di rischio CV (182).

Vi sono evidenze che l'aumentato rischio di malattie CV nella AR possa precedere le manifestazioni cliniche di malattia (183), ma dopo la diagnosi di artrite la relazione tra durata di malattia e outcome di patologie CV è meno chiara. Uno studio di coorte *population-based* di pazienti con AR non ha identificato associazioni tra rischio di malattia coronarica e durata di malattia; tuttavia vi è un aumentato rischio nei due anni precedenti la diagnosi di AR (5). Un altro studio *population-based* non ha trovato un rischio aumentato di cardiopatia ischemica nei 5 anni precedenti la diagnosi di AR (OR aggiustato 1.2 IC 95% 0.6-2.4). Tuttavia, questo studio ha dimostrato che i pazienti

hanno un rischio aumentato di sviluppare eventi CV nel periodo variabile di 1-4 anni prima della diagnosi (RR 1.5 IC 95% 1.2-1.7) (141).

Il rischio di disfunzione diastolica nei pazienti con AR può essere associato alla durata di malattia, secondo uno studio di coorte che ha mostrato che, dopo avere aggiustato i fattori di rischio CV, vi era una significativa associazione tra durata di malattia e disfunzione diastolica (OR 3.2 IC 95% 1.8-5.4), in maniera simile rispetto a quanto riscontrato in altri studi (184, 185).

L'incidenza dello scompenso cardiaco congestizio e della cardiopatia ischemica è stata oggetto di indagine in uno studio prospettico danese di coorte che ha esaminato, in una popolazione di 5,7 milioni di abitanti, circa 52,000 pazienti con AR durante gli anni 1995-2016, mettendoli a confronto con una coorte di popolazione generale di oltre 250,000 soggetti. L'hazard ratio di sviluppare scompenso cardiaco congestizio era di 2.28 volte, ma non sono state rilevate differenze tra le varie strategie terapeutiche usate per la malattia. Lo studio ha evidenziato anche un aumentato rischio di interventi di rivascolarizzazione percutanea entro i 10 anni dalla diagnosi di AR. Infine, l'hazard ratio di sviluppare un primo episodio di scompenso cardiaco nei pazienti senza anamnesi di cardiopatia ischemica era 1.23, mentre l'HR saliva a 2.06 nei pazienti con precedente diagnosi di malattia coronarica (186).

Un altro vasto studio di coorte danese condotto tra il 2008 e il 2012 ha cercato di indagare nel dettaglio l'incidenza dello scompenso cardiaco congestizio e l'eventuale ospedalizzazione. Tra gli oltre 4,3 milioni di soggetti analizzati, circa 24,000 hanno sviluppato AR. Il tasso di incidenza dello scompenso cardiaco era 2.43 per la popolazione generale (n=49,879) e 6.64 per i pazienti con AR (n=744). Pertanto, l'incidence rate ratio per scompenso cardiaco era aumentato nei pazienti affetti da AR di un valore pari a 1.3 ( IC 95% 1.17-1.45) (187).



## 1.5.4 Fibrillazione atriale

Si è già visto che la morbilità cardiovascolare è aumentata significativamente nell'artrite reumatoide, soprattutto con eventi quali l'ischemia cardiaca e lo scompenso cardiaco che presentano una prevalenza di 1.5-2 volte maggiore che nella popolazione generale (39, 188).

Con l'ampliarsi dei dati suggeriti da studi basati su ampi campioni di popolazione, si è visto che anche l'incidenza della fibrillazione atriale può essere significativamente più elevata nei pazienti con AR che nella popolazione generale, dando così ulteriore sostegno alla probabilità che in questi pazienti sia diffusamente presente una instabilità elettrica su tutto il miocardio (189).

I meccanismi precisi che spieghino questo substrato aritmogeno non sono ancora del tutto conosciuti. Il fatto che sia l'infarto, sia lo scompenso cardiaco siano significativamente prevalenti nei pazienti affetti da AR e nella popolazione generale, contribuendo così alla maggiore mortalità nei pazienti con AR (38), innanzitutto suggerisce che le modificazioni cardiache strutturali che caratterizzano queste condizioni giochino un ruolo nel favorire il rischio aritmico nei pazienti con AR. A questo proposito, è riconosciuto che l'infarto e lo scompenso cardiaco sono fortemente associati con aritmie ventricolari potenzialmente mortali, con morte cardiaca improvvisa e FA nella popolazione generale (190, 191, 192).

Ciononostante, una sempre maggiore evidenza indica che l'aritmogenicità nella AR può essere anche il risultato di anomalie cardiache non strutturali indotte da infiammazione di origini elettrofisiologiche, eventualmente amplificando il rischio aritmico indotto da danno strutturale associato a infarto e scompenso attraverso effetti sinergici sfavorevoli sul tessuto miocardico (193).

La fibrillazione atriale è la principale aritmia cardiaca nella popolazione generale. È una delle principali cause di ictus ed è fortemente associata a patologie cardiovascolari e, in particolare, a infarto e scompenso (194). L'ampliamento dei dati di base e clinici suggerisce fortemente che l'infiammazione giochi un ruolo preminente nello sviluppo e nel mantenimento della FA. Infatti, studi basati su larghi strati di popolazione

dimostrano l'esistenza di uno stretto legame fra i marker infiammatori e particolarmente i livelli di PCR e IL-6, e FA, sia nei pazienti con patologie cardiache sia nei soggetti apparentemente sani (195). Tenendo questo in mente, e in considerazione del fatto che l'artrite è una condizione di infiammazione cronica supportata da un maggiore rischio di infarto, scompenso cardiaco e ictus (38), l'interesse si è andato recentemente focalizzando sulla potenziale associazione tra AR e FA.

In uno studio danese su base nazionale (196), si è trovata una incidenza di questa aritmia di circa il 40% più elevata nei soggetti AR che in quelli non AR, valore in parte ridimensionato, ma ancora significativamente elevato, quando l'uso di farmaci cardiovascolari e la comorbidità sono stati aggiornati durante il follow-up.

Questo dato è stato riportato in uno studio successivo basato su dati provenienti da un esteso programma di assicurazioni, ma il maggiore rischio (pari al 40%) dei pazienti AR rispetto ai non AR scompare dopo la correzione per i maggiori confondenti. Tuttavia, in questo studio, il rischio di FA non risultava più elevato nei pazienti con AR rispetto a quelli non AR quando i dati sono stati corretti per fattori demografici, comorbidità (incluse quelle cardiovascolari), e medicinali (197).

In uno studio più ristretto, ma pure con il più lungo follow-up, gli autori hanno trovato una più elevata incidenza cumulativa di FA tra i pazienti AR che non tra quelli non AR, con la differenza che persisteva significativamente anche dopo la correzione per i fattori di rischio per FA. Per di più, questo stesso studio ha dimostrato che i marker di danno grave, inclusa una persistente elevata velocità di eritrosedimentazione, erano i più importanti fattori di rischio per lo sviluppo di FA, fornendo l'evidenza che nell'AR esiste uno stretto legame tra il verificarsi di aritmia e il grado di infiammazione sistemica (198).

In particolare, nella recente meta-analisi di Patompong Ungprasert, condotta su dati di tre studi, con l'intento di fare maggiore luce su questo ambito è stato dimostrato un aumento statisticamente rilevante del rischio di FA tra i pazienti AR con il 29% di eccesso di rischio in rapporto ai pazienti non AR (pooling risk ratio 1.29 IC 95% 1.05-1.59) (189).

Ci sono alcune spiegazioni possibili per questo incremento di rischio.

Innanzitutto, questa associazione potrebbe essere non causale e semplicemente il risultato di altre variabili come il fumo, un riconosciuto fattore di rischio sia per AR, sia per FA (199, 200, 201, 202).

In secondo luogo, si sa bene che la patologia coronarica e lo scompenso cardiaco prevalgono nei pazienti AR rispetto alla popolazione in generale (20, 134). Poiché sia lo scompenso cardiaco, sia la patologia coronarica sono forti fattori di rischio per FA (203), questa osservazione potrebbe giustificare l'aumento di rischio.

Terzo, come detto prima, l'infiammazione dell'AR potrebbe giocare un ruolo diretto nel dare inizio e nel mantenimento della FA. Numerosi studi *case control* hanno riportato più elevati livelli di marcatori infiammatori come la PCR, interleuchine (IL-1, IL-6) e l'anti TNF $\alpha$ , tra pazienti con FA comparati con pazienti in ritmo sinusale, associati a minore risposta alla cardioversione (204, 205, 206, 207).

Questo studio è una meta-analisi di studi sperimentali che potrebbero stabilire solo una associazione, ma non dimostrare una causalità. Ne consegue che non si può concludere che l'artrite reumatoide stessa o altri potenziali fattori come il fumo o l'uso di FANS causano un incremento dell'incidenza di FA (193).

In conclusione, questa meta-analisi dimostra un maggiore rischio statistico di FA tra i pazienti con AR. Eppure, se uno screening di routine per FA possa essere parte di una valutazione per questi pazienti è ancora poco chiaro.

L'aumento del rischio di FA osservato nella AR è il risultato combinato dell'aumentata prevalenza di patologie cardiovascolari e l'impatto diretto del meccanismo infiammatorio dell'elettrofisiologia atriale. Infatti, poiché entrambi i fenomeni rappresentano, direttamente o indirettamente, una conseguenza dell'attivazione di infiammazione cronica associata ad AR, l'infiammazione sistemica rappresenta il principale conduttore del rischio di aritmia.

È stato ben dimostrato che la fibrosi atriale, il rimodellamento elettromeccanico e l'attività dei miociti che si verifica sia nello scompenso, sia nell'infarto, favoriscono lo sviluppo di FA tanto quanto la sua persistenza (208, 209). Così, la maggiore prevalenza di infarto e scompenso può di per sé spiegare il maggiore rischio di FA osservato in questi pazienti.

In tutti i lavori sopra riportati, il rischio relativo di FA si riduce qualora lo si corregga per le comorbidità e l'uso di farmaci, includendo infarto e scompenso e i trattamenti correlati (196, 197, 210). Nello studio danese di Lindhardsen *et al.* (196), la riduzione del rapporto dei tassi di incidenza osservata dopo la correzione (da 1.41 a 1.24) è stata prima di tutto condotta dall'inclusione dei diuretici (IRR 1.25 IC 95% 1.16-3.14) che sono usati di routine per lo scompenso.

Ciononostante, sebbene le correzioni dei fattori di confondimento tendano, in parte, a ridurre il tasso di pericolo di FA, un significativamente più elevato rischio persiste nei pazienti con AR in due dei tre studi (196, 197, 210). Questi processi, insieme all'evidenza fornita da Bacani *et al.* che quei parametri di attività di malattia e infiammatoria rappresentino il maggiore fattore di rischio di FA in questi pazienti, suggeriscono che l'infiammazione sistemica possa incrementare il rischio di FA nella AR non semplicemente attraverso lo sviluppo accelerato di scompenso e infarto.

Infatti, l'evidenza che si fa più significativa indica che l'infiammazione può impattare direttamente l'elettrofisiologia atriale per mezzo dell'alterazione dei segnali di cascata cellulari e subcellulari come promotori di FA. Come già dimostrato esaustivamente (195), ampi studi epidemiologici hanno trovato una stretta associazione tra i marker dell'infiammazione, in particolare anti TNF $\alpha$ , IL-6 e PCR, e il rischio di FA, mentre il trattamento con corticosteroidi riduce del 50% circa il rischio post operatorio di FA tra i pazienti chirurgici cardiaci (211). Inoltre, una consistente quantità di dati dimostra che le citochine infiammatorie giocano un ruolo patofisiologico chiave nella FA avviando il rimodellamento atriale sia strutturale sia elettrico, attraverso svariati meccanismi (204).

In accordo con questi dati, la *P-wave*, un marker elettrocardiografico della propagazione non omogenea degli impulsi sinusali nel miocardio atriale e che rappresenta un sensibile e specifico predittore clinico di FA (212), è stato trovato essere più elevato nella AR e correlato con la PCR e la durata della malattia (211, 213).

In conclusione, si può affermare che dati sempre più frequenti suggeriscono che i disturbi del ritmo, particolarmente le tachiaritmie, sono prevalenti nella AR, contribuendo significativamente all'alta morbilità e mortalità osservate in questi pazienti. Un ruolo di punta sembra essere giocato dall'infiammazione sistemica cronica, capace di

indurre aritmogenicità sia indirettamente attraverso le patologie cardiovascolari, sia direttamente alterando l'elettrofisiologia cardiaca. Le conoscenze attuali suggeriscono che entrambi questi meccanismi siano importanti e operino in modo strettamente integrato, aumentando l'instabilità elettrica nei pazienti con AR.

In questa prospettiva, abbassare il carico infiammatorio attraverso uno stretto e migliore controllo dell'attività della malattia può rappresentare il più conveniente intervento concreto per ridurre il rischio di aritmie in questi pazienti. Queste considerazioni potrebbero essere più genericamente applicabili a tutte le affezioni caratterizzate da infiammazione sistemica cronica e potrebbero aiutare a chiarire il collegamento tra le infiammazioni croniche di basso grado e il rischio di aritmia nella popolazione in generale.

### 1.5.5 Stroke

Le malattie cerebrovascolari sono un serio problema per la salute della popolazione mondiale, rappresentando esse la seconda maggiore causa di morte e la più frequente causa di invalidità (214). Sono due i principali tipi di tali malattie, dipendenti dalla loro eziologia: ictus ischemico e ictus emorragico. Nella popolazione in generale, i fattori di rischio per l'ictus possono essere divisi in *non modificabili* come l'età, il genere, la predisposizione familiare o il genotipo e *modificabili* come la gestione di sottostanti comorbidità (p. es. l'ipertensione) o gli stili di vita (p. es. il fumo) (215, 216). Recentemente, livelli elevati di anti TNF $\alpha$  e interleuchina 6, così come la PCR, sono stati discussi anche come promotori di ictus ischemico (216).

In confronto alla popolazione in generale, il rischio di ictus è più elevato nei pazienti con AR. Una meta-analisi recentemente pubblicata afferma un significativo maggiore rischio per ictus ischemico (OR 1.64) ed emorragico (OR 1.68) nei pazienti con AR (217). Nella metanalisi di Wiseman è risultato un rischio di stroke molto più alto in molte malattie reumatiche che nella popolazione generale, soprattutto sotto i 50 anni.

L'artrite reumatoide e il lupus eritematoso sistemico presentano un rischio incrementato di stroke ischemico o emorragico dal 60 al 100% rispetto la popolazione generale.

L'ictus è uno dei maggiori problemi per la salute pur se le proporzioni d'incidenza stanno diminuendo (218, 219) per il migliore accesso alle cure mediche e per il miglioramento della sopravvivenza nella prevenzione secondaria, quindi nella prevalenza dell'ictus, i costi per la cura della salute rimangono elevati. Un invecchiamento della popolazione aumenterà questa tendenza.

Le malattie reumatiche come l'AR sono un fattore di rischio indipendente per l'ictus (220, 221). Persone con queste malattie muoiono prematuramente per malattie CV incluso l'ictus (53, 222), così una maggiore conoscenza del rischio di ictus tra questi pazienti si rende necessaria per ridurre la mortalità.

L'incidenza dello stroke sulla popolazione aumenta con l'età. Lo stroke in giovane età è raro, eppure la maggior parte degli stroke associati a malattie reumatiche sembrano avvenire nelle età giovanili (196, 223, 224, 225, 226, 227, 228) e tendono poi a livellarsi, tanto che alcuni studi nessuna differenza per le età superiori a 65 anni (225, 226, 229, 230).

A oggi, gli studi non danno una piena spiegazione riguardo il rischio di stroke tra la popolazione affetta da malattie reumatiche relativamente ai fattori di rischio vascolari (231, 232). La proporzione di rischio per ictus nelle malattie reumatiche potrebbe essere in relazione alla maggiore attività infiammatoria rilevabile in molte artropatie, attività che è sistemica, non risolvibile e spesso controllata soltanto con farmaci antireumatici aggressivi. E' già stato visto che l'AR (malattia infiammatoria reumatica prototipica) mostra significativi maggiori rischi di ictus rispetto alla popolazione in generale (57) mentre non accade per l'osteartosi (233).

Cionondimeno, indagini per i fattori di rischio sull'ictus nell'AR sono scarse. In uno studio *case-control*, l'ictus ischemico era associato con la severità dell'AR e con le prevalenti comorbidità (234). Altri autori hanno identificato valori elevati di VES (235, 236) e di PCR (236) come fattori di rischio per l'ictus ischemico.

Meissner *et al.* hanno esaminato l'incidenza e il rischio di ictus nel registro RABBIT, e sono stati analizzati 12,354 pazienti con AR e nel *follow up* sono stati riportati 166 casi di stroke. I fattori di rischio conosciuti dell'età e del fumo, così come

l'iperlipoproteinemia e la sedentarietà sono stati associati a un aumento del rischio per ictus era più elevato nei pazienti che avevano avuto un altro grave evento avverso nei 30 giorni precedenti l'ictus. In uno studio “case-control” riguardante pazienti a rischio comparabile per l'ictus, l'assenza di trattamento CV a dispetto della comorbidità CV è stata associata con un maggiore rischio di ictus. Il maggiore impatto è stato trovato per precedenti eventi avversi, in particolare per gravi infezioni.

I risultati esposti nello studio RABBIT supportano le ricerche nella popolazione in generale (237) e nei pazienti con malattie autoimmuni, suggerendo che l'ictus potrebbe essere scatenato da altri eventi avversi (238).

Un trattamento insufficiente delle malattie CV (239, 240) e una inadeguata gestione del rischio nell'AR (241, 242) sono stati largamente dibattuti in anni recenti. Si è trovato che pazienti i quali avevano sofferto di ictus erano stati trattati meno spesso per le loro malattie cardiovascolari associate rispetto ai pazienti di controllo. Queste ricerche sono in linea anche con uno studio sempre di Meissner sull'infarto miocardico (243).

In conclusione, si può affermare che tra i tradizionali fattori di rischio, un insufficiente trattamento CV e il verificarsi di altri eventi avversi incrementano il rischio di ictus nei pazienti con AR.

Fino al 2010, sebbene alcuni studi riportassero specificatamente il rischio di infarto miocardico, esistevano meno dati sull'ictus. In più, è stato suggerito che l'impatto dell'AR sul rischio di ictus potrebbe essere meno stringente (244). Due meta-analisi del 2008 hanno indagato contemporaneamente la mortalità CV, infarto miocardico e ictus, ma questi studi hanno alcuni limiti (7,154): Levy *et al.* hanno calcolato in modo complessivo il rapporto standardizzato di mortalità (RSM) e il rapporto di incidenza, invece Aviña-Zubieta *et al.* non hanno incluso gli studi condotti dopo il 2005, periodo di notevoli progressi nei farmaci antireumatici che modificano la malattia (154). Invece, nella meta-analisi di Meune del 2010 sono stati inclusi 17 studi comprendenti un abstract, corrispondenti a un totale di 124.894 pazienti. In conclusione, i risultati mostrano che i rischi di IMA e di ictus aumentano nei pazienti affetti da AR (57).

In un recente studio cinese (245) sono stati reclutati 23,712 soggetti, di cui 7,904 con AR e 15,808 non AR, dal “National Health Insurance Research Database”. Un totale di 660 ictus ischemici è stato rilevato nei pazienti con AR, risultando così una



incidenza di 14.5 per 1000 persone/anno. Confrontato con i pazienti non AR, i pazienti AR mostrano un significativo aumento del rischio di ictus ischemico (HR 1.21 IC 95% 1.10-1.34  $p < 0.01$ ) e la differenza rimane significativa sopra i 10 anni (log-rank test  $p = 0.036$ ). I pazienti con ipertensione e iperlipidemia mostravano, altrettanto, un fattore di rischio più elevato (ipertensione: HR 1.43 IC 95% 1.29-1.58  $p < 0.01$ . Iperlipidemia: HR 1.21 IC 95% 1.07-1.36  $p < 0.01$ ). Il Prednisolone e l'acido folico hanno mostrato significativi effetti protettivi nell'ictus ischemico, mentre l'impiego di etoricoxib, idrossiclorochina, sulfasalazina e metotrexate sono stati associati a un non regolato più basso rischio di ictus ischemico.

Low, invece, in uno studio del 2016 non ha evidenziato differenze tra l'utilizzo di farmaci anti TNF $\alpha$  e DMARDs nello sviluppo di stroke (246).



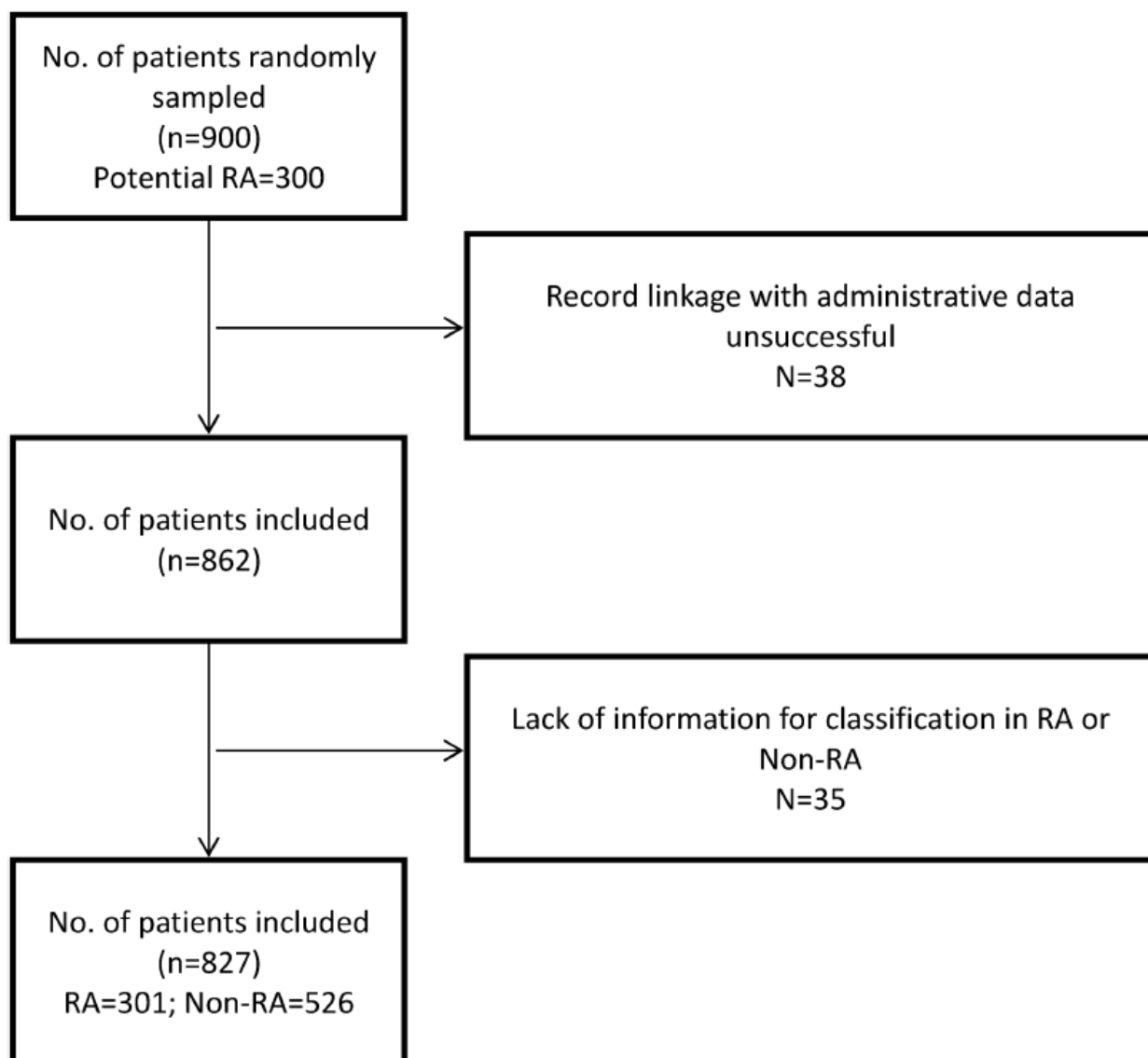
## **1.6 ALGORITMO VALIDATO PER IDENTIFICARE I SOGGETTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE**

G. Carrara *et al* hanno (247) creato un algoritmo per identificare i pazienti affetti da artrite reumatoide e stimare la prevalenza di malattia utilizzando database sanitari amministrativi (AHDs) della regione Lombardia.

Per la creazione è stato utilizzato un database di “training” e due di “validation”.

I pazienti del database di “training” sono stati selezionati da un centro reumatologico terziario con diagnosi validate clinicamente. Sono poi stati “linkati” ai dati dei database amministrativi contenenti codici di diagnosi e prescrizioni farmacologiche.

Il flow chart sotto riportato descrive la selezione dei pazienti.



La tabella sottostante riporta le caratteristiche dei pazienti inclusi del “training sample”.

**Table 1** Characteristics of the training sample

<b>Characteristic</b>	<b>RA (n=301)</b>	<b>Non-RA (n=526)</b>
Age (years), mean (SD)	66.8 (13.1)	57.7 (15.7)
Female gender, n (%)	218 (72.4)	405 (77)
Disease duration <2 years, n (%)	81* (27.6)	
Rheumatoid factor positive, n (%)	151† (54.4)	
NSAID or COX-2 inhibitor, n (%)	198 (65.8)	298 (56.7)
Glucocorticoids, n (%)	228 (75.8)	178 (33.8)
<b>DMARDs</b>		
Methotrexate, n (%)	182 (60.5)	31 (5.9)
Antimalarials, n (%)	153 (50.8)	67 (12.7)
Sulfasalazine, n (%)	14 (4.7)	24 (4.6)
Leflunomide, n (%)	12 (4)	0 (0)
Other DMARDs, n (%)	5 (1.7)	7 (1.3)
Any DMARD, n (%)	271 (90)	114 (21.7)
<b>Biologics</b>	30 (10)	7 (1.3)

\*Data available on 293 participants.  
†Data available on 277 participants.  
DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; RA, rheumatoid arthritis.

L'algoritmo è stato costruito in più steps e l'accuratezza è stata valutata calcolando sensibilità e specificità, valore predittivo positivo e negativo con i corrispondenti intervalli di confidenza (tabella 2 e 3).

**Table 2** Empirical values of sensitivity and specificity of candidate items to be included in the algorithm in the first rheumatological sample

Variable	Cases (N=301)		Controls (N=526)		Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
	+	-	+	-		
RA certification by rheumatologist	232	69	19	507	77.08 (71.91 to 81.70)	96.39 (94.42 to 97.81)
Absence of certification for other autoimmune diseases*	294	7	449	77	97.67 (95.27 to 99.06)	14.64 (11.73 to 17.95)
ICD9-CM code 714 in HDF	57	244	2	524	18.94 (14.67 to 23.83)	99.62 (98.63 to 99.95)
Methotrexate	182	119	31	495	60.47 (54.69 to 66.03)	94.11 (91.74 to 95.96)
Antimalarials	153	148	67	459	50.83 (45.03 to 56.61)	87.26 (84.11 to 89.99)
Sulfasalazine	14	287	24	502	4.65 (2.57 to 7.68)	95.44 (93.29 to 97.06)
Leflunomide	12	289	0	526	3.99 (2.08 to 6.86)	100 (99.30 to 100)
Azathioprine	1	300	4	522	0.33 (0.01 to 1.84)	99.24 (98.06 to 99.79)
Cyclosporine	4	297	3	523	1.33 (0.36 to 3.37)	99.43 (98.34 to 99.88)
Antitumour necrosis factor $\alpha$	29	272	5	521	9.63 (6.55 to 13.54)	99.05 (97.80 to 99.69)
Abatacept	4	297	0	526	1.33 (0.36 to 3.37)	100 (99.30 to 100)
Rituximab	0	301	2	524	0	99.62 (98.63 to 99.95)
RA certification by rheumatologist+ICD9 code 714 in HDF	41	260	1	525	13.62 (9.96 to 18.02)	99.81 (98.95 to 100)
RA certification by rheumatologist+any DMARD	211	90	14	512	70.10 (64.58 to 75.22)	97.34 (95.57 to 98.54)
RA certification by rheumatologist+ICD9 code 714 in HDF+any DMARD	38	263	1	525	12.62 (9.09 to 16.91)	99.81 (98.95 to 100)

\*Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and psoriasis, connective tissue diseases, systemic vasculitis, inflammatory bowel diseases. DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; ICD9-CM, International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification; HDF, hospital discharge form; RA, rheumatoid arthritis.

**Table 3** Accuracy of the algorithm in the training sample by step

Step	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Step 1: RA certification by rheumatologist OR ICD9-CM code 714 in HDF OR leflunomide OR tocilizumab OR abatacept OR gold salts	82.39 (77.61 to 86.52)	96.20 (94.19 to 97.66)
Step 2: Step 1 OR (methotrexate AND antimalarials AND no certification for other autoimmune diseases)	85.38 (80.88 to 89.17)	95.63 (93.51 to 97.21)
Step 3: Step 2 OR (glucocorticoids $\geq 3$ prescriptions AND antimalarials AND no certification for other autoimmune diseases)	91.36 (87.60 to 94.28)	92.21 (89.57 to 94.35)
Step 4: Step 3 OR (methotrexate $\geq 3$ prescriptions AND no certification for other autoimmune diseases)*	96.35 (93.56 to 98.16)	90.30 (87.45 to 92.70)

\*The final algorithm used in the analysis.

ICD9-CM, International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification; HDF, hospital discharge form; RA, rheumatoid arthritis.

L'algoritmo così ottenuto è stato applicato a due set di validazione, uno composto da 106 pazienti di un secondo centro reumatologico ed uno composto da 6,087 soggetti da centro di cure primario.

La prima validazione esterna come si vede nella tabella 4 ha mostrato risultati significativi confrontati con il primo "training set". Inoltre, per la popolazione generale, il secondo training set, è stato disegnato un algoritmo alternativo per incrementare il potere predittivo positivo (PPV).

**Table 4** Accuracy of the algorithm in the validation samples

	<b>Training set— Rheumatological sample*</b>	<b>Validating set— Rheumatological sample</b>	<b>Validating set— General population</b>
Sensitivity (95% CI)	96.32 (96.25 to 96.38)	93.75 (79.19 to 99.23)	92.50 (79.61 to 98.43)
Specificity (95% CI)	90.33 (90.24 to 90.41)	90.54 (81.48 to 96.11)	99.77 (99.61 to 99.87)
PPV (95% CI)	85.04 (80.81 to 88.66)	81.08 (64.84 to 92.04)	72.55 (58.26 to 84.11)
NPV (95% CI)	97.74 (95.99 to 98.86)	97.10 (89.92 to 99.65)	99.95 (99.85 to 99.99)

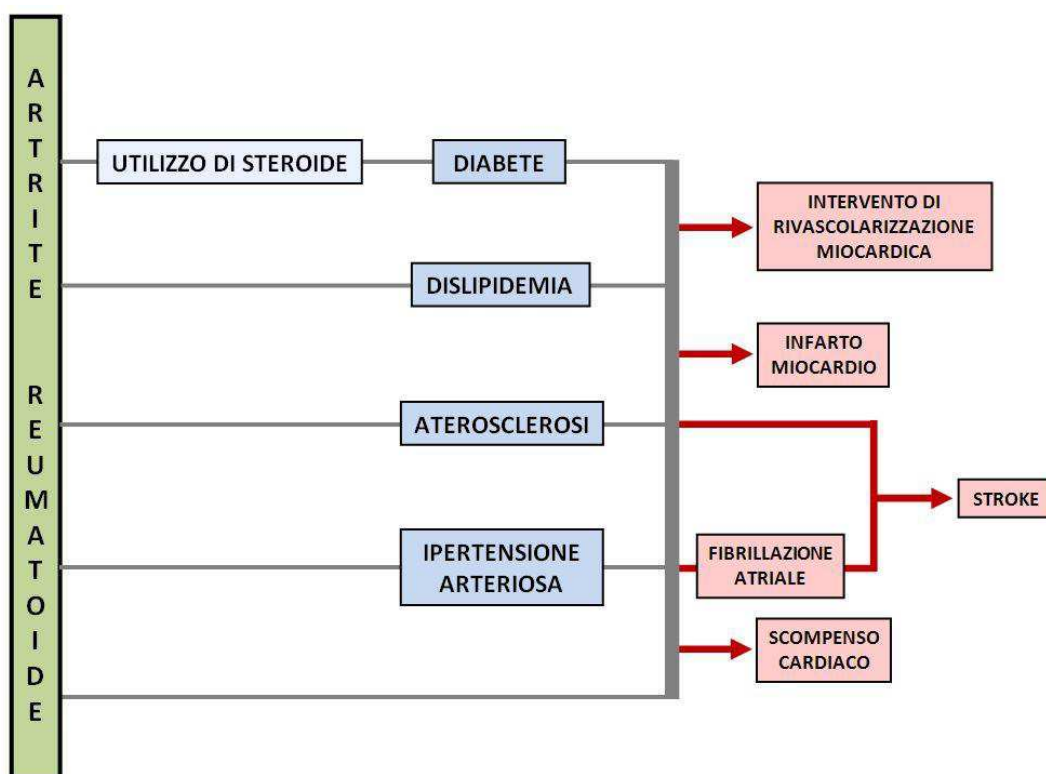
\*Bootstrap estimates.  
NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

Applicando i 4 steps dell'algoritmo alla popolazione Lombarda si è ottenuta una prevalenza dello 0.52%, aggiustando per "misclassification" tra lo 0.31% e lo 0.37%.

Lo studio e la creazione dell'algoritmo dimostrano l'utilità degli AHDs nell'identificare i soggetti con AR e permettono di stimare la prevalenza di malattia e selezionare coorti retrospettive.

## 2.SCOPO DELLO STUDIO

1. Stimare il tasso di eventi cardiovascolari (IMA, interventi di rivascolarizzazione, scompenso cardiaco, fibrillazione atriale, stroke ischemico) nei soggetti affetti da AR rispetto alla popolazione generale degli assistiti nella popolazione lombarda.
2. Stimare la frequenza di fattori di rischio cardiovascolari (ipertensione, diabete, dislipidemia) nei soggetti affetti da AR rispetto alla popolazione generale nella popolazione lombarda.
3. Valutare la relazione tra i fattori di rischio cardiovascolare e gli eventi cardiovascolari nei soggetti affetti da AR rispetto alla popolazione generale nella popolazione lombarda.



# 3.MATERIALI E METODI

## 3.1 SELEZIONE DEI DATI

Lo studio effettuato è di tipo retrospettivo di coorte con dati estratti dalle banche dati sanitarie (AHD) della Regione Lombardia (> 10 milioni di abitanti), nel periodo compreso tra il 1 gennaio 2004 e il 31 dicembre 2013.

I database amministrativi contengono informazioni relative a dati demografici (data di nascita, genere, data di morte), dati di farmaco terapia (Classificazione terapeutico-anatomica, data di consegna, quantità) certificazioni di malattia (“codice di esenzione”, data di certificazione), servizi ambulatoriali (codice di procedura ICD-9CM Classificazione internazionale della patologia e data) e ricoveri ospedalieri (inizio e fine dell'ospedalizzazione, codice di diagnosi ICD9-CM e classificazione del DRG (*Disease-Related Group*)).

Per identificare i soggetti con AR è stato applicato ai database regionali l'algoritmo dello studio RECOrd linkage on Rheumatic Diseases (262), selezionando così 70,061 soggetti con AR. A ciascuno dei 70,061 casi sono stati appaiati per sesso ed età, 4 soggetti senza AR (per un totale di 280,244 soggetti).

Per l'analisi in oggetto si sono ulteriormente selezionati sia i soggetti con AR sia i soggetti senza AR, eliminando coloro che avessero avuto eventi cardiovascolari nel quinquennio tra l'1 gennaio 2004 e il 31 dicembre 2008.

Per quanto concerne le analisi sugli eventi cardiovascolari, i casi incidenti presi in considerazione sono quelli avvenuti nel periodo che intercorre tra il 1 gennaio 2009 e il 31 dicembre 2013.

Sono stati utilizzati i codici presenti nelle SDO (scheda di dimissione ospedaliera): DRG (*diagnosis-related group*, raggruppamento omogeneo di diagnosi) e ICD9 (sistema di codifica di diagnosi, procedure/interventi chirurgici) per l'identificazione degli eventi cardiovascolari.



Alcuni soggetti hanno avuto contemporaneamente (cioè nello stesso ricovero), più di un evento cardiovascolare. In questo caso vengono presi in considerazione tutti gli eventi.

Qui di seguito sono riportati i codici di esenzione per la selezione dei pazienti (esenzioni) e per l'identificazione degli eventi cardiovascolari considerati.

### DRG e ICD9 considerati

EVENTO	ICD9	DRG
IMA	410*, 411*, 413*	121,122,123,140
STROKE ISCHEMICO	433*, 343*, 4358, 4359	14
SCOMPENSO CARDIACO	428.9	127
FIBRILLAZIONE ATRIALE	427.31	139
INTERVENTI DI RIVASC.	36.10,36.19,36.2,36.31,36.32,36.33,36.34,36.39	106

### Codici di esenzione di patologia utilizzati

IPERTENSIONE ARTERIOSA	031
DIABETE MELLITO	013
DISLIPIDEMIA	025

I fattori di rischio sono stati identificati utilizzando i codici ATC delle terapie (considerando almeno due prescrizioni di terapia) e le esenzioni per patologia.

I fattori di rischio sono stati valutati nel periodo che intercorre dal 1 gennaio 2004 al 31 dicembre 2008.



### Codici ATC utilizzati per Ipertensione arteriosa

ACE INIBITORI	C09AA04 C09AA03 C09AA15 C09AA01 C09AA02
SARTANICI	C09CA01 C09CA03 C09CA04 C09CA07
CALCIO ANTAGONISTI	C08CA01 C08CA05 C08CA13 C08DA01
DIURETICI	C03CA01 C03BA11 C03AA03 C03DB01
BETA BLOCCANTI	C07AB02 C07AB03 C07AB07 C07AB12 C07AG 02

### Codici ATC utilizzati per Dislipidemia

STATINE	C10AA*
---------	--------

### Codici ATC utilizzati per Diabete

ANTIDIABETICI ORALI	A10BB01 A10BA02 A10BB09 A10BX02 A10BH01
INSULINA	A10AE04 A10AB04 A10AB05 A10AE05 A10AB01

## 3.2 ANALISI STATISTICA

Sono stati calcolati i tassi di incidenza relativi agli eventi dei soggetti con AR e soggetti senza AR. Il confronto è stato fatto ipotizzando una distribuzione di Poisson.

Si definisce tasso di incidenza il rapporto tra il numero di casi incidenti che si verificano durante il periodo  $t$  di osservazione e la massa di persone-tempo a rischio accumulate dalla coorte in esame durante il periodo stesso.

Il chi-quadrato è stato utilizzato per confrontare le proporzioni dei fattori di rischio tra soggetti con AR e soggetti senza AR

L'analisi inferenziale è stata eseguita utilizzando il modello di regressione di Poisson, un modello per ogni evento cardiovascolare, inserendo come covariate il gruppo (soggetti con AR/soggetti senza AR), ipertensione (si/no), diabete (si/no), dislipidemia (si/no) e i confondenti noti sesso ed età.

Un p value  $< 0.05$  è stato considerato statisticamente significativo.

Il programma usato per l'analisi è il software statistico R.

## 4.RISULTATI

Sono stati identificati 20,965 soggetti AR e 245,933 soggetti non AR

### 4.1 ANALISI DESCRITTIVA

	<b>SOGGETTI AR</b>	<b>SOGGETTI NON AR</b>	<i>p-VALUE</i>
<b>Età media (+ /- SD)</b>	56.51 (+/-13.7)	57.30 (+/- 14.35)	< 0.001
<b>Sesso</b>	M= 5026 F= 15939	M= 68556 F= 177377	< 0.001

Nei soggetti affetti da AR l'età media è meno elevata rispetto ai soggetti non AR (57 vs 56 anni), inoltre la percentuale di uomini è superiore nei soggetti non AR rispetto i soggetti AR (28% vs 24%).

1,880 soggetti (9%) tra i soggetti artritici hanno presentato nel corso del follow up (tra l'1 gennaio 2009 e il 31 dicembre 2013) almeno un evento cardiovascolare (tra IMA, scompenso cardiaco, FA, stroke).

Invece, tra i soggetti non AR, sono 18,498 (7.5%) i soggetti che hanno sviluppato almeno un evento cardiovascolare.

In particolare 1,725 soggetti AR hanno presentato un evento CV; 155 invece hanno presentato due eventi CV concomitanti.

Invece, 16,663 soggetti non AR hanno presentato un solo evento CV, 1,882 soggetti due eventi e 13 soggetti tre eventi contemporaneamente.

## 4.2 ANALISI DEI TASSI DI INCIDENZA DI EVENTI CARDIOVASCOLARI NEI SOGGETTI CON AR E SOGGETTI SENZA AR

Tipo di evento	Soggetti AR		Soggetti non AR		Rapporto tra tassi [IC]	p-value
	N eventi	Tasso [IC]	N eventi	Tasso [IC]		
<b>Fibrillazione</b>	657	6.80 [5.7 - 7.9]	6633	5.79 [5.5 - 6.1]	1.17 [1.1 - 1.3]	< 0.001
<b>Scompenso</b>	377	3.90 [3.1 - 4.7]	3321	2.90 [2.7 - 3.1]	1.35 [1.2 - 1.5]	< 0.001
<b>IMA</b>	582	6.02 [5.0 - 7.1]	4873	4.25 [4.0 - 4.5]	1.42 [1.3 - 1.5]	< 0.001
<b>Stroke</b>	419	4.34 [3.4 - 5.2]	5519	4.82 [4.5 - 5.1]	0.90 [0.8 - 0.9]	0.039

**I tassi di incidenza sono espressi per 1000 anni/persona**  
**IC: intervallo di confidenza**

Si sono verificati 657 eventi di fibrillazione atriale tra i soggetti AR che corrispondono a 6.80 eventi di fibrillazione atriale all'anno ogni 1000 persone.

Il tasso di incidenza della fibrillazione atriale nei soggetti AR è 6.80, nei soggetti non AR è 5.79 ( $p < 0.001$ ).

Si sono verificati 377 eventi di scompenso cardiaco tra i soggetti AR che corrispondono a 3.9 eventi di scompenso cardiaco all'anno ogni 1000 persone.

Il tasso di incidenza di scompenso cardiaco nei soggetti AR è 3.9, nei soggetti non AR è 2.9 ( $p < 0.001$ ).

Si sono verificati 582 eventi di IMA tra i soggetti con AR che corrispondono a 6.02 eventi di IMA all'anno ogni 1000 persone.

Il tasso di incidenza di IMA nei soggetti AR è 6.02, nei soggetti non AR è 4.25 ( $p < 0.001$ ).

Si sono verificati 419 eventi di stroke tra i soggetti AR, che corrispondono a 4.34 eventi di stroke all'anno ogni 1000 persone.

Il tasso di incidenza dello stroke nei soggetti con AR è 4.34, nei soggetti non AR è 4.82 ( $p$  value 0.039).

La differenza risulta statisticamente significativa per gli eventi di FA, scompenso cardiaco IMA e Stroke.

### 4.3 ANALISI DEI FATTORI DI RISCHIO NEI SOGGETTI CON AR E SOGGETTI SENZA AR

<b>FATTORE DI RISCHIO</b>	<b>SOGGETTI AR (%)</b>	<b>SOGGETTI NON AR (%)</b>	<b><i>p</i>-VALUE</b>
<b>Ipertensione arteriosa</b>	8099 (38.63%)	84330 (34.29%)	< 0.001
<b>Diabete mellito</b>	1893 (9.03%)	20951 (8.52%)	0.012
<b>Dislipidemia</b>	3167 (15.11%)	39745 (16.16%)	< 0.001

La prevalenza di ipertensione arteriosa tra i soggetti AR è maggiore rispetto a quella dei soggetti non AR (38.63% vs 34.29%, p value <0.001).

La prevalenza di diabete tra i soggetti AR è maggiore rispetto a quella dei soggetti non AR (9.03%>8.52%, p value 0.012).

La prevalenza di dislipidemia tra i soggetti AR è minore rispetto a quella dei soggetti non AR (15.11% vs 16.16%, p value <0.001).

## 4.4 VALUTAZIONE DELLA RELAZIONE TRA I FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARI E GLI EVENTI CARDIOVASCOLARI NEI SOGGETTI CON AR RISPETTO ALLA POPOLAZIONE GENERALE

### MODELLO DI POISSON PER INFARTO MIOCARDICO

IMA			
	EXP (coefficiente)	SE (coefficiente)	P-VALUE
<b>AR (si vs no)</b>	1.49	0.04	< 0.001
<b>Ipertensione (si vs no)</b>	1.58	0.03	< 0.001
<b>Diabete (si vs no)</b>	1.53	0.04	< 0.001
<b>Dislipidemia (si vs no)</b>	1.55	0.03	< 0.001
<b>Età (anni)</b>	1.04	0.001	< 0.001
<b>Sesso (F vs M)</b>	0.41	0.03	< 0.001

**EXP (coefficiente):** rapporto tra i tassi di incidenza

**SE:** standard error

**AR:** soggetti con artrite reumatoide

A parità delle altre covariate inserite nel modello, avere l'AR comporta un incremento nel tasso di incidenza di IMA del 49%.

A parità delle altre covariate inserite nel modello, avere l'ipertensione comporta un incremento nel tasso di incidenza di IMA del 58%.

A parità delle altre covariate inserite nel modello, avere il diabete comporta un incremento nel tasso di incidenza di IMA del 53%.

A parità delle altre covariate inserite nel modello, avere la dislipidemia comporta un incremento nel tasso di incidenza di IMA del 55%.

All'aumentare di un anno di età il tasso di incidenza di IMA incrementa del 4%.

A parità di tutte le altre variabili, le donne hanno un tasso di incidenza di IMA del 59% in meno rispetto gli uomini.

## MODELLO DI POISSON PER SCOMPENSO CARDIACO

SCOMPENSO CARDIACO			
	EXP (coefficiente)	SE (coefficiente)	P-VALUE
AR (si vs no)	1.51	0.05	< 0.001
Ipertensione (si vs no)	2.01	0.04	< 0.001
Diabete (si vs no)	1.61	0.04	< 0.001
Dislipidemia (si vs no)	0.99	0.04	0.842
Età (anni)	1.12	0.002	< 0.001
Sesso (F vs M)	0.74	0.04	< 0.001

**EXP (coefficiente): rapporto tra i tassi di incidenza**

**SE: standard error**

**AR: soggetti con artrite reumatoide**

A parità delle altre covariate inserite nel modello, avere l'AR comporta un incremento nel tasso di incidenza di scompenso cardiaco del 51%.

A parità delle altre covariate inserite nel modello, i soggetti con ipertensione hanno un tasso di incidenza di scompenso cardiaco 2.01 volte maggiore rispetto a coloro che non hanno ipertensione.

A parità delle altre covariate inserite nel modello, avere il diabete comporta un incremento nel tasso di incidenza di scompenso cardiaco del 61%.

Non vi è significatività per la dislipidemia; la dislipidemia non è associata allo sviluppo di scompenso cardiaco.

A parità delle altre covariate inserite nel modello, all'aumentare di un anno di età il tasso di incidenza di scompenso cardiaco incrementa del 12%.

A parità di tutte le altre variabili, le donne hanno un tasso di incidenza di scompenso cardiaco inferiore del 26% rispetto agli uomini.

## MODELLO DI POISSON PER FIBRILLAZIONE ATRIALE

FIBRILLAZIONE ATRIALE			
	EXP (coefficiente)	SE (coefficiente)	P-VALUE
AR (si vs no)	1.26	0.09	< 0.001
Ipertensione (si vs no)	2.16	0.04	< 0.001
Diabete (si vs no)	1.14	0.03	< 0.001
Dislipidemia (si vs no)	0.99	0.03	0.613
Età (anni)	1.08	0.001	< 0.001
Sesso (F vs M)	0.68	0.03	< 0.001

**EXP (coefficiente): rapporto tra i tassi di incidenza**

**SE: standard error**

**AR: soggetti con artrite reumatoide**

A parità delle altre covariate inserite nel modello, avere l'AR comporta un incremento nel tasso di incidenza di FA del 26% rispetto all'assenza di AR.

A parità delle altre covariate inserite nel modello, i soggetti con ipertensione hanno un tasso di incidenza di FA 2.16 volte maggiore rispetto a coloro che non hanno ipertensione.

A parità delle altre covariate inserite nel modello, avere il diabete comporta un incremento nel tasso di incidenza di FA del 14%.

Per la dislipidemia non vi è significatività; la dislipidemia non è associata allo sviluppo di FA.

A parità delle altre covariate inserite nel modello, all'aumentare di un anno di età il tasso di incidenza di FA incrementa del 8%.

A parità di tutte le altre variabili, le donne hanno un tasso di incidenza di FA inferiore del 32 % rispetto agli uomini



## MODELLO DI POISSON PER STROKE ISCHEMICO

STROKE			
	EXP (coefficiente)	SE (coefficiente)	P-VALUE
AR (si vs no)	0.97	0.05	0.54
Ipertensione (si vs no)	1.42	0.03	< 0.001
Diabete (si vs no)	1.44	0.03	< 0.001
Dislipidemia (si vs no)	1.21	0.03	< 0.001
Età (anni)	1.07	0.001	< 0.001
Sesso (F vs M)	0.68	0.03	< 0.001

**EXP (coefficiente): rapporto tra i tassi di incidenza**

**SE: standard error**

**AR: soggetti con artrite reumatoide**

Dall'analisi preliminare si era riscontrata una differenza non significativa nella presenza di Stroke tra AR e non AR. Effettuando un modello aggiustato è emerso che, nonostante l'inserimento delle variabili di correzione, il tasso di incidenza di stroke tra soggetti AR e non AR non risulta significativamente diverso.

A parità delle altre covariate inserite nel modello, avere l'ipertensione comporta un incremento nel tasso di incidenza di stroke del 42%.

A parità delle altre covariate inserite nel modello, avere il diabete comporta un incremento nel tasso di incidenza di stroke del 44%.

A parità delle altre covariate inserite nel modello, avere la dislipidemia comporta un incremento nel tasso di incidenza di stroke del 21%.

A parità delle altre covariate inserite nel modello, all'aumentare di un anno di età il tasso di incidenza di stroke incrementa del 7%.

A parità di tutte le altre variabili, le donne hanno un tasso di incidenza di stroke del 32% in meno rispetto gli uomini

## MODELLO DI POISSON PER IL PRIMO EVENTO CARDIOVASCOLARE AVVENUTO

PRIMO EVENTO CARDIOVASCOLARE			
	EXP (coefficiente)	SE (coefficiente)	<i>P-VALUE</i>
<b>AR (si vs no)</b>	1.29	0.02	< 0.001
<b>Ipertensione (si vs no)</b>	1.74	0.02	< 0.001
<b>Diabete (si vs no)</b>	1.40	0.02	< 0.001
<b>Dislipidemia (si vs no)</b>	1.17	0.02	< 0.001
<b>Età (anni)</b>	1.07	0.001	< 0.001
<b>Sesso (F vs M)</b>	0.59	0.01	< 0.001

**EXP (coefficiente): rapporto tra i tassi di incidenza**

**SE: standard error**

**AR: soggetti con artrite reumatoide**

A parità delle altre covariate inserite nel modello, avere l'AR comporta un incremento nel tasso di incidenza del primo evento cardiovascolare del 29%.

A parità delle altre covariate inserite nel modello, avere l'ipertensione comporta un incremento nel tasso di incidenza del primo evento cardiovascolare del 74%.

A parità delle altre covariate inserite nel modello, avere il diabete comporta un incremento nel tasso di incidenza del primo evento cardiovascolare del 40%.

A parità delle altre covariate inserite nel modello, avere la dislipidemia comporta un incremento nel tasso di incidenza del primo evento cardiovascolare del 17%.

All'aumentare di un anno di età il tasso di incidenza del primo evento cardiovascolare incrementa del 7%.

A parità di tutte le altre variabili, le donne hanno un tasso di incidenza del primo evento cardiovascolare inferiore del 41% rispetto gli uomini.

## 5.DISCUSSIONE

L'Artrite Reumatoide è una malattia infiammatoria sistemica cronica che colpisce approssimativamente l'1% della popolazione adulta e che determina un incremento del rischio di mortalità per tutte le cause del 47% rispetto alla popolazione generale (65). Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte nei pazienti affetti da AR, rendendo conto del 40% circa della loro mortalità.

La maggior incidenza di malattie cardiovascolari in corso di AR non è giustificata pienamente dai fattori di rischio cardiovascolari tradizionali e l'infiammazione sistemica rappresenta verosimilmente il legame tra le due patologie.

L'incremento del rischio CV resta un rilevante problema clinico, nonostante il continuo miglioramento della qualità di vita dei pazienti con AR grazie ad una diagnosi più precoce di malattia ed all'utilizzo di nuovi farmaci.

Anche lo stress, il lavoro e lo stato socio-economico giocano un ruolo fondamentale, in quanto le reazioni agli eventi stressanti possono causare depressione, e di conseguenza modifiche dello stile di vita come la propensione al fumo, alcool, sedentarietà e dieta inadeguata; tutto questo correla con un peggior outcome CV (248); inoltre risulta più difficile, in questi pazienti, attuare modifiche dello stile di vita necessarie per ridurre il rischio CV (249).

Nonostante la relazione tra artrite reumatoide ed incrementato rischio di eventi cardiovascolari appaia quindi consolidata da numerosi dati, abbiamo voluto valutare nella popolazione lombarda il tasso di incidenza di eventi cardiovascolari (IMA, interventi di rivascolarizzazione miocardica scompenso cardiaco, fibrillazione atriale e stroke) e la frequenza dei fattori di rischio cardiovascolari tradizionali nei soggetti AR rispetto ai soggetti non affetti da questa patologia e la relazione tra AR, ipertensione arteriosa, diabete mellito e dislipidemia e tasso di incidenza degli eventi cardiovascolari nella popolazione analizzata.

Per effettuare tali analisi sono stati utilizzati i dati contenuti nei database amministrativi di Regione Lombardia (AHD): l'identificazione dei pazienti affetti da AR attraverso il database regionale è stata effettuata mediante un algoritmo validato e setting-specifico, ovvero l'algoritmo RECORD (RECORD linkage On Rheumatic Disease study of the Italian Society for Rheumatology) (247). Questo algoritmo classificativo, oltre ad aver consentito l'identificazione di casi di AR e la stima della prevalenza di malattia a livello della popolazione lombarda, consente di selezionare coorti retrospettive sulle quali effettuare studi di popolazione, che aiutino a monitorare il carico di malattia e le sue conseguenze a lungo termine.

Il limite dell'utilizzo degli AHD per l'analisi di eventi a genesi complessa e multifattoriale, quali gli eventi cardiovascolari, è relativo alle informazioni contenute in essi, che escludono abitudini di vita e dati clinici rilevanti, relativi alla patologia analizzata (ad esempio i dati di attività di malattia e dei biomarcatori per AR), ed alle possibili comorbidità (ad esempio il dosaggio del colesterolo e della glicemia, la misurazione della pressione arteriosa).

Ipertensione arteriosa, diabete mellito e dislipidemia sono stati identificati nella popolazione in esame attraverso i codici di esenzione per patologia ed i codici ATC relativi alle terapie assunte (considerando come probanti almeno due prescrizioni terapeutiche).

Per l'analisi del tasso di incidenza degli eventi cardiovascolari il periodo di osservazione complessivo (01/01/2004 - 31/12/2013) è stato suddiviso in due parti. Sono stati esclusi i soggetti AR e non AR che avessero avuto eventi cardiovascolari tra il 01/01/2004 ed il 31/12/2008: i casi incidenti presi in considerazione sono quelli avvenuti nel periodo 1/1/2009 - 31/12/2013: nel caso di più di un evento contemporaneamente, sono stati presi in considerazione tutti gli eventi.

I tassi di incidenza (1000 anni/persona) di IMA, Scompenso Cardiaco e Fibrillazione atriale risultano significativamente maggiori nei soggetti AR rispetto ai soggetti non AR ( 6.02 vs 4.25  $p < 0.001$ ; 3.9 vs 2.9  $p < 0.001$ ; 6.8 vs 5.79  $p < 0.001$

rispettivamente): per quanto riguarda lo Stroke i tassi di incidenza sono sovrapponibili nei due gruppi.

Non è stata effettuata alcuna analisi sul tasso di incidenza degli interventi di rivascolarizzazione a causa della esiguità degli eventi riscontrati (3 in soggetti AR vs 36 in soggetti non AR); non è chiara la motivazione di tali bassi numeri. Se per quanto riguarda i soggetti AR è possibile ipotizzare che tra i dati presenti nelle SDO relative ad interventi di rivascolarizzazione non sia riportata la diagnosi di AR, non è facilmente interpretabile il basso numero di interventi di rivascolarizzazione nei soggetti non AR, stante l'elevato numero di IMA verificatisi in tale gruppo (4,873 eventi).

Il confronto dei nostri dati con i dati della letteratura non è semplice a causa della diversa struttura degli studi pubblicati, in particolare relativamente alla fonte della popolazione in studio (community-based , clinic-based) oltre che alla definizione di AR (criteri classificativi o altro) e degli eventi cardiovascolari e del loro outcome (documentazione clinica, ICD-9, DRG). Purtroppo non sono stati pubblicati studi che abbiano utilizzato AHD per la stima degli eventi cardiovascolari e dei fattori di rischio nei soggetti affetti da AR.

Riferendosi allo studio di Maradit-Kremers (250), che ha considerato il rischio cardiovascolare a 10 anni in una coorte population-based di pazienti con AR incidente comparata ad una coorte di soggetti non AR comparabili per età e sesso (Olmsted County), il rischio assoluto di eventi CV a 10 anni è pari a 49.5 per 1000 anni/persona in soggetti AR rispetto a 31.7 per 1000 anni/persona nei soggetti non AR. Il rischio viene calcolato per fasce di età , evidenziando che i soggetti AR hanno un rischio corrispondente a quello di soggetti non AR di 5-10 anni più vecchi

Per quanto riguarda i dati riferiti alla popolazione generale italiana nel Progetto Cuore il tasso di incidenza standardizzato (TSE) degli eventi coronarici è stato di 227.3 eventi ogni 100 mila uomini e di 97.9 eventi ogni 100 mila donne (251).

I nostri dati comunque confermano un tasso di incidenza significativamente maggiore per IMA, scompenso cardiaco e fibrillazione atriale nei soggetti affetti da AR rispetto ai soggetti senza AR nella popolazione lombarda; per quanto attiene l'incidenza di

stroke ischemico tuttavia non si osserva alcuna differenza tra i soggetti AR rispetto ai soggetti non AR.

Questo ultimo dato si discosta da quanto pubblicato: una recente metanalisi sulle malattie cerebrovascolari in corso di malattie reumatiche dimostra in corso di AR un rischio di stroke, sia ischemico che emorragico, aumentato rispetto alla popolazione generale [ischemico: OR 1.64 (1.32–2.05); emorragico: OR 1.68 (1.11–2.53)] (217). Tuttavia in questa review e metanalisi non è stato possibile un aggiustamento per i fattori di rischio cardiovascolare, né per i trattamenti e gli studi inclusi sono limitati a quelli in lingua inglese.

I fattori di rischio cardiovascolare "tradizionali" che è stato possibile valutare attraverso il database amministrativo (AHD) sono stati ipertensione arteriosa, diabete mellito e dislipidemia.

La prevalenza di ipertensione arteriosa nei soggetti AR è maggiore nei soggetti AR rispetto ai soggetti non AR (38.63% vs 34.29%, p value <0.001) .

L'ipertensione arteriosa è un problema che colpisce in Italia in media il 33% degli uomini e il 31% delle donne; il 19% degli uomini e il 14% delle donne sono in una condizione di rischio. Nel nord ovest il 33% degli uomini e il 29% delle donne sono ipertesi (252).

Secondo i dati del progetto CUORE, negli anni 2008-2012 la prevalenza di soggetti ipertesi in Lombardia è pari al 50.6 % negli uomini (IC 95% 45.7-55.6) ed al 34.4 % nelle donne (IC 95% 29.8-39.1) (251).

Una possibile spiegazione della differenza dei dati di prevalenza della ipertensione arteriosa è ovviamente secondaria alla modalità di definizione della stessa. Come già sottolineato nel nostro studio la definizione di ipertensione arteriosa si basa su certificazione di esenzione ed utilizzo di farmaci antipertensivi. Nel progetto CUORE dell'Istituto Superiore di Sanità i dati provengono sia da misurazioni dirette che da stime di prevalenza.

Con i limiti relativi alla esiguità della casistica ed alla valenza clinica dello studio, possiamo riportare un dato relativo allo studio del danno d'organo di un gruppo di 55 pazienti affetti da AR in trattamento antireumatico, condotto nel nostro centro nel 2016. Il 65% dei pazienti è risultato essere affetto da ipertensione arteriosa in base a

misurazione diretta associata al dato anamnestico di assunzione di terapia antipertensiva. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a monitoraggio pressorio ambulatoriale delle 24 ore, con incremento della percentuale di pazienti definibili ipertesi, in accordo con le linee guida al 78% (253).

Una review recentemente pubblicata sul rischio cardiovascolare in pazienti affetti da artrite reumatoide riporta una prevalenza di ipertensione arteriosa in corso di AR ampiamente variabile (dal 4 al 73%) a seconda degli studi, che viene attribuita alla marcata variabilità delle dimensioni dei campioni, alla definizione di ipertensione arteriosa e alla popolazione studiata (254). Si sottolinea comunque come non si sia ancora chiarito se la prevalenza di ipertensione arteriosa sia maggiore nella popolazione affetta da AR rispetto alla popolazione generale (16).

Anche per quanto riguarda la prevalenza di Diabete mellito, essa è risultata significativamente maggiore nei soggetti AR rispetto ai soggetti non AR (9.03% > 8.52%, p value 0.012).

Secondo i dati del progetto CUORE, negli anni 2008-2012 la prevalenza di soggetti diabetici in Italia è di 12.8% negli uomini (IC 95% 11.8-13.8) e di 8.5% nelle donne (IC 95% 7.7-9.4).

I nostri dati appaiono quindi sovrapponibili a quelli epidemiologici nazionali.

I dati riportati in letteratura sono ancora controversi rispetto alla differenza di prevalenza del diabete mellito nei soggetti affetti da AR rispetto alla popolazione generale (77, 85, 254). Non è possibile verificare se l'aumentata prevalenza nei soggetti artritici sia associata ad utilizzo di corticosteroidi: peraltro non è stata dimostrata associazione tra esposizione a corticosteroidi orali e prevalenza di sindrome metabolica in uno studio cross-sectional condotto su 398 soggetti affetti da AR (255). Non è da considerare invece una possibile influenza dell'età, che incide sulla comparsa di diabete mellito, visto che l'età media dei soggetti AR è inferiore a quella dei soggetti non AR.

La prevalenza di dislipidemia, in particolare di ipercolesterolemia, invece è significativamente inferiore nei soggetti AR rispetto ai soggetti non AR (15.11% vs 16.16%, p value < 0.001).

Sempre secondo i dati del progetto CUORE, negli anni 2008-2012 la prevalenza di soggetti con ipercolesterolemia in Lombardia è di 23.2 % negli uomini (IC 95% 19-27.3) e di 26.2% nelle donne (IC 95% 21.9-30.5 ) per valori sopra 240 mg/dl. Invece, per valori di colesterolo sopra 200 mg/dl, la prevalenza di soggetti con ipercolesterolemia in lombardia è di 54.7% negli uomini (IC 95% 49.8-59.6 ) e di 59.2 % nelle donne (IC 95% 54.4-64). In letteratura la dislipidemia è riportata come una condizione frequente in corso di AR con prevalenza segnalata intorno al 55-65% (116).

Anche in questo caso la differenza dei dati di prevalenza è attribuibile alle modalità di definizione: per misurazione diretta rispetto ad utilizzo di trattamento farmacologico mirato. Inoltre è stato segnalata in letteratura una bassa frequenza di screening lipidico nei pazienti affetti da artrite reumatoide (256) ed una ridotta utilizzazione dei farmaci ipolipemizzanti , anche in pazienti affetti da AR che soddisfino i criteri per il trattamento farmacologico applicati alla popolazione generale (116).

Infine deve essere considerata la complessità del metabolismo lipidico in corso di AR: infatti i valori della colesterolemia sono ridotti in corso di artrite reumatoide ad elevata attività, per aumentare in relazione alla riduzione del carico infiammatorio. L'infiammazione determina alterazioni quantitative e qualitative del colesterolo HDL, modificandone alcune proprietà anti aterogeniche (118, 119).

Di contro i farmaci utilizzati nel trattamento dell'artrite reumatoide, in particolare gli anti TNF $\alpha$  e gli inibitori di IL-6, incrementano il livello di colesterolemia: tuttavia il rischio cardiovascolare dei pazienti trattati appare di fatto diminuito, verosimilmente a causa della modificazione in senso "protettivo" di altri fattori (disfunzione endoteliale, aumento della capacità anti-ossidativa delle HDL, miglioramento della sensibilità ad insulina per gli anti TNF $\alpha$ , alterazione della composizione delle HDL da uno stato pro-infiammatorio ad uno meno infiammatorio (257).

L'ultima parte del lavoro si basa sull'utilizzo di analisi inferenziale, eseguita utilizzando il modello di regressione di Poisson, per valutare il contributo di AR e dei fattori di rischio CV alla comparsa di eventi, valutati singolarmente, ed alla comparsa del primo evento, valutato complessivamente. Sono state considerate come covariate



presenza/assenza di AR, ipertensione arteriosa, diabete mellito e dislipidemia ed i confondenti noti, età e sesso.

La presenza di artrite reumatoide si associa ad un incremento significativo ( $p < 0.001$ ) del tasso di incidenza di IMA (49%), di scompenso cardiocircolatorio (51%), di fibrillazione atriale (26%) e del primo evento cardiovascolare (29%): incremento sovrapponibile per scompenso cardiocircolatorio ed IMA si osserva in presenza di DM (61% e 53% rispettivamente).

Per quanto riguarda la fibrillazione atriale l'incremento in presenza di DM è pari al 14%, quindi tendenzialmente inferiore a quello rilevato in presenza di AR.

Ancora una volta si conferma l'assenza di incremento di incidenza di stroke in presenza di AR, laddove la presenza di ipertensione arteriosa, DM e dislipidemia ne determinano un incremento significativo (42, 44 e 21% rispettivamente).

Il fattore di rischio cardiovascolare che determina il maggior incremento del tasso di incidenza di fibrillazione atriale e scompenso cardiocircolatorio, raddoppiandolo, è l'ipertensione arteriosa (rapporto tra tassi di incidenza pari a 2.16 e 2.01 rispettivamente per FA ed SCC). Nel caso di IMA il rapporto è pari a 1.58 e nel caso di stroke 1.42. L'incremento di incidenza del primo evento cardiovascolare in presenza di ipertensione arteriosa è pari al 74%.

Questa analisi ci consente di concludere che, anche nella popolazione lombarda, la presenza di AR rappresenta un fattore di rischio di eventi cardiovascolari indipendente. La presenza di comorbidità, ad elevata prevalenza e che di per sé comportano un incremento significativo di rischio di eventi cardiovascolari, quali l'ipertensione arteriosa ed il DM, deve costituire un elemento di grande attenzione nel percorso diagnostico, terapeutico e di correzione degli stili di vita nei soggetti affetti da artrite reumatoide.

Limiti dello studio sono insiti nelle caratteristiche del database, che non contiene dati clinici "misurati" e nella mancata analisi di farmacoutilizzazione, che potrebbe dimostrare sia possibili influenze della terapia antireumatica, che differenti modalità di trattamento delle comorbidità nei soggetti AR rispetto ai soggetti non AR.



## 6. BIBLIOGRAFIA

- 1 Cutolo M, Kitas GD, van Riel PL. Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: going beyond the joint. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(4):479-88)
- 2 Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, and O'Dell JR. Chapter 69 Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis , p. 1059. Chapter 70 Clinical Features of Rheumatoid Arthritis , p. 1109, Kelley's Textbook of Rheumatology, 9th Edition.
- 3 Pincus T, Callahan LF. What is the natural history of rheumatoid arthritis? *Rheum Dis Clin North Am*. 1993; 19:123-51.)
- 4 Szekanecz Z, Kerekes G, Dér H et al. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007; 1108: 349–358.
- 5 Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, and Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(3): 722–32.
- 6 Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35:8–17
- 7 Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008;59:1690–7
- 8 Dessein PH, Joffe BI, Veller MG, et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32:435–42
- 9 Gerli R, Sherer Y, Bocci EB, Vaudo G, Moscatelli S, Shoenfeld Y. Precocious atherosclerosis in rheumatoid arthritis: role of traditional and disease-related cardiovascular risk factors. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1108:372e381.
- 10 Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;107: 1303-7
- 11 Warrington KJ, RA is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study, *Arthritis Research and Therapy* 2004; vol 7 no 5.
- 12 Maradit-Kremers H, Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in RA, *Arthritis and Rheum* 2005; vol 52 no 2: 402-411
- 13 Maradit Kremers H, High ten-year risk of CV disease in newly diagnosed RA patients: a population based cohort study, *Arthritis and Rheum* 2005; vol 58 no 8:2265-2274
- 14 Van Halm VP, RA versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE investigation, *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1395-1400
- 15 Peters MJ, Van Halm VP, Voskuyl AE, et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum* 2009; 61:1571–1579
- 16 Panoulas VF, Hypertension in RA, *Rheumatology* 2008; 47:1286-129
- 17 Panoulas VF, Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with RA, *Rheumatology* 2007; 46:1477-1482
- 18 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
- 19 Naranjo A, Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study, *Arthritis Res and Therapy* 2007; vol 10 no 2

- 20 Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, Jacobsen SJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE, The risk of congestive heart failure in RA: a population-based study over 46 years, *Arthritis and Rheum* 2005; vol 52 no 2:412-420
- 21 Ozbalkan Z, An update on the relationships between rheumatoid arthritis and atherosclerosis, *Atherosclerosis* 2010; 212:377-382
- 22 Opal SM, Esmon CT. Bench to bedside review: functional relationships between coagulation and the innate immune response and their respective roles in the pathogenesis of sepsis. *Critical care*. 2003; 7: 23-38
- 23 Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol*. 2005; 131: 417-430
- 24 Beinsberger J, Heemskerk JWM, Cosemans J. Chronic arthritis and cardiovascular disease: altered blood parameters give rise to a prothrombotic propensity. *Semin Arthritis Rheum*. 2014; 44(3): 345-52
- 25 Van den Oever IAM, Sattar N, Nurmohamed MT. Thromboembolic and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: role of the haemostatic system. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73: 954-57
- 26 Libby P, Ridker PM, Maseri A. 2002. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105:1135–1143
- 27 Hansson GK. 2005. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 352:1685–1695. doi:10.1056/NEJMra043430
- 28 Ross R. 1999. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340:115–126
- 29 Libby P, 2002. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 420:868–874.
- 30 Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Mar 31. doi: 10.1038/nrrheum.2015.40. PubMed PMID: 25825281
- 31 Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML, Rantapaa-Dahlqvist S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol*. 1999; 26:2562–71
- 32 Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med*. 1999; 106: 506-12
- 33 Libby P, Ridker PM, Hansson Gk. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011; 473:317-25
- 34 Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol* 2011; 12: 204-12
- 35 Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. 2007. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 115:1285–1295
- 36 Hannawi S, Haluska B, Marwick TH, Thomas R (2007) Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation. *Arthritis Res Ther* 9: R116
- 37 Rho YH, Chung CP, Oeser A et al (2009) Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 61:1580–1585
- 38 Gabriel SE. Cardiovascular morbidity and mortality in Rheumatoid Arthritis. *AM J Med*. 2008; 121 (suppl 1): S9-14
- 39 Sattar N, Murray HM, Welsh P et al. Are markers of inflammation more strongly associated with fatal than non fatal vascular events? *PloS Med*. 2009; 6: e1000099
- 40 Greco D., Favari E, Adorni MP et al. Hydrocortisone directly promotes cholesterol accumulation in macrophages. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(6): 1276
- 41 Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, Popert AJ. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet*. 1987 May 16;1(8542):1108-11
- 42 Myllykangas-Luosujärvi R, Aho K, et al. Shortening of life span and causes of excess mortality in a population-based series of subjects with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1995 Mar-Apr;13(2):149-53

- 43 Cobb S, Anderson F, Bauer W. 1953. Length of life and cause of death in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 249:553–556
- 44 Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT et al. 1994 The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 37:481–494
- 45 Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM et al (2003) Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum* 48:54–58
- 46 Doran MF, Crowson CS, Pond GR et al. 2002. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 46:2287–2293
- 47 Mellekjaer L, Linet MS, Gridley G et al. 1996. Rheumatoid arthritis and cancer risk. *Eur J Cancer* 32A:1753–1757
- 48 Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF et al. 2010. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 62:1583–1591
- 49 Pham T, Gossec L, et al. Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine*. 2006 Jul;73(4):379-87.
- 50 Watson DJ, Rhodes T, Guess HA. All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK General Practice Research Database. *J Rheumatol* 2003;30:1196–202
- 51 Turesson C, Jarenros A, Jacobson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:952e5.
- 52 Sheifer SE, Manolio TA, Gersh BJ. Unrecognized myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2001;135:801–11.  
Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003; 108:1263–77.
- 53 Gabriel SE. Why do people with rheumatoid arthritis still die prematurely? *Ann Rheum Dis*. 2008 Dec;67 Suppl 3:III 30-4. )
- 54 Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Sep-Oct;26(5 Suppl 51):S35-61.
- 55 Kremers HM, Crowson CS, Therneau TM et al. 2008. High tenyear risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 58:2268–2274
- 56 Holmqvist ME, Wedrén S, Jacobsson LTH et al. 2009. No increased occurrence of ischemic heart disease prior to the onset of rheumatoid arthritis: results from two Swedish population-based rheumatoid arthritis cohorts. *Arthritis Rheum* 60:2861–2869
- 57 Meune C, Touze´ E, Trinquart L, Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010; 103:253–261
- 58 Wolfe F, Michaud K. The risk of myocardial infarction and pharmacologic and nonpharmacologic myocardial infarction predictors in rheumatoid arthritis: a cohort and nested case-control analysis. *Arthritis Rheum* 2008;58:2612-21.
- 59 Davis JM 3rd, Roger VL, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. The presentation and outcome of heart failure in patients with rheumatoid arthritis differs from that in the general population. *Arthritis Rheum* 2008;58:2603-11.
- 60 Masuda H, Miyazaki T, Shimada K, Tamura N, Matsudaira R, Yoshihara T, et al. Disease duration and severity impacts on long-term cardiovascular events in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *J Cardiol* 2014;64:366-70.
- 61 Sparks JA, Chang SC, Liao KP, Lu B, Fine AR, Solomon DH, et al. Rheumatoid arthritis and

- mortality among women during 36 years of prospective follow-up: results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Care Res* 2016;68:753-62
- 62 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.
- 63 Naz SM, Farragher TM, Bunn DK, Symmons DP, Bruce IN. The influence of age at symptom onset and length of followup on mortality in patients with recent-onset inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:985-9
- 64 Meune C, Touzé E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology* 2009;48:1309-13
- 65 Humphreys JH, Warner A, Chipping J, Marshall T, Lunt M, Symmons DP, et al. Mortality trends in patients with early rheumatoid arthritis over 20 years: results from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Care Res* 2014;66:1296-301
- 66 Meek IL, Vonkeman HE, van de Laar MA. Cardiovascular case fatality in rheumatoid arthritis is decreasing; first prospective analysis of a current low disease activity rheumatoid arthritis cohort and review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15:142
- 67 Kerola AM, Nieminen TV, Virta LJ, Kautiainen H, Kerola T, Pohjolainen T, et al. No increased cardiovascular mortality among early rheumatoid arthritis patients: a nationwide register study in 2000-2008. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:391-8
- 68 Myasedova E., Sherine E. Gabriel E et al. Decreased Cardiovascular mortality in patients with incident rheumatoid arthritis in recent years: dawn of a new era in cardiovascular disease in RA? *The Journal of Rheumatology*. Vol 44, no. 6
- 69 Framingham Heart Study: 50 Years of Research Success. [NHLBI Website.] Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services.
- 70 Anderson KM, Wilson PW, et al. An updated coronary risk profile: a statement for health professionals. *Circulation*. 1991;83: 356-362
- 71 Del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001;44:2737-45
- 72 Warrington KJ, Kent PD, Frye RL, et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):R984-91
- 73 Solomon DH, Curhan GC, Rimm EB, Cannuscio CC, Karlson EW. Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(11):3444-9.
- 74 Dessein PH, Boyer JF, Gorraud PA, Cantagrel A, Davignon JL, Constantin A. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2011; 78: 179-83.
- 75 Hollan I, Meroni PL, Ahearn JM, et al. Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmune Rev*. 2013; 12(10): 1004-15
- 76 Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, Matteson EL. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:70e75.)
- 77 Solomon DH, Reed G, Kremer JM, et al. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events. *Arthritis Rheumatol*. 2015. Mar 16. doi: 10.1002/art. 39098.
- 78 Barbarroja N, Pérez-Sánchez C, Ruiz-Limon P, et al. Anticyclic citrullinated protein antibodies are implicated in the development of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(12):2706-16
- 79 López-Longo FJ, Oliver-Miñarro D, de la Torre I, et al. Association between anticyclic



- citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:419e424
- 80 Arnab B, Biswadip G, Arindam P, Shyamash M, Anirban G, Rajan P. Anti-CCP antibody in patients with established rheumatoid arthritis: Does it predict adverse cardiovascular profile? *J Cardiovasc Dis Res.* 2013;4(2):102-6.
- 81 Wilson PW (1994) Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham study. *Am J Hypertens* 7:7S–12S
- 82 Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS et al., 2008. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis* 67:64–69.
- 83 Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Panoulas VF et al., 2009. Association of physical inactivity with increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 16:188–194
- 84 Di Dalmazi G, Pagotto U, Pasquali R, Vicennati V. Glucocorticoids and type 2 diabetes: from physiology to pathology. *J Nutr Metab* 2012;2012:525093
- 85 Boyer J-F, Gourraud P-A, Cantagrel A et al (2011). Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine* 78:183.
- 86 Jiang P, Li H, Li X. Diabetes mellitus risk factors in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:115-121
- 87 Charles P, Elliott MJ, Davis D, et al. Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute-phase proteins following anti TNF alpha therapy in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 1999;163:1521-1528
- 88 Beckham JC, Caldwell DS, Peterson BL, et al. Disease severity in rheumatoid arthritis: relationships of plasma tumor necrosis factor-alpha, soluble interleukin 2-receptor, soluble CD4/CD8 ratio, neopterin, and fibrin D-dimer to traditional severity and functional measures. *J Clin Immunol* 1992;12:353-361
- 89 Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in anti TNF alpha and obesity induced insulin resistance. *Science.* 1996;271:665–668.
- 90 Jappesen J, Individuals with high total cholesterol/HDL cholesterol ratios are insulin resistant, *JIM* 1998; 243(4): 293-298).
- 91 Karvounaris SA, Sidiropoulos PI, Papadakis JA, et al. Metabolic syndrome is common among middle-to-older aged Mediterranean patients with rheumatoid arthritis and correlates with disease activity: a retrospective, cross-sectional, controlled, study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:28-33
- 92 Ckrangelund S O, et al; TRACE Study Group. Hyperinsulinaemia is associated with increased long-term mortality following acute myocardial infarction in non-diabetic patients. *Eur Heart J.* 2004 Nov;25(21):1891-7.)
- 93 Dessein PH, Effects of Disease Modifying agents and dietary intervention on insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis: a pilot study, *Arthritis Res* 2002; vol 4 no 6
- 94 Pradhan A, Do atherosclerosis and type 2 DM share a common inflammatory basis?, *Eur Heart J* 2002;23:831-834
- 95 McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2007;7:429-442.
- 96 Soltész P, Kerekes G, Džér H, et al. Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: considerations of prevention and treatment. *Autoimmun Rev.* 2011; 10(7): 416-25
- 97 Sandoo A, Dimitroulas T, Hodson J, Smith JP, Douglā KM, Kitas GD. Cumulative inflammation associates with asymmetric dimethylarginine in rheumatoid arthritis: a 6 years

- follow-up study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Sep 3.
- 98 Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49:295-307
- 99 Lv S, Liu Y, Zou Z, et al. The impact of statins therapy on disease activity and inflammatory factor in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33(1): 69-76
- 100 Chatzigeorgiou A, Chavakis T. Immune Cells and Metabolism. *Handb Exp Pharmacol*. 2015 Apr 23.
- 101 Ruscitti P et al. Prevalence of type 2 diabetes and impaired fasting glucose in patients affected by rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Aug; 96(34): e7896.
- 102 Emamifar A, Levin K, Jwanser Hansen IM. Patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis are at increased risk of diabetes mellitus: an observational cohort study. *Acta reumatol port*. 2017;42:310-317
- 103 Choi BC, Shi F. Risk factors for diabetes mellitus by age and sex: results of the National Population Health Survey. *Diabetologia* 2001;44:1221-1231
- 104 Basu R, Breda E, Oberg AL, et al. Mechanisms of the age-associated deterioration in glucose tolerance: contribution of alterations in insulin secretion, action, and clearance. *Diabetes* 2003;52:1738-1748. Erratum in: *Diabetes* 2003;52:3014
- 105 Ranganath VK, Maranian P, Elashoff DA, et al. Comorbidities are associated with poorer outcomes in community patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:1809-1817. doi:10.1093/rheumatology/ket224.
- 106 Panoulas VF, Metsios GS, Pace AV, John H, Treharne GJ, Banks MJ et al. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*.2008;47(9):1286-98)
- 107 Yusuf A, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factor associated with myocardial infarction in 52 counties (the Interheart study): case-control study. *Lancet*, 2004;336(9438):937-52.
- 108 Ettehad D, Edmin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*.2016; 387(10022):957-67.
- 109 Graham I, Atar D, Mancia G; European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR); Council on Cardiovascular Nursing; European Association for Study of Diabetes (EASD); International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe); European Stroke Initiative (EUSI); Society of Behavioural Medicine (ISBM); European Society of Hypertension (ESH); WONCA Europe (European Society of General Practice/Family Medicine); European Heart Network (EHN); European Atherosclerosis Society (EAS). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007 Sep;14 Suppl 2:S1-113.
- 110 McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, Harrison DG. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circ Res* 2015;116:1022–33.
- 111 Cohen Tervaert JW. Hypertension: an autoimmune disease? *Hypertens Res* 2011;34:443–4.
- 112 Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study,1987-1993, *American Journal of Epidemiology* 1997;146(6):483–494
- 113 Ting-Tse Lin, Cho-Kai Wu, Min-Tsun Liao et al. Primary prevention of myocardial infarction with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in



- hypertensive patients with rheumatoid arthritis- A nationwide cohort study: PLOS ONE  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone0188720>. December 7, 2017
- 114 Park YB, Choi HK, Kim MY, et al. Effects of antirheumatic therapy on serum lipid levels in  
patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Am J Med*. 2002 Aug 15;113(3):188-93.
- 115 Munro R, Morrison E, McDonald AG, Hunter JA, et al. Effect of disease modifying agents on  
the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1997 Jun;56(6):374-7
- 116 Toms T, Symmons D, and Kitas G (2010). Dyslipidaemia in rheumatoid arthritis: the role of  
inflammation, drugs, lifestyle and genetic factors. *Curr Vas Pharmacol* 8: 301-326)
- 117 Dessein PH, Joffe BI. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid  
arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep;54(9):2765-75.
- 118 Khovidhunkit W, Kim MS, et al. Effects of infection and inflammation on lipid and  
lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res*. 2004  
Jul;45(7):1169-96.
- 119 Van Lenten BJ, Reddy ST, et al. Understanding changes in high density lipoproteins during the  
acute phase response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006 Aug;26(8):1687-8.
- 120 Hahn BH, Grossman J, Chen WC, McMahon M. The pathogenesis of atherosclerosis in  
autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia. *J Autoimmunity*  
2007, 28:69-75
- 121 Urowitz MB et al. Accumulation of coronary artery disease risk factors over three years: data  
from an international inception cohort. *Arthritis Rheum* 2008, 59:176-180.
- 122 Berrougui H, Momo CN, Khalil A. Health benefits of high-density lipoproteins in preventing  
cardiovascular diseases. *J Clin Lipidol*. 2012; 6: 524-33.
- 123 Choi HK, Seeger JD. Lipid profiles among US elderly with untreated rheumatoid arthritis- the  
Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Rheumatol*. 2005; 32: 2311-16.
- 124 Semb AG, Kvien TK, Aastveit AH, et al. Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in  
patients with rheumatoid arthritis in the Apolipoprotein-related Mortality RiSk (AMORIS)  
Study. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(11):1996–2001
- 125 Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the  
impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular  
disease. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:482–7
- 126 Robertson J, Peters MJ, McInnes IB, et al. Changes in lipid levels with inflammation and  
therapy in RA: a maturing paradigm. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:513–23.
- 127 Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al. C-reactive protein concentration and risk of  
coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*.  
2010;375:132-40.
- 128 Navarro-Millan I, Charles-Schoeman C, Yang S, et al. Changes in lipoproteins associated with  
methotrexate or combination therapy in early rheumatoid arthritis: results from the treatment  
of early rheumatoid arthritis trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1430–8
- 129 Daien CI, Duny Y, Barnetche T, Daures JP, Combe B, Morel J. Effect of anti TNF $\alpha$   
inhibitors on lipid profile in rheumatoid arthritis: a systematic review with meta-analysis. *Ann*  
*Rheum Dis*. 2012; 71(6): 862-8.
- 130 Van Sij AM, Peters MJ, Knol DL, et al. The effect of anti TNF alpha blocking therapy on lipid  
levels in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41:393–400.
- 131 Jain MK, Ridker PM. Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic  
mechanism. *Nat Rev Drug Discov*. 2005 Dec; 4(12):977-987. PubMes: 16341063
- 132 De Vera MA, Bhole V, Burns LC, Lacaille D. Impact of statin adherence on cardiovascular  
disease and mortality outcome: a systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology*  
2014;78:4:684-689
- 133 Baghdadi L.R. et al. The impact of traditional cardiovascular risk factor on cardiovascular

- outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. PLOS ONE DOI:10.1371, 2015
- 134 Aviña-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Laccaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2012 Sep;71(9):1524-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200726. Epub 2012 Mar 16.
- 135 Myllykangas-Luosujarvi R, Aho K, et al. Cardiovascular mortality in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1065e7.
- 136 Fischer LM, Schlienger RG, et al. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;93:198e200.
- 137 Bergström U, Jacobson LT, Turesson C, Cardiovascular morbidity and mortality remain similar in two cohorts of patients with long-standing rheumatoid arthritis seen in 1978 and 1995 in Malmö, Sweden. *Rheumatology (Oxford)*, 2009;48: 1600-5
- 138 Solomon DH, Kremer J, Curtis JR, Hochberg MC, Reed G, Tsao P et al., 2010. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1920-25.
- 139 Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH et al., 2014. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* 2014; 73:62-8.
- 140 Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, Calvo-Alén J, Hørslev-Petersen K, Luukkainen RK et al., 2008. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther.* 2008; 10:R30
- 141 Holmqvist ME, Wedren S, Jacobsson LT, et al. Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of rheumatoid arthritis amongst patients diagnosed between 1995 and 2006. *J Intern Med.* 2010; 268(6):578–585. [PubMed: 20698926]
- 142 Khan E.A, L.K. Stamp, J.L. O'Donnell, P.T. Chapman Cardiovascular morbidity in rheumatoid arthritis patients in North Canterbury, New Zealand 1999–2008. *Int J Rheum Dis*, 16 (2013), pp. 19-23
- 143 M.J. Kaplan. Cardiovascular complications of rheumatoid arthritis: assessment, prevention, and treatment. *Rheum Dis Clin North Am*, 36 (2010), pp. 405-426.
- 144 T. Tiippana-Kinnunen, H. Kautiainen, L. Paimela, M. Leirisalo-Repo Co-morbidities in Finnish patients with rheumatoid arthritis: 15-year follow-up. *Scand J Rheumatol*, 42 (2013), pp. 451-456
- 145 M.C. Kapetanovic, E. Lindqvist, M. Simonsson, P. Geborek, T. Saxne, K. Eberhardt. Prevalence and predictive factors of comorbidity in rheumatoid arthritis patients monitored prospectively from disease onset up to 20 years: lack of association between inflammation and cardiovascular disease. *Scand J Rheumatol*, 39 (2010), pp. 353-359
- 146 Lévy L, Fautrel B, Bernetteche T, Schaeffer T, 2008. Incidence and risk of fatal myocardial infarction and stroke events in rheumatoid arthritis patients. A systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2008; 26:673-9
- 147 T.A. Panafidina, L.V. Kondratyeva, E.V. Gerasimova, Y.N. Gorbunova, T.V. Popkova, E.L. Nasonov. Characteristics and cardiovascular comorbidities in patients with rheumatoid arthritis in a local patient cohort in Russia
- 148 M. Villafrádez-Díaz, Y. Santiago-Casas, M. Nieves-Plaza, M. Morales, V. Rodríguez, G. Ríos, et al. Association of the use of statins with disease activity and functional status in Puerto Ricans with rheumatoid arthritis *P R Health Sci J*, 33 (2014), pp. 3-8
- 149 J.C. Sarmiento-Monroy, J. Amaya-Amaya, J.S. Espinosa-Serna, C. Herrera-Díaz, J.M. Anaya, A. Rojas-Villarraga Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: a systematic literature review in

- Latin America. *Arthritis*, 371909 (2012), pp. 1-17.
- 150 N. Assous, E. Touzé, C. Meune, A. Kahan, Y. Allanore. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: single-center hospital-based cohort study in France *Joint Bone Spine*, 74 (2007), pp. 66-72)
- 151 L.E. Full, C. Ruisanchez, C. Monaco. The inextricable link between atherosclerosis and prototypical inflammatory diseases rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*, 11 (2009), pp. 217-227
- 152 E.E. Arts, J. Fransen, A.A. den Broeder, C.D. Popa, P.L. van Riel. The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*, 74 (2015), pp. 998-1003
- 153 Crowson CS, Maradit Kremers H, Therneau TM, Roger VL, Gabriel SE. Mortality following heart failure is higher among rheumatoid arthritis (RA) subjects compared to non-RA subjects. *Arthritis Rheum* 2006;54:S387
- 154 Kuulasmaa K et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet*. 1999 May 8;353(9164):1547-57.
- 155 Knuops KT, de Groot LC, et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA*. 2004 Sep 22;292(12):1433-9.)
- 156 Södergren A, Stegmayr B, Lundberg V, Ohman ML, Wällberg-Jonsson S, 2007. Increased incidence of and impaired prognosis after acute myocardial infarction among patients with seropositive rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis*. 2007 Feb; 66(2): 263–266. Published online 2006 Jul 19. doi: 10.1136/ard.2006.052456)
- 157 Humphreys J, Hyrich, Symmons D, 2016. What is the impact of biologic therapies on common co-morbidities in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Res. Ther.* (2016) 18:282. DOI 10.1186/s13075-016-1176-x
- 158 Low AS, Hyrich K, Lunt M, Mercer L, Gale C, Watson K, et al. P2. Incidence and severity of myocardial infarction in subjects receiving anti-tumour necrosis factor drugs for rheumatoid arthritis: results from linking the British Society for Rheumatology Biologics Register or Rheumatoid Arthritis and Myocardial Ischaemia National Audit Project. *Rheumatology*. 2014;53 suppl 1:i34–5.
- 159 Low AS, Lunt M, Mercer LK, Watson KD, Dixon WG, Symmons DP, et al. Association between ischemic stroke and tumor necrosis factor inhibitor therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Reumatol (Hoboken, NJ)*. 2016;68(6):1337–45.
- 160 Van Doornum S, Brand C, King B, et al. Increased case fatality rates following a first acute cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006; 54(7):2061–2068 [PubMed: 16802340]
- 161 Van Doornum S, Brand C, Sundararajan V, et al. Rheumatoid arthritis patients receive less frequent acute reperfusion and secondary prevention therapy after myocardial infarction compared with the general population. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12(5):R183. [PubMed: 20929534]
- 162 Francis ML, Varghese JJ, Mathew JM, et al. Outcomes in patients with rheumatoid arthritis and myocardial infarction. *Am J Med*. 2010; 123(10):922–928. [PubMed: 20920694]
- 163 Sonali P. et Al. Comparison of symptoms, treatment and outcomes of coronary artery disease among Rheumatoid Arthritis and matched Subjects Undergoing Percutaneous Coronary Interventions. *Semin Arthritis Rheum* 2010 Decembre;40 (3): 215-221
- 164 Chao-Han Ley et Al, Outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with inflammatory rheumatic disease: An 11-year nationwide cohort study. *The journal of thoracic and Cardiovascular Surgery*. Vol 143, Number 3

- 165 Joji J.Varghese et Al. Mortality after coronary artery revascularization of patients with  
rheumatoid arthritis. *The journal of thoracic and Cardiovascular Surgery*. Vol 140, Number 1
- 166 Spatera et al. Long-term clinical outcomes of patients with rheumatoid arthritis and  
concomitant coronary artery disease. *Am J Cardiovascular Dis* 2017;7(1):9-18
- 167 Nicola PJ, Crowson CS, Maradit-Kremers H, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, Gabriel SE.  
Contribution of congestive heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in  
rhemuatooid arhritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:60-7
- 168 Crowson CS, Nicola PJ, Kremers HM, O'Fallon WM, Therneau TM, Jacobsen SJ, Roger VL,  
Ballman KV, Gabriel SE. How much of the increased incidence of heart failure in rheumatoid  
arthritis is attributable to traditional cardiovascular risk factors and ichemic heart disease.  
*Arthritis Rheum* 2005; 52:3039-44
- 169 Masiha S, Sundstrom J, Lind L. Inflammatory markers are associated with left ventricular  
hypertrophy and diastolic dysfunction in a population-based sample of elderly men and  
women. *J Hum Hypertens*. 2013; 27(1):13–17
- 170 Cesari M, Penninx BW, Newman AB, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular  
events: results from the Health ABC study. *Circulation*. 2003; 108(19):2317–2322. [PubMed:  
14568895]
- 171 Vasani RS, Sullivan LM, Roubenoff R, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in  
elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation*.  
2003; 107(11):1486–1491. [PubMed: 12654604]
- 172 Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced  
heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST).  
*Circulation*. 2001; 103(16):2055–2059. [PubMed: 11319194]
- 173 Liang KP, Myasoedova E, Crowson CS, et al. Increased prevalence of diastolic dysfunction in  
rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(9):1665–1670. [PubMed: 20498217]
- 174 Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Raised erythrocyte sedimentation rate  
signals heart failure in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis Jan*, 2007 66(1):76-  
80. Pubmed:16818462
- 175 Symmons D, Gabriel S, Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and  
SLE. *Nature Reviews Rheumatology* 2011;7(7):399–408
- 176 He J, Ogden LG, Bazzano LA, et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and  
women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med*. 2001; 161(7):996–1002.  
[PubMed: 11295963]
- 177 Alpaslan M, Onrat E, Evcik D. Doppler echocardiographic evaluation of ventricular function  
in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2003; 22(2):84–88. [PubMed: 12740669]
- 178 Di Franco M, Paradiso M, Mammarella A, et al. Diastolic function abnormalities in rheumatoid  
arthritis. Evaluation By echo Doppler transmitral flow and pulmonary venous flow: relation  
with duration of disease. *Ann Rheum Dis*. 2000; 59(3):227–229. [PubMed: 10700433]
- 179 Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, et al. Progression of left ventricular diastolic dysfunction  
and risk of heart failure. *JAMA*. 2011; 306(8):856–863. [PubMed: 21862747]
- 180 Lam CS, Lyass A, Kraigher-Krainer E, et al. Cardiac dysfunction and noncardiac dysfunction  
as precursors of heart failure with reduced and preserved ejection fraction in the community.  
*Circulation*. 2011; 124(1):24–30. [PubMed: 21670229].
- 181 Tomasson G, Aspelund T, Jonsson T, et al. Effect of rheumatoid factor on mortality and  
coronary heart disease. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(9):1649–1654. [PubMed: 19628821]
- 182 Myasoedova E, Crowson CS, Nicola PJ, et al. The influence of rheumatoid arthritis disease  
characteristics on heart failure. *J Rheumatol*. 2011; 38(8):1601–1606. [PubMed: 21572155]
- 183 Kerola AM, Kauppi MJ, Kerola T, et al. How early in the course of rheumatoid arthritis does  
the excess cardiovascular risk appear? *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(10):1606–1615. [PubMed:



22736093]

- 184 Yavasoglu I, Senturk T, Onbasili A. Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis and duration of disease. *Rheumatol Int*. 2008; 29(1):113–114. [PubMed: 18496692]
- 185 Levendoglu F, Temizhan A, Ugurlu H, et al. Ventricular function abnormalities in active rheumatoid arthritis: a Doppler echocardiographic study. *Rheumatol Int*. 2004; 24(3):141–146. [PubMed: 12819928]
- 186 Logstrup BB, Ellingsen T, Pedersen AB - Development of heart failure in patients with rheumatoid arthritis: A Danish population-based study. *Eur J Clin Invest* 2018 Feb 21
- 187 Usman Khalid, MD, PhD; Alexander Egeberg, MD, PhD; Ole Ahlehoff, MD, PhD; Deirdre Lane, MD, PhD, DMSc; Gunnar H. Gislason, MD, PhD; Gregory Y.H. Lip, MD, PhD, DMSc;\* Peter R. Hansen, MD, PhD, DMSc; *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e007227. DOI: 10.1161/JAHA.117.007227
- 188 Klingenberg R, Lüscher TF. Rheumatoid arthritis and coronary atherosclerosis: two cousins engaging in a dangerous liaison. *Eur Heart J* 2015;36:3423–3425.
- 189 Ungprasert P, Srivali N, Kittanamongkolchai W. Risk of incident atrial fibrillation in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis* 2015. doi:10.1111/1756-185X.12820
- 190 Tomaselli GF, Zipes DP. What causes sudden death in heart failure? *Circ Res* 2004; 95:754–763.
- 191 Di Diego JM, Antzelevitch C. Ischemic ventricular arrhythmias: experimental models and their clinical relevance. *Heart Rhythm* 2011;8:1963–1968.
- 192 European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369–2429
- 193 Lazzerini PE, Capocchi PL, Acampa M, Galeazzi M, Laghi-Pasini F. Arrhythmic risk in rheumatoid arthritis: the driving role of systemic inflammation. *Autoimmun Rev* 2014;13:936–944)
- 194 Falk RH. Atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1067–1078)
- 195 Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2263–2270
- 196 Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, Madsen OR, Olesen JB, Svendsen JH, Torp-Pedersen C, Hansen PR. Risk of atrial fibrillation and stroke in rheumatoid arthritis: Danish nationwide cohort study. *BMJ* 2012;344:e1257
- 197 Kim SC, Liu J, Solomon DH. The risk of atrial fibrillation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1091–1095
- 198 Guler H, Seyfeli E, Sahin G, Duru M, Akgul F, Saglam H, Yalcin F. P wave dispersion in patients with rheumatoid arthritis: its relation with clinical and echocardiographic parameters. *Rheumatol Int* 2007;27:813–818
- 199 Mikuls TR, Huges LB, Westfall AO et al. (2008) Cigarette smoking, disease severity autoantibody expression in African Americans with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 67, 1529-34;
- 200 Mikuls TR, Sayles H, Yu F et al. (2010) Associations of cigarette smoking with rheumatoid arthritis in African Americans. *Arthritis Rheum* 62, 3560-8
- 201 Di Giuseppe D, Orsini N, Alfredsson L et al. (2013) Cigarette smoking and smoking cessation in relation to risk of rheumatoid arthritis in women. *Arthritis Res Ther* 15, R56
- 202 Heeringa J, Kors JA, Hofman A, van Rooij FJ, Witteman JC (2008) Cigarette smoking and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Am Heart J* 156, 1163-9
- 203 Lip GI, Tse HF, Lane DA (2012) Atrial fibrillation. *Lancet* 379, 648-61

- 204 Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, Chen SA (2015) Inflammation and the pathogenesis of atrial  
fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 12, 230-43;
- 205 Isaac TT, Dokainish H, Lakkis NM (2007) Role of inflammation in initiation and perpetuation  
of atrial fibrillation: a systematic review of published data. *J Am Coll Cardiol* 50, 2021-8
- 206 Dernellis J, Panaretou M (2001) C-reactive protein and paroxymal atrial fibrillation: evidence of  
implication of an inflammatory process in paroxymal atrial fibrillation. *Acta Cardiol* 56, 375-80
- 207 Conway DS, Buggins P, Huges E et al. (2004) Prognostic significance of raised plasma level of  
interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation. *Am Heart J* 148, 462-6
- 208 Lubitz SA, Benjamin EJ, Ellinor PT. Atrial fibrillation in congestive heart failure. *Heart Fail  
Clin* 2010;6:187–200
- 209 Nattel S, Maguy A, Le Bouter S, Yeh YH. Arrhythmogenic ion-channel remodeling in the  
heart: heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation. *Physiol Rev* 2007;87:425–456
- 210 Bacani AK, Crowson CS, Roger VL, Gabriel SE, Matteson EL. Increased incidence of atrial  
fibrillation in patients with rheumatoid arthritis. *Biomed Res Int* 2015;2015:809514
- 211 Halonen J, Halonen P, Järvinen O, Taskinen P, Auvinen T, Tarkka M, Hippeläinen M,  
Juvonen T, Hartikainen J, Hakala T. Corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation  
after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:1562–1567
- 212 Dilaveris PE, Gialafos JE. P-wave dispersion: a novel predictor of paroxysmal atrial fibrillation.  
*Ann Noninvasive Electrocardiol* 2001;6:159–165
- 213 Yavuzkir M, Ozturk A, Dagli N, Koca S, Karaca I, Balin M, Isik A. Effect of ongoing  
inflammation in rheumatoid arthritis on P-wave dispersion. *J Int Med Res* 2007;35: 796–802.
- 214 Truelsen T, Begg S, Mathers C. The global burden of cerebrovascular disease. [Http://  
www.who.int/healthinfo/statistics/bod\\_cerebrovascular\\_diseases\\_stroke.pdf](http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_cerebrovascular_diseases_stroke.pdf) (accessed 18 October  
2016)
- 215 O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. INTERSTROKE investigators. Risk factors for  
ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study):  
a case-control study. *Lancet* 2010;376:112–23
- 216 Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN. Stroke epidemiology: advancing our understanding of  
disease mechanism and therapy. *Neurotherapeutics* 2011;8:319–29
- 217 Wiseman SJ, Ralston SH, Wardlaw JM. Cerebrovascular disease in rheumatic diseases: a  
systematic review and Meta-Analysis. *Stroke* 2016;47:943–50.
- 218 NHS National Services Scotland—Information Services Division. Stroke. Statistics Update;  
2015:1–43
- 219 Koton S, Schneider AL, Rosamond WD, Shahar E, Sang Y, Gottesman RF, et al. Stroke  
incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011. *JAMA*. 2014;312:259–268.  
doi: 10.1001/jama.2014.7692
- 220 JBS3 Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of  
cardiovascular disease (JBS3). *Heart*. 2014;100:ii1–ii67
- 221 Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR  
evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with  
rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:325–  
331. doi: 10.1136/ard.2009.113696
- 222 Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, Aviña-Zubieta JA. Overall and cause-specific mortality  
in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies.  
*Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:608–616. doi: 10.1002/acr.22173
- 223 Solomon DH, Goodson NJ, Katz JN, Weinblatt ME, Avorn J, Setoguchi S, et al. Patterns of  
cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1608–1612. doi:  
10.1136/ard.2005.050377
- 224 Bessant R, Hingorani A, Patel L, MacGregor A, Isenberg DA, Rahman A. Risk of coronary

- heart disease and stroke in a large British cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*.2004;43:924–929. doi: 10.1093/rheumatology/keh213
- 225 Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999;42:338–346
- 226 Wang IK, Muo CH, Chang YC, Liang CC, Lin SY, Chang CT, et al. Risks, subtypes, and hospitalization costs of stroke among patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study in Taiwan. *J Rheumatol*. 2012;39:1611–1618. doi: 10.3899/jrheum.111510
- 227 Holmqvist M, Gränsmark E, Mantel A, Alfredsson L, Jacobsson LT, Wallberg-Jonsson S, et al. Occurrence and relative risk of stroke in incident and prevalent contemporary rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*.2013;72:541–546. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201387
- 228 Seminog OO, Goldacre MJ. Gout as a risk factor for myocardial infarction and stroke in England: evidence from record linkage studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:2251–2259. doi: 10.1093/rheumatology/ket293
- 229 Szabo SM, Levy AR, Rao SR, Kirbach SE, Lacaille D, Cifaldi M, et al. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3294–3304. doi: 10.1002/art.30581
- 230 Mok CC, Ho LY, To CH. Annual incidence and standardized incidence ratio of cerebrovascular accidents in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 2009;38:362–368. doi: 10.1080/03009740902776927
- 231 Turesson C, Jacobsson LT, Matteson EL. Cardiovascular co-morbidity in rheumatic diseases. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4:605–614
- 232 Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2331–2337
- 233 Rahman MM, Kopec JA, Cibere J, Goldsmith CH, Anis AH. The relationship between osteoarthritis and cardiovascular disease in a population health survey: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013;3. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002624.
- 234 Nadareishvili Z, Michaud K, Hallenbeck JM, et al. Cardiovascular, rheumatologic, and pharmacologic predictors of stroke in patients with rheumatoid arthritis: a nested, case-control study. *Arthritis Rheum* 2008;59:1090–6
- 235 Zhang J, Chen L, Delzell E, et al. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1301–8
- 236 Navarro-Millán I, Yang S, DuVall SL, et al. Association of hyperlipidaemia, inflammation and serological status and coronary heart disease among patients with rheumatoid arthritis: data from the National Veterans Health Administration. *Ann Rheum Dis* 2016;75:341–7
- 237 Palm F, Urbanek C, Grau A. Infection, its treatment and the risk for stroke. *Curr Vasc Pharmacol* 2009;7:146–52. Emsley HC, Hopkins SJ. Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts. *Lancet Neurol* 2008;7:341–53.
- 238 Calabrese LH, Xie F, Yun H, et al. Herpes zoster and the risk of Stroke in Patients with autoimmune diseases. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:439–46
- 239 Boers M, Nurmohamed MT, Doelman CJ, et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:842–5
- 240 Van Breukelen-van der Stoep DF, van Zeben D, Klop B, et al. Marked underdiagnosis and undertreatment of hypertension and hypercholesterolaemia in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2016;55:1210–6.
- 241 Desai SS, Myles JD, Kaplan MJ. Suboptimal cardiovascular risk factor identification and

- management in patients with rheumatoid arthritis: a cohort analysis. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R270
- 242 Zamora-Legoff JA, Myasoedova E, Matteson EL et al. Drug prescribing trends in adults with rheumatoid arthritis: a population-based comparative study from 2005 to 2014. *Clin Rheumatol* 2016;35:2427–36
- 243 Meissner Y, Zink A, Kekow J, et al. Impact of disease activity and treatment of comorbidities on the risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2016;18:183
- 244 Avouac J, Allanore Y. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: effects of anti TNF $\alpha$  drugs. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:1121—8
- 245 Hong-Wei Tam *et al.* Methotrexate might reduce ischemic stroke in patients with rheumatoid arthritis: a population-based retrospective cohort study. *International Journal of Rheumatic Disease* 2008
- 246 Audrey S.L.Low et Al. Association between Ischemic Stroke and Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. Vol. 68, No. 6, June 2016, pp 1337-1345.
- 247 G. Carrara, C.A.Scirè et al. *BMJ Open* 2015;5:E006029. Doi:10.1136. A validation study of a new classification algorithm to identify rheumatoid arthritis using administrative health database: case-control and cohort diagnostic accuracy studies. Result from the RECORD linkage On Rheumatic Disease study of the Italian Society for Rheumatology
- 248 Kretsoulas C. The impact of social determinants on CV disease, *Can J Cardiol* 2010, 26:8C-13C
- 249 Chow CK, Lock K, Teo K, Subramanian S, McKee M, Yusuf S. Environmental and societal influences acting on cardiovascular risk factors and disease at a population level: A review. *Int J Epidemiol*. 2009; 38:1580-94
- 250 Maradit-Kremers et Al. High 10-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed Rheumatoid Arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2008 August; 58(8):2268-2274
- 251 [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it) [Sito consultato in data 18.06.2018]
- 252 <http://sua.it/per-il-pubblico/ipertensione/ipertensione-i-numeri-in-italia/> [Pagina web consultata in data 11.06.2018]
- 253 Cardiovascular risk and end organ damage in an Italian group of patients with Rheumatoid Arthritis. Abstract submitted for EULAR 2017 17-4127
- 254 Lauper K, Gabay C. Cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Seminars Immunopathol* (2017 39:447-459
- 255 Toms T et al. Lack of association between glucocorticoid use and presence of the metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis: a cross sectional study. *Arthritis Res Ther* 10: R145 2008
- 256 Bartels CM, Kind AJ, Everett C, Mell M, McBride P, Smith M. Low frequency of primary lipid screening among Medicare patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:1221–30.
- 257 Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, Szekanecz Z, Nurmohamed M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Dec;53(12):2143-54)