

FATTORI DI RISCHIO

LA COMPLESSA RELAZIONE TRA ARTRITE REUMATOIDE, ARTRITE PSORIASICA E PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

The complex relationship between rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and cardiovascular diseases

ALESSIA ALUNNO, CLAUDIO FERRI, FRANCESCO CARUBBI

U.O.C. Medicina Interna e Nefrologia, Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi di L'Aquila, Ospedale San Salvatore, L'Aquila

SUMMARY

Patients with chronic inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis have a higher cardiovascular risk compared to the general population and cardiovascular diseases are a leading cause of mortality in these patients. This increased risk, already present since the inflammatory disease onset, is the result of the complex interaction between traditional cardiovascular risk factors, immunological mechanisms intrinsic to chronic inflammation and the dual action of the drugs used to treat these diseases, which, while dramatically reducing inflammation on the one hand, can have important metabolic and vascular effects on the other. This review aims to critically discuss the literature published to date on this topic focusing on similarities and differences between rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis and reflecting on possible future scenarios with a view to optimising cardiovascular prevention pathways and reducing morbidity and mortality in these patients.

Keywords: *Rheumatoid arthritis, Psoriatic arthritis, Inflammation, Colchicine.*

Negli ultimi anni, la letteratura scientifica ha evidenziato che patologie infiammatorie croniche come l'artrite reumatoide (AR) e l'artrite psoriasica (PsA) sono gravate da un rischio cardiovascolare (CV) più elevato rispetto alla

popolazione generale (1). Tale aumento del rischio ha un forte impatto sulla morbilità e sulla mortalità dei pazienti incidendo in ultima analisi sulla loro qualità di vita e sulla sopravvivenza. Nelle malattie infiammatorie croniche, l'au-

Indirizzo per la corrispondenza

Alessia Alunno
alessia.alunno82@gmail.com

Bullet Points

- La prevenzione cardiovascolare ha un ruolo centrale nella gestione clinica dei pazienti con artrite reumatoide ed artrite psoriasica.
- La gestione combinata dei fattori di rischio cardiovascolare tradizionale con farmaci specifici e della flogosi cronica mediante terapia di fondo con farmaci immunosoppressori è il cardine della gestione del rischio cardiovascolare nei pazienti con artrite reumatoide ed artrite psoriasica.
- L'approvazione della colchicina per la prevenzione cardiovascolare in pazienti con malattia aterosclerotica conclamata o molteplici fattori di rischio CV ha aperto nuovi possibili scenari di estremo interesse nei pazienti con artrite reumatoide o artrite psoriasica.

mento del rischio CV dipende dall'interazione reciproca fra l'infiammazione, i fattori di rischio CV tradizionali e i farmaci utilizzati per trattare la malattia di base (*Figura 1*). Nei pazienti affetti da AR si ritiene che il contributo dell'infiammazione sistemica sia determinante nell'indurre in maniera diretta un incremento del rischio CV. Ciò è supportato sia dal fatto che i soli fattori di rischio CV tradizionali non sono sufficienti a giustificare l'eccesso di rischio e sia dall'evidenza che la risposta infiammatoria può predire gli esiti CV, anche dopo la correzione

per i fattori di rischio CV tradizionali (1). Al contrario, nei pazienti con PsA, le comorbilità metaboliche sembrano avere un'influenza maggiore sul rischio CV (2). Infatti, numerosi fattori di rischio CV hanno una maggior prevalenza nei pazienti con PsA rispetto non solo alla popolazione generale, ma anche ai pazienti con psoriasi cutanea senza manifestazioni muscoloscheletriche o con AR (*Figura 1*) (3). Inoltre, gli studi clinici mostrano un valore predittivo più elevato per i tradizionali fattori di rischio CV (o almeno per alcuni di essi) rispetto ai marcatori d'infiammazione nella PsA (1).

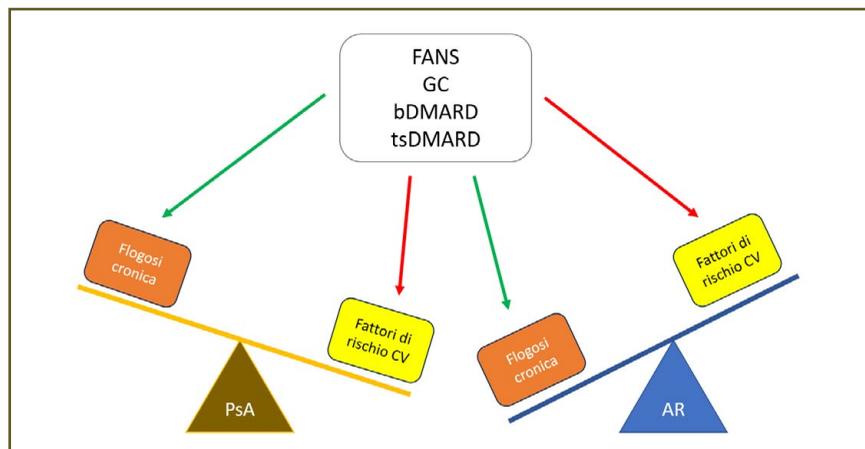
Lo scopo di questa rassegna è analizzare i dati disponibili riguardo il rischio CV in corso di AR e PsA identificando analogie e differenze tra queste 2 patologie e delineando possibili scenari di strategie preventive future.

Infiammazione cronica e rischio cardiovascolare

L'evidenza che i livelli sierici di proteina C reattiva sembrano in grado di predire il rischio CV nella popolazione generale (4) ha rappresentato le fondamenta per la ricerca scientifica volta a comprendere il ruolo della flogosi cronica sul processo aterogenico e sul rischio CV.

Sulla base dei dati nella popolazione generale, si evince che lo stato infiammatorio cronico

Figura 1
Illustrazione dei fattori chiave nel determinare l'aumento del rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da artrite reumatoide ed artrite psoriasica.



presente in corso di AR, e in misura minore in corso di PsA, potrebbe contribuire a un aumento del rischio CV in queste patologie (1). Nello specifico, molti mediatori solubili coinvolti nella patogenesi di AR e PsA sono coinvolti anche nel processo aterogenico e rendono conto dell'eccesso di rischio CV osservato in questi pazienti al netto dei fattori di rischio CV tradizionali.

Fenomeni quali l'attivazione dei linfociti T e dei mastociti e la produzione di citochine proinfiammatorie (TNF, l'IL-1 β e l'IL-6) si verificano non solo a livello dei tessuti bersaglio dell'AR e della PsA ma anche nei tessuti linfoidei secondari e nel tessuto adiposo. Una volta rilasciati nel circolo sistemico questi mediatori possono innescare e perpetuare il danno endoteliale e quindi culminare nello sviluppo della placca aterosclerotica. Nell'artrite psoriasica entra in gioco anche l'asse dell'IL-17 che non solo ha un ruolo predominante nella patogenesi della malattia ma è coinvolta anche nel processo aterogenico sebbene il ruolo esatto dell'IL-17 nello sviluppo dell'aterosclerosi sia ancora oggetto di dibattito (5-6).

In corso di AR il carico infiammatorio è francamente superiore a quello che si osserva in corso di PsA ed infatti si osserva un processo di aterosclerosi accelerata che si manifesta con incremento dello spessore medio-intimale e presenza di placche aterosclerotiche già all'epoca della diagnosi di malattia e con frequenza superiore rispetto alla popolazione generale di pari età (7). Peraltro, i pazienti con AR ed una persistente elevata attività di malattia hanno un rischio maggiore di placche non calcificate e miste che sembrano più vulnerabili e inclini alla rottura rispetto alle placche completamente calcificate (8, 9). Al contrario, in corso di PsA è stato proposto il concetto di "marcia psoriasica" dove la flogosi cronica più che avere un ruolo attivo sul danno endoteliale come avviene in corso di AR lo induce in maniera indiretta determinando piuttosto la comparsa di fattori di rischio CV tradizionali come l'insulino resisten-

za e l'ipertensione che a loro volta innescano e fanno progredire il processo aterogenico (10).

In relazione al ruolo chiave dell'infiammazione nella genesi della placca sia nella popolazione generale che nei pazienti con malattie infiammatorie croniche, l'utilizzo di molecole anti-infiammatorie a scopo terapeutico è un argomento di chiaro interesse.

Numerosi studi sono stati condotti nella popolazione generale con risultati contrastanti e a volte gravati da problematiche di sicurezza ed economiche. Lo studio JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) riscontrava una riduzione dei livelli di PCR e degli eventi CV in pazienti trattati con rosuvastatina ma tale effetto era più verosimilmente legato al miglioramento dell'assetto lipidico piuttosto che all'effettivo potere antinfiammatorio della terapia (11). Successivamente è stato studiato il metotressato che non mostrava alcun beneficio sul rischio cardiovascolare ed era gravato da una pletera di eventi avversi quali riduzione della funzionalità epatica e leucopenia (12). Infine, lo studio CANTOS (*The Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcome Study*) ha indagato il ruolo di canakinumab, un anticorpo monoclonale diretto con l'IL-1 β che, pur dimostrandosi efficace nel ridurre i livelli sierici di IL-6 e il numero di eventi CV, non è stato ulteriormente studiato in merito ai costi proibitivi e al rischio infettivo (13). Resta aperta la possibilità di agire direttamente sul blocco dell'IL-6, infatti saranno a breve disponibili i risultati relativi all'uso di ziltivekimab, un antagonista dell'IL-6 che sembrerebbe avere un profilo di sicurezza migliore di canakinumab (14). Per quanto concerne il trattamento della flogosi cronica in AR e PsA e le implicazioni sul rischio CV, bisogna tenere presente che alcuni farmaci possono ridurre l'infiammazione da un lato, ma anche peggiorare il profilo CV dall'altro. Un esempio calzante è rappresentato dai GC sistemici che possono compromettere la tolleranza al glucosio,

alterare il metabolismo delle lipoproteine e causare ipertensione arteriosa (15, 16). Tuttavia, sono stati utilizzati nella gestione di queste patologie non solo in passato, quando molti farmaci di fondo convenzionali sintetici o biologici non erano ancora disponibili, ma anche al giorno d'oggi. Analogamente, i farmaci anti-infiammatori non steroidei possono peggiorare il rischio CV, anche quando utilizzati a breve termine a causa dei loro effetti vascolari (17). La commercializzazione degli inibitori del TNF alla fine degli anni '90 ha rappresentato una pietra miliare nella gestione di AR e PsA. Tuttavia, a fronte del loro profondo effetto anti-infiammatorio associato a risposte cliniche e radiologiche senza precedenti, tali farmaci possono anche interferire con il rischio CV. In particolare, gli inibitori del TNF sono stati collegati a un aumento del peso corporeo e ad anomalie del metabolismo delle lipoproteine (18, 19). Da notare, tuttavia, che, mentre nell'AR è stato dimostrato che il trattamento dell'infiammazione con gli inibitori del TNF riduce significativamente il rischio CV, in PsA il quadro è meno chiaro. Tuttavia, recenti studi osservazionali hanno dimostrato che gli inibitori del TNF potrebbe avere un effetto positivo sul rischio CV nella PsA sebbene di minore entità rispetto all'AR (20-24). L'inibizione dell'IL-6 con tocilizumab in AR è associata con un incremento del colesterolo totale, LDL e trigliceridi 60. Tuttavia, una revisione sistematica della letteratura ha evidenziato che nonostante tale effetto, il rischio CV sembra non aumentare nei pazienti trattati con questo farmaco (25).

Per quanto riguarda le strategie terapeutiche più recenti per l'artrite psoriasica, gli inibitori dell'IL-17 e dell'IL-23 non sembrano influire sul rischio di eventi CV nella PsA. Tuttavia, ustekinumab sembra indurre eventi CV gravi in pazienti con psoriasi ad alto rischio cardiovascolare (CV) (26).

L'approvazione degli inibitori della Janus chinasi (JAK) per il trattamento di AR e PsA ha rappresentato un'altra pietra miliare nella sto-

ria della gestione della malattia, offrendo un approccio terapeutico rapido ed efficace in grado di inibire una ampia gamma di citochine pro-infiammatorie con la comodità della somministrazione orale (27). Purtroppo, però, l'entusiasmo è stato presto smorzato dall'emergere di segnali di sicurezza CV per alcuni di questi composti in pazienti con AR e dal conseguente *alert* emesso dalle autorità regolatorie per tutte le indicazioni (28). Gli attuali criteri prescrittivi sono piuttosto stringenti e le definizioni dei pazienti in cui tali farmaci sono controindicati non molto dettagliate. Pertanto, siamo ben lontani da una comprensione completa del problema e della sua entità.

Fattori di rischio cardiovascolare tradizionali

Sia nei pazienti con PsA che in quelli con AR è ormai nota una maggiore incidenza e prevalenza di ipertensione arteriosa rispetto alla popolazione generale. Tuttavia, è interessante notare che i pazienti con PsA sono più frequentemente ipertesi rispetto ai pazienti con AR e la gravità della psoriasi cutanea è legata a un rischio ancora più elevato di ipertensione (29, 30).

Per quanto concerne l'assetto lipidico, in corso di AR si osserva il cosiddetto "paradosso lipidico" ovvero una condizione in cui durante le fasi di maggior attività di malattia sia il colesterolo totale che il colesterolo LDL si abbassano e pertanto viene meno il loro ruolo predittivo del rischio CV. Peraltro, l'evidenza di bassi livelli anche di colesterolo HDL e quindi di un basso rapporto LDL/HDL rende complessa l'interpretazione di tale fenomeno. Il paradosso lipidico potrebbe verificarsi anche in corso di PsA, tuttavia, il profilo lipidico anomalo nella PsA non si limita al colesterolo totale e al colesterolo LDL, ma comprende anche un aumento dei livelli di trigliceridi (31). I pazienti con PsA mostrano una maggiore prevalenza e incidenza di dislipidemia rispetto

alla popolazione generale e ai pazienti con sola psoriasi cutanea (32-35).

I pazienti con AR e PsA sono più frequentemente obesi della popolazione generale e i pazienti con PsA sono più frequentemente obesi dei pazienti con sola psoriasi cutanea. (29, 32, 33, 36). Inoltre, l'obesità è un fattore di rischio noto per l'insorgenza di PsA, sia nella popolazione generale che nei pazienti con psoriasi cutanea ed alcuni hanno anche dimostrato un effetto protettivo della chirurgia bariatrica sullo sviluppo di PsA nei pazienti obesi (37, 38). Nel contesto dell'obesità è anche opportuno menzionare che alcuni farmaci ampiamente utilizzati in AR e PsA quali i glucocorticoidi (GC) e gli inibitori del fattore di necrosi tumorale possano contribuire all'aumento del peso corporeo.

Per quanto riguarda l'insulino-resistenza e il diabete mellito di tipo 2, non solo si osserva una maggiore prevalenza di queste due condizioni nei pazienti con PsA rispetto alla popolazione generale, ma i pazienti con PsA hanno una maggiore probabilità di sviluppare il diabete rispetto ai pazienti con sola psoriasi cutanea. È interessante notare che le donne con PsA attiva sono quelle a maggior rischio di sviluppare il diabete di tipo 2 dopo la diagnosi di PsA (39-42).

Il fumo di sigaretta è notoriamente associato ad un aumentato rischio di insorgenza di AR e PsA nella popolazione generale. Tuttavia, è interessante notare come esista un paradosso riguardo l'associazione tra fumo di sigaretta ed esordio di PsA nei pazienti con psoriasi cutanea. Infatti, sulla base di alcuni studi il fumo di sigaretta sembrerebbe addirittura proteggere i pazienti con psoriasi cutanea dall'evoluzione verso la PsA. Tale paradosso può essere spiegato da motivazioni statistico-epidemiologiche; infatti, dato che il fumo di sigaretta aumenta il rischio di sviluppare psoriasi cutanea e l'essere affetti da psoriasi cutanea aumenta il rischio di sviluppare una PsA, calcolare l'effetto del fumo sulla PsA nella popolazione dei pazienti affetti

da psoriasi cutanea crea evidentemente un artefatto matematico che impedisce una stima corretta.

Quantificazione del rischio CV

Diversi algoritmi, come il punteggio Framingham o l'algoritmo *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE) possono essere utilizzati per la quantificazione del rischio di sviluppare eventi CV nei pazienti affetti da AR o PsA (43, 44). Tuttavia, tali strumenti possono sottostimare il rischio CV in questi pazienti dal momento che incorporano i tradizionali fattori di rischio CV ma non considerano la componente infiammatoria. Nel tentativo di risolvere questo problema, le raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia (ESC), poi riprese anche dalla Società Europea di Reumatologia (EULAR) hanno inserito l'utilizzo di un fattore di moltiplicazione di 1,5 quanto la stima del rischio CV in pazienti affetti da AR viene fatta mediante i suddetti algoritmi (45-47). Esistono tuttavia anche degli strumenti sviluppati ad-hoc per pazienti con AR quali il QRISK, ormai giunto al terzo aggiornamento nel 2018 (48) e l'*Expanded Risk Score in Rheumatoid Arthritis* (ERS-RA) anch'esso sviluppato nel 2018 (49). Tali strumenti già includono una voce relativa alla componente infiammatoria legata alla malattia e pertanto non necessitano di fattori di correzione.

A differenza dell'AR non esiste un fattore di correzione per i punteggi di rischio CV né un algoritmo specifico che tenga conto dell'eccesso di rischio CV legato alla PsA. Pertanto, il rischio CV nei pazienti con PsA viene ancora calcolato come nella popolazione generale e questo porta a una sottostima del carico effettivo. Inoltre, sebbene siano disponibili indicazioni generali per la prevenzione del rischio CV, si sa poco sulla gestione specifica del rischio CV nella PsA.

Nell'aggiornamento del 2021 delle raccomandazioni dell'ESC, è stato menzionato che poiché la dipendenza dell'aumento del rischio

CV dai classici fattori di rischio CV in alcune malattie infiammatorie croniche, è ancora incerta, il rischio CV in queste condizioni dovrebbe essere gestito come nella popolazione generale ad alto rischio (47). D'altro canto, visto il diverso impatto della flogosi sul rischio CV in PsA, sembra prudente affidarsi al giudizio clinico per decidere se e quando applicare un moltiplicatore del rischio CV agli strumenti di uso comune per la stima del rischio CV nei pazienti affetti da questa malattia.

Prospettive future

Sulla base di tutte le evidenze sopra citate, è evidente che la prevenzione del rischio CV in corso di AR e PsA dovrebbe ottenere la stessa priorità delle altre manifestazioni cliniche di tali patologie. È necessario che i medici di medicina generale, i reumatologi e gli altri specialisti coinvolti nella gestione dei pazienti con AR e PsA intraprendano azioni congiunte per mettere in atto nella pratica clinica la valutazione e la prevenzione del rischio CV fin dalle prime fasi della malattia. Contestualmente l'educazione del paziente sulle implicazioni CV di AR e PsA e sui possibili scenari terapeutici è imperativa per poter raggiungere decisioni condivise ed identificare target terapeutici soddisfacenti. Quale sia la "gestione ottimale", tuttavia, non è

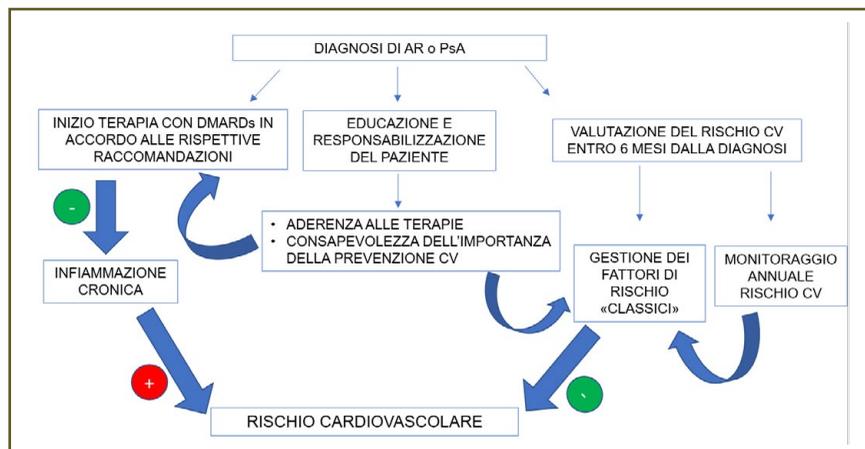
del tutto chiaro, specialmente nella PsA. La sfida clinica di combinare terapie farmacologiche che hanno sia effetti anti-infiammatori che pro-aterogeni con la gestione dei fattori di rischio tradizionali potrebbe essere facilitata dalla realizzazione di ampi studi prospettici con follow-up a lungo termine e idealmente integrati con modelli di validazione.

Inoltre, la recente approvazione della colchicina, per la prevenzione CV in pazienti con malattia aterosclerotica conclamata o molteplici fattori di rischio CV apre nuovi possibili scenari di estremo interesse. La colchicina è un farmaco ampiamente usato in ambito immuno-reumatologico ed internistico per la gestione di pericardite, gotta e malattie auto-infiammatorie ma la maggior parte degli studi clinici che ne hanno valutato gli effetti CV, inclusi quelli che hanno portato all'approvazione del farmaco, non menzionano eventuale pregressa esposizione alla colchicina o concomitante diagnosi di AR o PsA (50). La valutazione degli effetti CV della colchicina in pazienti con AR o PsA potrebbe ampliare ulteriormente lo spettro di applicazione clinica di questo farmaco e permettere una migliore gestione dei pazienti con queste patologie.

Nell'era della medicina di precisione è auspicabile che la gestione del rischio CV nei pazienti con AR e PsA richieda un approccio mul-

Figura 2

Algoritmo per la gestione del rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da artrite reumatoide ed artrite psoriasica.



tidisciplinare precoce e mirato per gestire tutte le componenti responsabili della comparsa e del mantenimento della patologia aterosclerotica (Figura 2). Tale approccio dovrebbe essere corredato sia dall'identificazione di terapie far-

macologiche innovative sia dalla riqualificazione di vecchi farmaci per trattare la flogosi cronica e i fattori di rischio CV tradizionali e deve avere come fine ultimo la riduzione della morbilità e la mortalità CV.

Questionario di auto-apprendimento

1. Verso quali bersagli immunologici sono indirizzati i farmaci con studi clinici conclusi o ancora in corso a scopo di prevenzione cardiovascolare?

- a) IL-17 e IL-13
- b) TNF-alfa e IL-23
- c) TGF-beta, IL-21
- d) IL-6 e IL-1beta

2. Cos'è il paradosso lipidico in corso di artrite reumatoide?

- a) Un rialzo del colesterolo totale dopo l'inizio della terapia con statine
- b) Una riduzione sia il colesterolo totale che del colesterolo LDL nelle fasi di attività di malattia
- c) Una riduzione dei trigliceridi dopo assunzione prolungata di terapia con glucocorticoidi
- d) Un rialzo del colesterolo LDL alla sospensione della terapia con statine

3. Secondo le raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia (ESC), poi riprese anche dalla Società Europea di Reumatologia (EULAR), quando la stima del rischio cardiovascolare in pazienti affetti da artrite reumatoide viene fatta mediante gli algoritmi SCORE o Framingham, che fattore di moltiplicazione va applicato?

- a) 0,5
- b) 1,5
- c) 2,5
- d) 3,5

*Risposte corrette:
ID, 2B, 3B*

SOMMARIO

I pazienti affetti da patologie infiammatorie croniche come, ad esempio, l'artrite reumatoide e l'artrite psoriasica presentano un rischio cardiovascolare maggiore rispetto alla popolazione generale. Infatti, le patologie cardiovascolari rappresentano una delle cause più frequenti di morte in questi pazienti. Tale aumento del rischio, già presente fin dall'epoca dell'esordio della malattia infiammatoria, è il risultato della complessa interazione tra fattori di rischio cardiovascolare tradizionali, meccanismi immunologici intrinseci alla flogosi cronica e l'azione duplice dei farmaci utilizzati per il trattamento di queste patologie che, se da un lato riducono drasticamente l'infiammazione dell'altro possono avere importanti effetti metabolici e vascolari. Questa rassegna si pone l'obiettivo di discutere criticamente la letteratura pubblicata ad oggi su questo argomento focalizzandosi su analogie e differenze tra artrite reumatoide e artrite psoriasica e riflettendo su possibili scenari futuri nell'ottica di ottimizzare i percorsi di prevenzione cardiovascolare e ridurre morbilità e mortalità in questi pazienti.

Parole chiave: *Artrite reumatoide, Artrite psoriasica, Infiammazione, Colchicina.*

Bibliografia

- Ferguson LD, Siebert S, McInnes IB, Sattar N. Cardiometabolic comorbidities in RA and PsA: lessons learned and future directions. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Aug; 15 (8): 461-474.
- Alunno A bridge over troubled water.
- Karmacharya P, Ogdie A, Eder L. Psoriatic arthritis and the association with cardiometabolic disease: a narrative review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X21998279.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997; 336: 973-979.
- Allam G, Abdel-Moneim A, Gaber AM. The pleiotropic role of interleukin-17 in atherosclerosis. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. 2018 Oct; 106: 1412-1418.
- Taleb S, Tedgui A, Mallat Z. IL-17 and Th17 cells in atherosclerosis: subtle and contextual roles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015 Feb; 35 (2): 258-264.
- Nikiphorou E, De Lusignan S, Mallen CD, Khavandi K, Bedarida G, Buckley CD, et al. Cardiovascular risk factors and outcomes in early rheumatoid arthritis: A population-based study. *Heart*. 2020; 106 (20): 1566-1572.
- Karpouzias GA, et al. Prevalence, extent and composition of coronary plaque in patients with rheumatoid arthritis without symptoms or prior diagnosis of coronary artery disease. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73: 1797-1804.
- Pundziute G, et al. Evaluation of plaque characteristics in acute coronary syndromes: non-invasive assessment with multi-slice computed tomography and invasive evaluation with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Eur Heart J*. 2008; 29: 2373-2381.
- Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol*. 2011; 20: 303-307.
- Ridker PM, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2195-2207.
- Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFayden JG, et al. for the CIRT Investigators. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events *N Engl J Med*. 2019; 380: 752-762.
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFayden JG, et al. for the CANTOS Trial Group Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease *N Engl J Med*. 2017; 377: 1119-1131.
- Fernández-Ruiz, I. Promising anti-IL-6 therapy for atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2021; 18: 544.
- Ocon AJ, Reed G, Pappas DA, Curtis JR, Kremer JM. Short-term dose and duration-dependent glucocorticoid risk for cardiovascular events in glucocorticoid-naïve patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Dec; 80 (12): 1522-1529.
- Pujades-Rodriguez M, Morgan AW, Cubbon RM, Wu J. Dose-dependent oral glucocorticoid cardiovascular risks in people with immune-mediated inflammatory diseases: A population-based cohort study. *PLoS Med*. 2020 Dec; 17 (12): e1003432.
- Schjerning AM, McGettigan P, Gislason G. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Sep; 17 (9): 574-584.
- Patsalos O, Dalton B, Leppanen J, Ibrahim MAA, Himmerich H. Impact of TNF- α Inhibitors on Body Weight and BMI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2020; 11: 481.
- Wu MY, Yu CL, Yang SJ, Chi CC. Change in body weight and body mass index in psoriasis patients receiving biologics: A systematic review and network meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jan; 82 (1): 101-109.
- Champs B, Degboé Y, Barnetche T, Cantagrel A, Ruysen-Witrand A, Constantin A. Short-term risk of major adverse cardiovascular events or congestive heart failure in patients with psoriatic arthritis or psoriasis initiating a biological therapy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *RMD Open*. 2019; 5 (1): e000763.
- Baoqi Y, Dan M, Xingxing Z, Xueqing Z, Yajing W, Ke X, et al. Effect of Anti-Rheumatic Drugs on Cardiovascular Disease Events in Rheumatoid Arthritis. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 812631.
- Yang ZS, Lin NN, Li L, Li Y. The Effect of TNF Inhibitors on Cardiovascular Events in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: an Updated Meta-Analysis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016 Oct; 51 (2): 240-247.
- Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, Gniadecki R, Iversen L, Bryld LE, et al. Cardiovascular outcomes and systemic anti-inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish nationwide cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2015 Jun; 29 (6): 1128-1134.
- Dotan A, Ben-Shabbat N, Watad A, McGonagle D, Amital H. Biological Therapies for Psoriasis and Psoriatic Arthritis- effects on Future Risk Development of Major Adverse Cardiovascular Events (MACE). *Arthritis Rheumatol*. 2023; 75 (Suppl. 9).
- Castagnè B, Viprey M, Martin J, Schott AM, et al. Cardiovascular safety of tocilizumab: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2019; 14(8): e0220178.
- Poizeau F, Nowak E, Kerbrat S, Le Nautout B, Droitcourt C, Drici MD, et al. Association Between Early Severe Cardiovascular Events and the Initiation of Treatment With the Anti-Interleukin 12/23p40 Antibody Ustekinumab. *JAMA Dermatol*. 2020 Nov 1; 156 (11): 1208-1215.
- Campanaro F, Batticciotto A, Zaffaroni A, Cappelli A, Donadini MP, Squizzato A. JAK inhibitors and psoriatic

- ic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2021 Oct; 20 (10): 102902.
28. Winthrop KL, Cohen SB. Oral surveillance and JAK inhibitor safety: the theory of relativity. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 May; 18 (5): 301-304.
 29. Radner H, Lesperance T, Accortt NA, Solomon DH. Incidence and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors Among Patients With Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, or Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res*. 2017 Oct; 69 (10): 1510-1518.
 30. Duan X, Liu J, Mu Y, Liu T, Chen Y, Yu R, et al. A systematic review and meta-analysis of the association between psoriasis and hypertension with adjustment for covariates. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Feb; 99 (9): e19303.
 31. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Roger VL, Fitz-Gibbon PD, Therneau TM, 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 Mar; 70 (3): 482-487.
 32. Jafri K, Bartels CM, Shin D, Gelfand JM, Ogdie A. Incidence and Management of Cardiovascular Risk Factors in Psoriatic Arthritis and Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study. *Arthritis Care Res*. 2017 Jan; 69 (1): 51-57.
 33. Kibari A, Cohen AD, Gazitt T, Bitterman H, Lavi I, Feldhamer I, et al. Cardiac and cardiovascular morbidities in patients with psoriatic arthritis: a population-based case control study. *Clin Rheumatol*. 2019 Aug; 38 (8): 2069-2075.
 34. Mok CC, Ko GT, Ho LY, Yu KL, Chan PT, To CH. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Care Res Hoboken*. 2011 Feb; 63 (2): 195-202.
 35. Han C, Robinson DWJ, 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 Nov; 33 (11): 2167-2172.
 36. Ernste FC, Sánchez-Menéndez M, Wilton KM, Crowson CS, Matteson EL, Maradit Kremers H. Cardiovascular risk profile at the onset of psoriatic arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res*. 2015 Jul; 67 (7): 1015-1021.
 37. Egeberg A, Sørensen JA, Gislason GH, Knop FK, Skov L. Incidence and Prognosis of Psoriasis and Psoriatic Arthritis in Patients Undergoing Bariatric Surgery. *JAMA Surg*. 2017 Apr 1; 152 (4): 344-349.
 38. Maglio C, Peltonen M, Rudin A, Carlsson LMS. Bariatric Surgery and the Incidence of Psoriasis and Psoriatic Arthritis in the Swedish Obese Subjects Study. *Obes Silver Spring Md*. 2017 Dec; 25 (12): 2068-2073.
 39. Dubreuil M, Rho YH, Man A, Zhu Y, Zhang Y, Love TJ, et al. Diabetes incidence in psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a UK population-based cohort study. *Rheumatol Oxf Engl*. 2014 Feb; 53 (2): 346-352.
 40. Eder L, Chandran V, Cook R, Gladman DD. The Risk of Developing Diabetes Mellitus in Patients with Psoriatic Arthritis: A Cohort Study. *J Rheumatol*. 2017 Mar; 44 (3): 286-291.
 41. Dreier J, Freud T, Cohen AD. Psoriatic arthritis and diabetes: a population-based cross-sectional study. *Dermatol Res Pract*. 2013; 2013: 580404.
 42. Coto-Segura P, Eiris-Salvado N, González-Lara L, Queiro-Silva R, Martínez-Cambor P, Maldonado-Seral C, et al. Psoriasis, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2013 Oct; 169 (4): 783-793.
 43. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008 Feb 12; 117 (6): 743-753.
 44. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003 Jun; 24 (11): 987-1003.
 45. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan; 76 (1): 17-28.
 46. Drosos GC, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jun; 81 (6): 768-779.
 47. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7; 42 (34): 3227-3337.
 48. Hippisley-Cox J. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study *BMJ* 2017; 357: j2099.
 49. Salaffi F, Carotti M, Di Carlo M, Tardella M, et al. The Expanded Risk Score in Rheumatoid Arthritis (ERS-RA): performance of a disease-specific calculator in comparison with the traditional prediction scores in the assessment of the 10-year risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly* 2018 Aug 22; 148: w14656.
 50. Alunno A, Carubbi F, Martini C, Moronti V, Santilli J, Schoones JW, Mariani FM, Di Ruscio E, Altieri P, Ferri C. A systematic literature review of randomised controlled trials evaluating colchicine for cardiovascular prevention: There is an elephant in the room. *Eur J Intern Med*. 2024 Jul; 125: 44-50.