

Romatoid Artrit Hastalarında Eklem Deformitelerinin Varlığı Kardiyovasküler Hastalıklar İçin Öncül Gösterge Midir?

IS PRESENCE OF JOINT DEFORMITIES OF RHEUMATOID ARTHRITIS A PREDICTOR FOR CARDIOVASCULAR DISEASES?

Dr. Nehir SAMANCI,^a Dr. Sibel ÇUBUKÇU,^b Dr. Nilüfer BALCI,^a Dr. Mehmet ARMAN^a

^aFTR AD, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANTALYA

Özet

Amaç: Romatoid Artrit'te (RA) önemli bir mortalite nedeni olan kardiyovasküler hastalık (KVH) ile ilişkili risk faktörleri henüz netlik kazanmamıştır. Bu araştırma, RA hastalarında KVH ile ilişkili klinik ve laboratuvar parametreleri araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya alınan 188 RA'li hastanın retrospektif olarak dosyaları araştırıldı. KVH sonuç ölçümü olarak miyokard infarktüsü ve inme alındı. KVH olan ve olmayan hastalar demografik ve sosyo-ekonomik veriler, klasik KVH risk faktörleri, baz tedavi ajanları, kortikosteroid kullanımı ve RA'e özel değişkenler açısından karşılaştırıldı. Ayrıca karşılaştırmada hemogram, akut faz proteinleri ve romatoid faktör testleri kullanıldı.

Bulgular: Tüm hastaların % 21.6'sının KVH nedeniyle takip edildikleri belirlendi. KVH olan ve olmayan hastalar klinik ve laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırıldığında ileri yaş, hipertansiyon ve böbrek hastalığı varlığı, kortikosteroid kullanımı ve eklem deformitesi varlığı KVH olan grupta anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Anlamlı bulunan bu değişkenler regresyon analiziyle değerlendirildiğinde ise sadece eklem deformitesi varlığı bağımsız değişken olarak kaldı (p<0.05).

Sonuç: Bulgularımız remisyon ve relapslarla seyreden RA hastalarında KVH riskinin belirlenmesinde klinik ve laboratuvar olarak tek bir kesitsel ölçümün değerlendirmeye alınmasının yeterli olmadığını, KVH gelişimi açısından kronik inflamasyonun bir göstergesi olan eklem deformitelerinin diğer klasik risk faktörlerinden daha değerli olabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, kardiyovasküler hastalık, eklem deformitesi

Türkiye Klinikleri J PM&R 2004, 4:100-105

Abstract

Objective: Until now the results of the studies about the risk of cardiovascular disease (CVD), an important cause of mortality in rheumatoid arthritis (RA), have not been enclosed. This study was performed to evaluate the clinical and laboratory parameters related to CVD in RA patients.

Material and Methods: The medical records of 188 RA patients included were evaluated retrospectively. The end points for CVD were myocardial infarct and stroke. Patients either suffer from or don't have CVD were compared by demographic, socioeconomic variables, traditional CVD risk factors, by baseline therapy agents, use of corticosteroid drugs, and RA-specific variables. Haemogram, acute-phase reaction proteins and rheumatoid factor tests were also used for comparison.

Results: It is determined that 21.3% of the patients were in CVD follow-up. When compared by clinical and laboratory parameters of patients with or without CVD; advanced age, presence of hypertension and renal diseases, use of corticosteroid drugs and presence of joint deformity were significantly higher in CVD patients. When those significant variables were assessed by regression analysis, only joint deformity was left aside as independent variable.

Conclusion: Our results showed that in remitting and relapsing RA patients, evaluation of only one cross measurement by clinical and laboratory procedures are not sufficient for the determination of CVD risk, and presence of joint deformities, an indicator of chronic inflammation, may be helpfull in prediction of CVD.

Key Words: Rheumatoid arthritis, cardiovascular disease, joint deformity

Geliş Tarihi/Received: 23.07.2004

Kabul Tarihi/Accepted: 21.09.2004

Bu araştırma 9-12 Haziran 2004 tarihinde Berlin'de düzenlenen 'EULAR 2004' kongresinde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Nehir SAMANCI
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
FTR AD, 07070, ANTALYA
nehirsamanci@akdeniz.edu.tr

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

Eklem tutulumları nedeniyle fonksiyonel bağımsızlıkları ve yaşam kaliteleri azalan Romatoid Artrit (RA) hastalarında mortalite nedenlerinin genellikle ekstraartiküler sorunlara bağlı olduğu ve en sık mortalite nedeninin kardiyovasküler hastalıklardan (KVH) kaynaklandığı bildirilmektedir.¹⁻⁴ İnfeksiyonlar, renal, respiratuvar ve gastrointestinal hastalıklar, ve immün sistem kay-

naklı neoplasmlar RA'li hastalardaki diğer mortalite nedenleri arasında sayılabilir.^{3,5}

RA hastalarında KVH morbidite ve mortalitesinin neden artmış olduğu henüz netlik kazanmamıştır. Sigara kullanımı, hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite, diyabet, ileri yaş, ve aile öyküsü gibi klasik risk faktörlerinin araştırıldığı çalışma sonuçları çelişkili olup, tek başlarına RA'li hastalardaki artmış KVH morbidite ve mortalitesini açıklamada yetersiz görünmektedir.⁶⁻⁹ Artmış aterosklerotik prevalansın nedeni RA tedavisinde kullanılan bazı baz tedavi ajanları ya da kortikosteroidler olabilir mi? sorusunun yanıtı da çelişkilidir.¹⁰⁻¹² İnflamasyon ve aterosklerotik süreçte yer alan bazı mediyatörlerin benzer olduğunun gösterilmesi, konuyu bu temelde araştıran çalışmaların ağırlık kazanmasına neden olmuştur.¹³⁻¹⁶ Dolayısıyla son yıllarda yapılan araştırmalar RA'li hastaların hastalık şiddetini ve inflamasyonu yansıtan bir takım klinik ve laboratuvar parametrelerle, mortalite ve KVH'lar arasındaki ilişki üzerinde yoğunlaşsa da, henüz net bir sonuca ulaşamamıştır.^{7-9,17-19}

Bu çalışma, RA hastalarında KVH ile ilişkili klinik ve laboratuvar parametreleri araştırmak amacıyla yapılmıştır. KVH'lara özel klasik risk faktörleri ile birlikte, RA ile ilişkili klinik ve laboratuvar özellikler, ve ayrıca RA tedavisinde kullanılan tedavi ajanlarının KVH'lar ile ilişkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Kliniğimizde 1987 ACR kriterlerine²⁰ göre RA tanısı konarak takip edilen 188 hastanın retrospektif olarak dosyaları incelendi. KVH sonuç ölçümü olarak miyokard infarktüsü (MI) ve inne alındı. Tüm hastaların demografik ve sosyoekonomik verileri, alışkanlıkları, hastalık süresi, ve hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, böbrek hastalıkları, aile öyküsü gibi KVH risk faktörleri, baz tedavi ajanları ve kortikosteroid kullanımı, şiş eklem sayıları, eklem deformitesi ve romatoid nodül varlığı kaydedildi. Eklem şişliği tüm periferik eklemlerde değerlendirildi. Hastalar hiç şiş eklem yok, 1 şiş eklem, ve ≥ 2 olmak üzere 3 grupta sınıflandırıldı. Ayrıca hastaların araştırma-

nın yapıldığı tarihe kadar ölçülen hemogram, akut faz reaktanları ve romatoid faktör (RF) değerleri kaydedildi.

Antihipertansif ilaç kullananlar ile sistolik kan basıncı 140 mm Hg'dan, diastolik kan basıncı 90 mm Hg'dan veya her ikisi birden en az 2 kez yüksek bulunanlar hipertansif olarak kabul edildi. Antidiyabetik ilaç kullananlar ile açlık kan şekeri 110 mg/dl'den yüksek bulunanlar diabetes mellitus olarak değerlendirildi. Herhangi bir zamanda ölçülen serum kolesterol düzeyi 240 mg/dl'den yüksek olanlar ise hiperkolesterolemik olarak kabul edildi. İdrar protein / kreatinin oranı 1 veya üzerinde ise nefropati olarak değerlendirildi. Hastaların eğitim durumları ise 2 grupta incelendi: 1) Hiç eğitim almamış olanlar 2) İlkokul diploması olanlar ve üstü.

Tüm istatistiksel değerlendirmelerde SPSS 11.0 paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin analizinde Student T Testi, kategorik değişkenlerin analizinde ise Ki Kare Testleri kullanıldı. Bu, tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunanlar bağımsız faktörler multivariate lojistik regresyon analizine tabi tutuldu. Anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edildi.

Bulgular

Yaş ortalaması 51.51 ± 12.93 yıl ve ortalama hastalık süresi 9.62 ± 9.34 yıl olan hastaların %21.3'ünün (28'i MI, 12'si inne olmak üzere toplam 40 hasta) KVH nedeniyle takip edildikleri belirlendi. Tüm hastaların %13.8'i (25 hasta) erkekti ve KVH varlığı açısından cinsiyetler arasında farklılık yoktu. KVH'lığı olan ve olmayan hastalar RA hastalık süreleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık tespit edilmedi (sırasıyla 9.86 ± 10.71 yıl ve 9.61 ± 9.05 yıl). Gruplar klinik özellikler açısından karşılaştırıldığında ise yaş, kortikosteroid kullanımı, hipertansiyon, nefropati ve eklem deformitesi varlığı KVH olan grupta anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Diğer klinik özellikler açısından ise gruplar arasında farklılık saptanmadı (Tablo 1).

KVH'lığı olan hastaların %72.5'inde (29 hasta), KVH olmayan hastaların ise %66.2'sinde (98 hasta) RF pozitifliği. Yapılan analizlerde gerek RF

Tablo 1. Hastaların sosyo-demografik ve klinik özellikleri

	KVH (-) n (%)	KVH (+) n (%)	Total n (%)
Hasta	148 (78.7)	40 (21.3)	188
Cinsiyet			
Kadın	130 (80)	33 (20)	163
Erkek	18 (72)	7 (28)	25
Yaş (yıl) [†]	50.06 ± 12.37	54.23 ± 11.14	51.51 ± 12.93
Eğitim durumu			
Eğitimsiz	43 (76.8)	13 (23,2)	56
Eğitilmiş	105 (79,5)	27 (20,5)	132
Sigara kullanımı	18 (75)	6 (25)	24
Soygeçmişte KVH varlığı	14 (82,4)	3 (17,6)	17
Hastalık süresi (yıl)	9.61 ± 9.05	9.86 ± 10.71	9.62 ± 9.34
Romatooid nodül varlığı	21 (75)	7(25)	28
Şiş eklem sayısı			
0	45 (80,4)	11 (19,6)	56
1	30 (75)	10 (25)	40
≥2	73 (79.3)	19 (20,7)	92
Eklem deformitesi varlığı [†]	27 (51.9)	25 (48,1)	52
Baz tedavi ajanları			
Klorokin	76 (77,6)	22 (22,4)	98
Metotraksat	45 (78,9)	12 (21,1)	57
Sülfosalazin	39 (78)	11 (22)	50
Altın	13 (72)	5 (28)	18
Kortikosteroid kullanımı [†]	72 (69,2)	32 (30,8)	104
Eşlik eden hastalıklar			
Hipertansiyon [†]	46 (69,7)	20 (30,3)	66
Hiperkolesterolemi	29 (78,4)	8 (21,6)	37
Diyabetes mellitus	27 (79,4)	7 (20,6)	34
Nefropati [†]	8 (53)	7 (47)	15

[†]P < 0.05 (KVH=Kardivasküler hastalık)

pozitifliği gerekse de RF titreleri arasında gruplar arasında farklılık saptanmadı. KVH olan grupta ESH, CRP ve lökosit sayısı KVH'lığı olmayan gruptan yüksek olmakla birlikte farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi (Tablo 2).

Univariyet analizlerde anlamlı bulunan faktörler regresyon analiziyle değerlendirildiğinde, KVH'lar açısından sadece eklem deformitesi varlığı anlamlı bağımsız değişken olarak saptandı (OR, 3.08; %95 Güvenlik Aralığı, 2.21 ile 4.43) (Tablo 3).

Tartışma

RA, remisyon ve relapslarla ve ayrıca kronik poliartiküler eklem tutulumuyla karakterize sistemik, inflamatuvar romatizmal hastalıktır. Yaşın zamanda yapılan araştırmalarda inflamasyon

Tablo 2. Hastaların laboratuvar parametreler açısından karşılaştırılması

	KVH (-)	KVH (+)
RF pozitifliği	98 (%77.2)	29 (%22.8)
RF titresi	85.65 ± 118.2	104.03 ± 245.61
ESH (mm/h)	50.74 ± 33.06	51.25 ± 31.14
CRP (mg/dl)	2.68 ± 2.40	3.55 ± 3.07
WBC (mm ³)	8055.10 ± 2201.27	8899.14 ± 2612.37

[†]P < 0.05

(KVH=Kardivasküler hastalık, RF=Romatooid Faktör, ESH=Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP= C Reaktif Protein, WBC= White Blood Cell)

ile ateroskleroz patogenezindeki benzerlik, RA hastalarındaki artmış KVH morbidite ve

Tablo 3. KVH'la ilişkili bağımsız değişkenlerin regresyon analizi sonuçları

	OR*	%95 GA**
Yaş	1.39	0.97-1.72
Eklem deformitesi varlığı†	3.08	2.21-4.43
Kortikosteroid kullanımı	1.24	0.84-1.37
Hipertansiyon	1.33	0.99-1.65
Nefropati	0.91	0.68-1.42

†P < 0.05

* (OR; Odds Ratio)

**(GA; Güvenlik Aralığı)

mortalitesinde inflamatuvar ve immünolojik mekanizmaların önemli olduğunu düşündürmektedir. RA patogenezinde kritik bir rolü olduğu uzun süredir bilinen T hücrelerindeki anormalliğin, akut koroner arter hastalığında ve aterosklerotik plakta ki instabilitede önemli bir rol oynadığı geçtiğimiz yıllarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^{14,22} RA'li hastalarda yüksek bulunan bir takım stokinlerin ve C-reaktif protein (CRP) gibi inflamasyon göstergelerin iskemik yaralanmaların öncesinde ve iskemi esnasında yükselmiş olduğu belirlenmiştir.^{23,24} Bunlara ek olarak inflamasyonun, vasküler hastalıkların patogenezindeki yeri histolojik çalışmalarla da desteklenmiştir.^{15,16}

Son yıllarda yapılan çalışmalarda artritis ile seyreden hastalıklarda ve inflamatuvar parametrelerin yükseldiği durumlarda, genel popülasyona kıyasla mortalitenin daha yüksek olduğu ve artmış olan mortalitenin büyük bir kısmının ise KVH'lardan kaynaklandığı bildirilmektedir.^{17,25,26} RA'li hastalarda da CRP, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve RF gibi rutin hasta takibinde sık kullanılan laboratuvar testleriyle, KVH morbidite ve mortalite arasında ilişki olduğunu bildiren ve genellikle de kesitsel özellik taşıyan araştırmalar vardır.^{7,17-19,27,28} Ancak RA'li hastalarda hastalığın klinik seyri ve şiddeti ile mortalite veya KVH'lar arasındaki ilişki çok sınırlı sayıda çalışmada araştırılmıştır.^{9,29,30} RA'de inflamasyonun kaynağı sinoviyal doku olmakla birlikte, inflamatuvar mediatörler sistemik sirkülasyona geçerek endotel hücreleriyle kolaylıkla etkileşim içerisine girmektedir. Jacobsson ve ark. RA'li hastalarda KVH mortalitesini araştırdık-

ları toplum tabanlı, prospektif çalışmada eklem şişliği varlığının diğer bilinen ve klasik KVH risk faktörlerinden bağımsız olarak KVH mortalitesi için prediktör değer taşıdığını tespit etmişler.⁹ Ayrıca şiş eklem sayısı ile mortalite hızı arasında da anlamlı ilişki olduğunu bildirmişler. Bulgularını, KVH ile ilişkili ölümlerde inflamatuvar ve/veya immünolojik mekanizmaların önemli bir yeri olabileceği şeklinde yorumlamışlardır.

KVH sonuç ölçümü olarak inme ve MI'yı alarak yapmış olduğumuz bu retrospektif çalışmada, RA'li hastalarda kümülatif hastalık şiddetini yansıtan ve irreversble bir gösterge olan eklem deformitesi varlığının KVH'lar açısından anlamlı bağımsız faktör olduğunu belirledik. Bununla birlikte araştırmada kullandığımız gerek inflamasyonla ilişkili laboratuvar testleriyle gerekse de eklem şişliği ile KVH'lar arasında anlamlı ilişki bulamadık. Çünkü eklem şişliği, diğer laboratuvar testleri gibi hastalığın heterojen seyriyle ilişkili, değişken bir klinik parametredir. Literatürde de RA gibi seyri değişkenlik gösteren inflamatuvar hastalıklarda inflamasyonla ilişkili reversibile tek bir parametrenin veya kesitsel değerlendirmelerin prognostik açıdan yanıltıcı olabileceğini, radyolojik değerlendirme gibi kümülatif inflamatuvar yükün irreversble göstergelerinin kullanılmasının veya seri ölçümlerin yapılmasının RA hastalarının genel prognozunun ve KVH morbidite ve mortalitesinin tayininde daha faydalı olacağını bildiren yayınlar mevcuttur.³¹⁻³³ Bununla birlikte sonuçlarımız RA'teki KVH morbiditesinde inflamatuvar ve/veya immünolojik mekanizmaların önemli bir yeri olabileceği yolundaki hipotezleri güçlü bir şekilde desteklemektedir. Çünkü biz hastalık süresiyle değil, RA'e özel, hastalığın ve inflamatuvar sürecin kalıcı şiddetini, ve uygulanan tedavilerin etkinliğini yansıtan eklem deformiteleri varlığıyla KVH arasında anlamlı ilişki olduğunu bulduk. Literatürde RA'li hastalarda eklem deformitesi varlığı veya radyolojik eklem skoru ile KVH riski arasında ilişkiyi araştıran ya da bu yönde bir sonuç bildiren araştırmaya rastlamadık. Bu haliyle bulgularımızın RA ile KVH arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalara yol gösterici olabileceği, ve ayrıca hastalığın erken veya geç dönemin-

de eklem deformitesi gelişiminin KVH açısından çok pratik bir uyarıcı olabileceği düşüncesindeyiz.

Ancak çalışmamızın bir takım kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlardan en önemlisi araştırmamızın metodolojisidir. Çünkü araştırmamız retrospektif niteliktedir. Ayrıca çalışma dizaynı nedeniyle hastalarımızda KVH açısından önemli bir risk faktörü olan fonksiyonel durumları hakkında objektif bilgilere ulaşamadık. Yine hastalarımızın çoğunda vücut kitle indeksi ölçümlerine ulaşamadığımız için değerlendirmeye almadık.

Sonuç olarak bulgularımız remisyon ve relapslarla seyreden RA hastalarında KVH riskinin belirlenmesinde, klinik ve laboratuvar olarak değişken tek bir ölçümün değerlendirmeye alınmasının yeterli olmadığını, KVH gelişimi açısından eklem deformitesi gibi kronik inflamasyonun şiddetinin irreversible göstergelerinin, diğer klasik ve bilinen risk faktörlerinden faktörlerinden daha değerli olabileceğine işaret etmektedir. Dolayısıyla RA hastalarında hastalık şiddetinin kontrolü, KVH morbiditesini azaltarak hastaların yaşam süresini ve kalitesini artırabilir. Bununla birlikte RA hastalarında KVH gelişimi açısından bulduğumuz bu pratik klinik göstergenin, prospektif nitelikteki toplum tabanlı araştırmalarla desteklenmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 36-40
2. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et. al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-7.
3. Kroot EJ, van Gestel AM, Swinkels HL, Albers MM, van de Putte LB, van Riel PL. Chronic comorbidity in patients with early rheumatoid arthritis: a descriptive study. *J Rheumatol* 2001;28:1511-7.
4. Jacobsson LT, Knowler WC, Pillemer S, Hanson RL, Pettitt DJ, Nelson RG, et. al. Rheumatoid arthritis and mortality. A longitudinal study in Pima Indians. *Arthritis Rheum* 1993; 36:1045-53
5. Turesson C, Jacobsson L, Bergstrom U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 7:668-74.
6. 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.
7. del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, O'Leary DH, Escalante A. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum* 2003;48:1833-40.
8. Cisternas M, Gutierrez MA, Klaassen J, Acosta AM, Jacobelli S. Cardiovascular risk factors in Chilean patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:1619-22.
9. Jacobsson LT, Turesson C, Hanson RL, Pillemer S, Sievers ML, Pettitt DJ, et. al. Joint swelling as a predictor of death from cardiovascular disease in a population study of Pima Indians. *Arthritis Rheum* 2001;44:1170-6.
10. Nashel DJ. Is atherosclerosis a complication of long-term corticosteroid treatment? *Am J Med* 1986; 80: 925-9
11. Nurmohamed MT, van Halm VP, Dijkmans BA. Cardiovascular risk profile of antirheumatic agents in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Drugs* 2002;62:1599-609.
12. Haagsma CJ, Blom HJ, van Riel PL, van't Hof MA, Giesendorf BA, van Oppenraaij-Emmerzaal D, et. al. Influence of sulphasalazine, methotrexate, and the combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999;58:79-84.
13. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
14. Nakajima T, Schulte S, Warrington KJ, Kopecky SL, Frye RL, Goronzy JJ, et. al. T-cell-mediated lysis of endothelial cells in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105:570-5
15. Munro JM, Cotran RS. The pathogenesis of atherosclerosis: atherogenesis and inflammation. *Lab Invest* 1988;58:249-61.
16. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK, van der Wal AC, Becker AE, et. al. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994;89:36-44.
17. Heliövaara M, Aho K, Knekt P, Aromaa A, Maatela J, Reunanen A. Rheumatoid factor, chronic arthritis and mortality. *Ann Rheum Dis* 1995;54:811-4.
18. 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.
19. Wong M, Toh L, Wilson A, Rowley K, Karschimkus C, Prior D, et. al. Reduced arterial elasticity in rheumatoid arthritis and the relationship to vascular disease risk factors and inflammation. *Arthritis Rheum* 2003;48:81-9.
20. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
21. Erikson E, Goldthorpe JH. *The Constant Flux*. Oxford, England, Clarendon Press; 1992.
22. Liuzzo G, Goronzy JJ, Yang H, Kopecky SL, Holmes DR, Frye RL, et. al. Monoclonal T-cell proliferation and instability in acute coronary syndromes. *Circulation* 2000;101: 2883-8.

23. Biasucci LM, Liuzzo G, Colizzi C, Rizzello V. Clinical use of C-reactive protein for the prognostic stratification of patients with ischemic heart disease. *Ital Heart J* 2001;2:164-71.
24. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Ginnetti F, et. al. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation* 1999;99:2079-84.
25. Monson RR, Hall AP. Mortality among arthritics. *J Chronic Dis* 1976;29:459-67.
26. 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.
27. Hurt-Camejo E, Paredes S, Masana L, Camejo G, Sartipy P, Rosengren B, et. al. Elevated levels of small, low-density lipoprotein with high affinity for arterial matrix components in patients with rheumatoid arthritis: possible contribution of phospholipase A2 to this atherogenic profile. *Arthritis Rheum* 2001;44:2761-7.
28. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Silman AJ, Symmons DP. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:2010-9.
29. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et. al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:481-94.
30. Pincus T, Brooks RH, Callahan LF. Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. *Ann Intern Med* 1994;120:26-34.
31. Chehata JC, Hassell AB, Clarke SA, Matthey DL, Jones MA, Jones PW, et. al. Mortality in rheumatoid arthritis: relationship to single and composite measures of disease activity. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:447-52.
32. Hassell AB, Davis MJ, Fowler PD, Clarke S, Fisher J, Shadforth MF, et. al. The relationship between serial measures of disease activity and outcome in rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1993;86:601-7.
33. 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* 2000;27:2282-3.