

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

KARDIOVASKULARNE BOLESTI I REUMATOIDNI ARTRITIS CARDIOVASCULAR DISEASES AND RHEUMATOID ARTHRITIS

Jadranka Morović-Vergles

*Rad je nastao iz projekta JMV "Patogeneza sustavnih poremećaja u reumatoidnom artritisu"
br. 198-1081874-0183 odobrenom od MZOS RH*

Sažetak

Morbiditet i mortalitet bolesnika od reumatoidnog artritisa (RA) je veći nego u općoj populaciji. RA je udružen s povećanim rizikom od kardiovaskularnih (KV) bolesti. Sve srčane strukture mogu biti zahvaćene tijekom trajanja RA. Reumatoidni artritis, zasebno, je rizični čimbenik za kardiovaskularne bolesti jednako kao hipertenzija, dislipidemija, šećerna bolest i drugo. Usprkos saznanju o

povećanom riziku za kardiovaskularne bolesti u bolesnika od RA i dalje je nedostatna pozornost posvećena pronalaženju i liječenju kardiovaskularnih komorbidnih stanja. Rano utvrđivanje KV rizičnih čimbenika te njihovo adekvatno zbrinjavanje i praćenje od izuzetne je važnosti u smanjenju KV bolesti. Također, i u cilju smanjenja KV rizika, neophodno je adekvatno liječenje artritisa.

Ključne riječi

reumatoidni artritis, kardiovaskularni rizični čimbenici, ateroskleroza, endotelna funkcija, srce

Summary

Morbidity and mortality rates are higher in rheumatoid arthritis (RA) patients than in the general population. RA is associated with an increased risk of cardiovascular disease. All of the cardiac structures can be affected during the course of RA. Rheumatoid arthritis, per se, is a cardiovascular (CV) risk factor as arterial hypertension, dyslipidemia and diabetes etc. Al-

though the increased CV risk is acknowledged, limited attention is paid to detecting and managing CV comorbid conditions. Early identification, adequate CV risk management and ongoing monitoring of risk factors are mandatory to reduce the CV risk. Also, adequate control of arthritis disease activity is necessary to lower CV risk.

Keywords

rheumatoid arthritis, cardiovascular risk factor, atherosclerosis, endothelial dysfunction, heart

Povezanost između artritisa i bolesti srca prepoznata je prije mnogo godina. Neovisno jedan o drugome, David Pitcairn 1788. godine u studentskom predavanju skreće pozornost na čestu pojavu bolesti srca u reumatskih bolesnika, a godinu dana kasnije na sastanku liječničkog društva Edward Jenner izvještava o zahvaćenosti srca nakon akutne reumatske bolesti (1). Pisani trag o Pitcairnovom originalnom zapažanju potječe od njegovog prijatelja Mathew Bailliea u drugom izdanju djela *Morbid Anatomy* iz 1797. godine. Godine 1812.

William Wells prvi objavljuje klasični rad pod nazivom "Reumatizam srca" u kojem ističe udruženost artritisa i bolesti srca uz detaljne prikaze bolesnika (1).

Krajem 19. stoljeća razlučuje se akutni od kroničnog reumatizma, a početkom 20. stoljeća jasno se razaznaje da srce može biti zahvaćeno u obje bolesti i reumatskoj vrućici i reumatoidnom artritisu (1,2). Prvih godina 20. stoljeća za reumatsku vrućicu, tada najčešći oblik upalnog artritisa, nastaje i danas poznata izreka "da zglobove lizne, a srce ugrizne", dok se za reumatoidni artritis,

prof.dr.sc. Jadranka Morović-Vergles

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti

Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

e-mail: jmorovic@kdb.hr

posebice u posljednjih dvadesetak godina, uočava da su kardiovaskularne i druge bolesti koje su posljedica ateroskleroze odgovorne za skraćenje životnog vijeka bolesnika, premda je upala i destrukcija zglobova odgovorna za invalidnost i smanjenu kvalitetu života.

Očekivano trajanje života bolesnika od RA kraće je za oko 3 do 18 godina (3). Epidemiološke studije jasno ukazuju da su morbiditet i mortalitet bolesnika od RA povećani u odnosu na opću populaciju (3,4). Danas su kardiovaskularne bolesti jedan od vodećih izvan-zglobnih uzroka morbiditeta i mortaliteta bolesnika od RA (4). RA je udružen s povećanim kardiovaskularnim mortalitetom zbog povećane prevalencije komorbiditeta, primjerice infarkta miokarda, srčane dekompenzacije i moždanog udara. Relativni rizik (RR) za infarkt miokarda u žena koje boluju od RA u usporedbi s onima bez RA je oko 2,0 (4). Brojne studije upućuju da je bolest koronarnih arterija jedan od najčešćih uzroka smrti bolesnika od RA, a javlja se u mlađoj životnoj dobi u odnosu na opću populaciju (4). Prevalencija "tihog" infarkta miokarda i nagle smrti također je veća nego u općoj populaciji (4,5).

Tradicionalni kardiovaskularni rizični čimbenici, uključujući muški spol, nasljeđe, dob, dislipidemiju, arterijsku hipertenziju, šećernu bolest, pretilost, pušenje, nisu dostatni za objašnjenje učestalosti kardiovaskularnih bolesti u RA (6-8). Poznato je da je u bolesnika od RA ubrzan nastanak ateroskleroze. Nastanak ateroskleroze, koja se često razvija subklinički tijekom duljeg vremenskog razdoblja, povezan je s brojnim čimbenicima rizika uključujući i genetske, kao i životne navike. Prevladava mišljenje da je ubrzana ateroskleroza u RA posljedica kronične upale niskog intenziteta i oksidativnog stresa (9). Proces ateroskleroze započinje aktivacijom endotelnih stanica (9,10). Citokini oslobođeni primarnim upalnim procesom sinovije sustavnim djelovanjem neposredno aktiviraju/oštećuju endotelne stanice i pokreću proces aterogeneze u kojem se iz aktiviranih endotelnih stanica i makrofaga oslobađaju dodatne količine citokina i upalnih medijatora. Interleukin-6 (IL-6) u jetri pobuđuje sintezu bjelančevina akutne faze uključujući i C reaktivni protein (CRP) (11). CRP uz proupalne citokine aktivira/oštećuje endotelne stanice s brojnim učincima koje posreduje aktivirani NF- κ B sustav. Primjerice, aktivirani NF- κ B sustav potiskuje stvaranje dušičnog II oksida (NO), inducira sintezu proupalnih citokina (TNF- α , IL-1, IL-6 i drugih), endotelina 1, adhezijskih molekula, tkivnog čimbenika koagulacije, inhibitora plazminogen aktivatora 1 te inhibira preživljenje i diferencijaciju endotelnih progenitornih stanica koštane srži. Sve to rezultira stvaranjem aterosklerotskih plakova u kojima oštećene endotelne stanice i same stvaraju CRP. Poznato je da je i u općoj populaciji CRP nezavisni, nepovoljni prediktivni čimbenik za razvoj ate-

roskleroze i njenih komplikacija (10,11). Slobodni radikali kisika koji nastaju u upali posreduju pri aktivaciji/oštećenju endotela. Stvaranjem oksidacijskih proizvoda, prvenstveno oksid-LDL ali i drugih patobiokemijskih reaktanata, bitno doprinose oštećenju endotela i aterogenezi. S obzirom, da su u bolesnika s RA ustanovljeni pokazatelji oksidativnog stresa, pretpostavlja se da oksidativni stres sudjeluje u patogenezi tkivnih oštećenja u RA (9,10,12). U RA se javlja i insulinska rezistencija (13), vjerojatno kao posljedica povećane razine citokina (TNF- α , IL-2) i CRP, koja može sudjelovati u nastanku dislipidemije, endotelne disfunkcije i možebitnog prikrivenog metaboličkog sindroma.

Početno oštećenje endotela u RA uzrokuje endotelnu disfunkciju koja se očituje smanjenim ili paradoksnim odgovorom na vazodilatacijske podražaje (14). Endotelna disfunkcija može se utvrditi ultrazvučnim određenjem vazodilatacije posredovane protokom krvi - flow mediated vasodilatation (FMV) odnosno razinom asimetričnog dimetilarginina (ADMA) u plazmi (15). Brojni radovi objavljeni posljednjih godina upućuju da je razina ADMA u plazmi dobar marker endotelne disfunkcije (15). Nadalje, zadebljanje intime-medije karotidnih arterija (mjerjenje debljine je neinvazivno - ultrazvukom) smatra se ranim kliničkim markerom ateroskleroze, a transtorakalno ehokardiografsko određivanje koronarne rezerve uz primjenu adenzina ili dipiridamola visoko osjetljivim (>90%) markerom bolesti koronarnih žila (15). Stoga, Turiel i suradnici navode da je izuzetno važno u snižavanju rizika od kardiovaskularnih bolesti vršiti probir bolesnika od RA (koji nemaju simptoma i znakova kardiovaskularnih bolesti) na endotelnu disfunkciju i/ili oštećenje koronarne mikrocirkulacije te predlažu redovite neinvazivne UZV preglede, određivanje razine ADMA u plazmi i transtorakalno UZV određivanje koronarne rezerve kao rane markere funkcijskog kardiovaskularnog oštećenja (16). S obzirom da upala pospješuje razvoj ateroskleroze važno je u upalnim reumatskim bolestima smanjiti /potisnuti/ sistemsku upalu jer to može voditi poboljšanju kardiovaskularne prognoze. Čini se da je smirivanje upalnog procesa u RA primjenom bioloških lijekova (prvenstveno, anti TNF α lijekova) i/ili učinkovitih temeljnih lijekova povezana s usporednim smanjenjem rizika od kardiovaskularnih oštećenja.

Hipertenzija je kvantitativno najvažniji rizični čimbenik za kardiovaskularnu bolest, češći od pušenja, dislipidemije ili šećerne bolesti (17). Poznato je da hipertenzija povećava rizik od koronarne i cerebrovaskularne bolesti u općoj populaciji. Rizik za kardiovaskularne bolesti u općoj populaciji povećava se usporedo s povišenjem sistoličkog ili dijastoličkog krvnog tlaka, oko dvostruko za svakih 20/10 mmHg povišenja krvnog tlaka koji se javlja unutar raspona od 115-185/75-115 mm

Hg (18). U RA kronična, sistemska upala može voditi k povećanju krutosti stijenke krvnih žila (arterija), jednog od fizikalnih uzroka povišenog sistoličkog tlaka, što pruža potencijalnu vezu između upale i hipertenzije u ovoj bolesti. Dakle, smatra se da sistemska upala u RA vodi k oštećenju mikrocirkulacijske reaktivnosti, endotelnoj disfunkciji, povećanoj krutosti arterijskih stijenki i tako povećanju krvnog tlaka tj. hipertenziji. Lijekovi koji se često primjenjuju u bolesnika od RA (NSAR, koksibi, glukokortikoidi i neki temeljni lijekovi kao, primjerice leflunomid i ciklosporin) mogu, također, uzrokovati manja ili veća povišenja krvnog tlaka. Panopulus i suradnici (19) utvrdili su visoku prevalenciju (70%) arterijske hipertenzije u RA bolesnika, a značajan broj hipertenzivnih RA bolesnika u ovoj kohorti (35% muškaraca i 41% žena) nije bio dijagnosticiran te zbog toga niti liječen. Uprkos visokoj prevalenciji hipertenzije i važnosti njenih komplikacije, kontrola hipertenzije tj. liječenje daleko je od adekvatnog kako u općoj tako i u populaciji bolesnika od RA. Spoznaja da je optimalna antihipertenzivna terapija udružena sa smanjenjem pojave moždanog udara (40%), infarkta miokarda (20%) i srčanog zatajivanja (>50%) u općoj populaciji upućuje na važnost postizanja i održavanja optimalnih vrijednosti krvnog tlaka u svakoj populaciji, pa tako i u bolesnika od RA. Stoja je važno tražiti i adekvatno liječiti hipertenziju u bolesnika od RA. Panopulus i suradnici u svom istraživanju utvrdili su čimbenike koji mogu biti udruženi s hipertenzijom u RA: prijašnja navika pušenja, inzulinska rezistencija i dislipidemija.

Osim ishemične bolesti srca, srčana dekompenzacija je jedna od teških komplikacija u bolesnika od RA. U bolesnika od RA dvostruko je veći rizik za nastanak srčane dekompenzacije u odnosu na opću populaciju. Samo djelomično se to može objasniti tradicionalnim kardiovaskularnim čimbenicima (20). Čest nalaz u bolesnika od RA je i oštećenje dijastoličke funkcije lijeve klijetke (21-25). Visoka prevalencija dijastoličke disfunkcije nalazi se i u hipertenzivnih starijih bolesnika (26). U nekih bolesnika s dijastoličkom disfunkcijom također napreduje oštećenje sistoličke funkcije i može biti uzrokom smrti. Nedavne epidemiološke studije, ukazuju da prognoza bolesnika s kroničnim srčanim zatajenjem koji imaju urednu sistoličku funkciju nije uvijek bolja od bolesnika s kroničnim srčanim zatajenjem s oštećenom sistoličkom funkcijom. Poznato je da su hipertrofija miocita i fibroza miokarda važni adaptivni mehanizmi u odgovoru na povećani tlak punjenja u lijevom ventriklu (26). Spoznaja da u osnovi povećane kardiovaskularne smrtnosti reumatskih bolesnika je srčano zatajenje uslijed, najčešće asimptomatske, dijastoličke disfunkcije potaknula je češće ehokardiografsko praćenje ovih bolesnika. U procjeni srčanih zbivanja u bolesnika od RA najčešće se primjenjuje transtorakalni ehokardiografski

pregled, a s pomoću doplera mitralnog utoka mjere se parametri dijastoličke funkcije. Još diskretnije smetnje u dijastoličkoj funkciji lijeve i desne srčane klijetke otkrivaju se primjenom tissue-dopler tehnike (TDI) (27). Nedavno istraživanje, Wislowske i suradnika, dijastoličke disfunkcije u 30 RA bolesnika konvencionalnom ehokardiografijom i TDI, utvrdilo je značajno veći indeks mase lijeve klijetke uz povećanu debljinu interventrikulskog septuma i značajno reducirane parametre dijastoličke funkcije u odnosu na kontrolnu skupinu. Utvrđena je i značajno niža istisna frakcija i veća učestalost valvularne bolesti u RA bolesnika bez povezanosti s reumatoidnim faktorom (28).

Sve strukture srca (valvule, perikard, provodni sustav, miokard, endokard, koronarne krvne žile) mogu biti zahvaćene tijekom reumatoidnog artritisa. Najčešće zahvaćena struktura srca u bolesnika od RA je perikard. Perikarditis, ovisno o dijagnostičkom postupku odnosno tehnici (UZV ili obdukcija) nalazi se u od 30 do 50% bolesnika (29). Klinički se, uglavnom, ne očituje (29). U oko 39% bolesnika od RA zahvaćene su valvule (30). Uobičajeno je samo jedna valvula zahvaćena (čvorići i fibroza listića) s posljedičnom insuficijencijom a izuzetno rijetko stenozom (30). Kardiomiopatije udružene s RA su etiološki raznolike. Amiloidoza je jedan od glavnih uzroka restriktivne kardiomiopatije (31). Srčane aritmije su glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta u bolesnika od RA, a posljedica su ishemijske miokarda, kroničnog vaskulitisa, plućne hipertenzije, miokarditisa, amiloidoze i dr.

S obzirom da se povećani kardiovaskularni mortalitet u RA (4,6) ne može objasniti samo uobičajenim čimbenicima kardiovaskularnog rizika, prevladava mišljenje da je trajna sistemska upala glavni čimbenik ubrzanog ateroskleroze i posljedičnog kardiovaskularnog morbiditeta (7,8). Rizik kardiovaskularne smrtnosti povezuje se sa stupnjem aktivnosti reumatske bolesti, opsegom zglobnih oštećenja i izvanzglobnih zbivanja (32,33). Pozitivni serološki pokazatelji poput reumatoidnog faktora (RF) i antinuklearnih protutijela (ANA) češće se nalaze u bolesnika kojima su zahvaćeni i unutrašnji organi (33,34). Protutijela na cikličke citrulirane peptide (anti-CCP) serološki su marker visoko specifičan za RA i bolji predskazatelj bolesti zglobova. Gerli i suradnici su u 75 bolesnika od RA dokazali značajno veće vrijednosti debljine intime-medije karotidnih arterija u odnosu na kontrolnu skupinu i uočili povezanost anti-CCP protutijela s početnom aterosklerozom u reumatskoj bolesti (35). Stoga je i u cilju snižavanja kardiovaskularnog rizika važno i neophodno adekvatno liječenje reumatoidnog artritisa postizanjem remisije i/ili niske aktivnosti osnovne bolesti.

Zaključno treba naglasiti da je u bolesnika od RA povećan rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti u odnosu na opću populaciju. Reumatoidni artritis je rizični

čimbenik za kardiovaskularne bolesti kao dijabetes, hipertenzija, dislipidemija i drugo. EULAR je 2009. godine dao preporuke za probir bolesnika s kardiovaskularnim rizikom te za njihovo praćenje i liječenje. Preporučuju se redoviti jednogodišnji pregledi bolesnika od RA s procjenom kardiovaskularnog rizika sukladno nacionalnim smjernicama, a kad se identificiraju kardiovaskularni rizični čimbenici bolesnici od RA trebaju biti i liječeni sukladno nacionalnim smjernicama. U cilju daljnjeg snižavanja rizika od kardiovaskularnih bolesti preporuča se agresivno liječenje (supresija upalnog procesa) osnove bolesti. Usprkos saznanju da bolesnici od RA imaju povećan rizik za kardiovaskularne bolesti i da-

lje je nedostatna pozornost usmjerena u pronalaženju i liječenju kardiovaskularnih komorbidnih stanja, primjerice, hipertenzije ili dislipidemije. Stoga je pronalaženje i utvrđivanje kardiovaskularnih rizičnih čimbenika te njihovo zbrinjavanje i praćenje od izuzetne važnosti. Jedan od prvih i nezaobilaznih principa u sprječavanju i liječenju je utvrđivanje i kontrola nad svim komponentama ukupnog kardiovaskularnog rizika koji uključuje i pušenje, tjelesnu aktivnost, tjelesnu težinu, prehranu te kontrolu krvnog tlaka. S obzirom na povezanost aktivnosti osnovne bolesti i kardiovaskularnih bolesti posebno je važno redovito i učestalo kontrolirati bolesnike i adekvatno liječiti osnovnu bolest.

Literatura

1. Bywaters EGL. The relation between heart and joint disease including "rheumatoid heart disease" and chronic post-rheumatic arthritis (type Jaccoud). *British Heart Journal* 1950;12:101-31.
2. Hart FD. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations. *British Medical Journal* 1969;3:131-6.
3. Pincus T, Sokka T, Wolfe F. Premature mortality in patients with rheumatoid arthritis: evolving concepts. *Arthritis Rheum* 2001;44:1234-6.
4. Solomon DH, Krlson EW, Rimm EB. i sur. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-7.
5. Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:36-40.
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. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how high-grade systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108:2957-63.
8. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Inflammation, insulin resistance, and aberrant lipid metabolism as cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:1403-05.
9. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:8-17.
10. Morović-Vergles J. Kardiovaskularni poremećaji u reumatoidnom artritisu. *Reumatizam* 2008;2:53-6.
11. Labarrere CA, Zaloga GP. C-reactive protein: from innocent bystander to pivotal mediator of atherosclerosis. *Am J Med* 2004;117:499-507.
12. Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation* 2003;108:1912-6.
13. Oncul O, Top C, Ozkan S, Cavuslu S, Danaci M. Serum interleukin 2 levels in patients with rheumatoid arthritis and correlation with insulin sensitivity. *J Int Med Res* 2002;30:386-90.
14. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;33:168-75.
15. Sitia S, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Di Bello V, Tomasoni L, Delfino L. i sur. Cardiovascular involvement in systemic autoimmune diseases. *Autoimmunity Rev* 2009;8:281-6.
16. Turiel M, Sitia S, Atzeni F, Tomasoni L, Giannurco L, Giuffrida M. i sur. The heart in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Rev* 2010;9:414-8.
17. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham study. *Am J Hypertens* 1994;7:7S-12S.
18. Panoulas VF, Holly J, Kitas GD. Six-step management of hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2008;3:21-35.
19. Panoulas VF, Douglas KMJ, Millionis HJ. i sur. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2007;46:1477-82.
20. Nicola PJ, Crowson CS, Maradit-Kremers H, Ballman KV, Roger VI, Jacobsen SJ. i sur. Contribution of congestive heart failure and ischaemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:60-7.
21. Corrao S, Salli L, Arnone S. i sur. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis: evidence of silent heart disease. *Eur Heart J* 1995;16:253-6.
22. Di Franco M, Paradiso M, Mammarella A. i sur. 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;59:227-9.

23. Udayakumar N, Venkatesan S, Rajendiran C. Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis: relation with duration of disease. *Singapore Med J* 2007;48:537-42.
24. Alpaslan M, Onrat E, Evcik D. Doppler echocardiographic evaluation of ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2003; 22:84-8.
25. Levendoglu F, Temizhan A, Ugurlu H, Ozdemir A, Yazici M. Ventricular function abnormalities in active rheumatoid arthritis: a Doppler echocardiographic study. *Rheumatol Int* 2004;24:141-6.
26. Kai H, Kuwahara F, Tokuda K, Imaizumi T. Diastolic dysfunction in hypertensive hearts: roles of perivascular inflammation and reactive myocardial fibrosis. *Hypertens Res* 2005;28:483-490.
27. Yazici D, Tokay S, Aydin S. i sur. Echocardiographic evaluation of cardiac diastolic function in patients with rheumatoid arthritis: 5 years of follow-up. *Clin Rheumatol* 2008;27:647-50.
28. Wislowska M, Jaszyzyk B, Kochmanski M, Sypula S, Sztechman M. Diastolic heart function in RA patients. *Rheumatol Int* 2008;28:513-9.
29. Hara KS, Ballard DJ, Ilstrup DM, Connolly DC, Vollertsen RS. Rheumatoid pericarditis: clinical features and survival. *Medicine* 1990;69:81-91.
30. Wislowska M, Sypula S, Kowalik I. Echocardiographic findings, 24-hour electrocardiographic Holter monitoring in patients with rheumatoid arthritis according to Steinbrocker s criteria, functional index, value of Waaler-Rose titre and duration of disease. *Clin Rheumatol* 1998,17:369-77.
31. Wiland P, Wojtala R, Goodacre J, Szechinski J. The prevalence of subclinical amyloidosis in Polish patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2004;23:193-8.
32. Kaplan MJ. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:289-97.
33. Turesson C, McClelland RL, Christianson T, Matteson E. Clustering of extraarticular manifestations in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:179-80.
34. Korkmaz C, Us T, Kasifoglu T, Akgun Y. Anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis and their relationship with extra-articular manifestations. *Clin Biochem* 2006;39:961-5.
35. Gerli R, Bartoloni Bocci E, Sherer Y, Vaudo G, Moscatelli S, Shoenfeld Y. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:724-5.