

DIISFUNCIÓN DIASTÓLICA VENTRICULAR IZQUIERDA EN LA ARTRITIS REUMATOIDEA

VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Lascano C, Alba P, Gobbi C, Videla F, Campos F, Sosa H, Babini A, Exeni I, Albiero E.

RESUMEN

Introducción: La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, a menudo asociada con manifestaciones cardíacas. Sin embargo el compromiso cardíaco suele ser asintomático. El deterioro más temprano de la función cardíaca se produce a nivel de la función diastólica.

Objetivos: Evaluar la función diastólica ventricular izquierda (FDVI) en pacientes con AR sin clínica de enfermedad cardiovascular (ECV) y su relación con la duración y la actividad de la enfermedad.

Pacientes y Métodos: Se incluyeron 32 pacientes ambulatorios con diagnóstico de AR y se compararon con un grupo control de sujetos sanos, apareados por edad y sexo. Fueron criterios de exclusión la presencia de algún síntoma de enfermedad cardíaca ó de factores de riesgo para ECV. Se realizó examen físico, medición de la actividad de la AR con DAS28, ecocardiografía estándar y Doppler continuo-pulsado y color.

Resultados: la edad media de los pacientes fue 48,38 \pm 11,08 años y la duración de la AR fue 10,16 \pm 8,40 años. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto de la edad, el sexo, la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistólica y diastólica entre los pacientes con AR y el grupo control. El hallazgo más importante fue la frecuencia incrementada de disfunción diastólica ventricular izquierda (DDVI) en los pacientes con AR, comparados con los controles. El análisis de los índices de FDVI por Doppler mostró una gran proporción de pacientes con AR (15/32; 47%) con una relación E/A < 1, mientras que en el grupo control solo un sujeto (3%) presentó esa relación disminuida ($p = 0,0001$). La media del valor del TRI en los pacientes con AR (83,59 \pm 59mseg) fue más larga que la del grupo control (74,41 \pm 15,4mseg; $p = 0,014$). La duración y la actividad de la AR medida por DAS28, no se correlacionaron con la DDVI. La presencia de factor reumatoideo sérico y las manifestaciones extra-articulares de la AR, tampoco se relacionaron con la DDVI.

Otros hallazgos fueron la mayor edad (media 8,33 años; rango 2,66-14 años) y el uso más frecuente de prednisona en los pacientes con DDVI (47%) versus los pacientes con FDVI normal (20%; $p = 0,028$).

Conclusiones: La FDVI puede estar deteriorada en los pacientes con AR. No se correlacionaron la duración y la actividad de la enfermedad con las índices de DDVI. Estos hallazgos sugieren un compromiso miocárdico subclínico de la AR.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic and systemic articular inflammatory disease, often associated

Unidades de Reumatología y Ecocardiografía. Hospital Córdoba. Cátedra de Medicina I y II UHMI N°3. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba. Argentina.

Correspondencia de autor: Carla A. Gobbi, gobbi_pepe@arnet.com.ar;

Los autores carecen de conflicto de interés.

Enviado: 08/06/2009

Aceptado: 10/07/2009

with cardiac manifestations. However, cardiac involvement in RA is not always symptomatic.

Previous studies reported high mortality rates for RA and that it was dependent on concurrent heart disease. Myocardial infarction and inflammation have been reported in about 2% of the patients in autopsy studies. The earliest deterioration in cardiac disease is in diastolic function.

Objective: the aim of this study is to evaluate the ventricular diastolic dysfunction in patients with RA and its relation with the duration of the disease.

Patients and Methods: Thirty-two RA patients who attended the rheumatology unit at Hospital Córdoba during 2004 participated in this study. A control group was formed by thirty two healthy adults of matched sex and age. RA was diagnosed according to 1987 ACR criteria. None of them had diabetes mellitus, systemic hypertension, chronic lung disease, congenital cardiac malformation, coronary artery disease, arrhythmia or valvular heart disease. Two-dimensional, M-mode, pulsed and color Doppler echocardiography were performed on all these subjects by the same examiner. Diastolic dysfunction was defined when the E/A ratio was <1 (E wave velocity decreased, A wave velocity increased), and desacceleration time (DT) and isovolumic relaxation time (IRT) were prolonged. A p-value < 0.05 was considered as significant.

RESULTS: The mean ages were $48,38 \pm 11,08$ for patients and $46,81 \pm 9,96$ for the control group. There were no significant differences between age, sex, heart rate, and systolic and diastolic blood pressure between RA patients and controls. Higher proportion of RA patients had E/A ratio < 1 compared with the controls ($p < 0.0001$). The mean IRT value was significantly longer than in controls ($83,59 \pm 13,82$ vs $74,41 \pm 15,14$ $p < 0.01$). There was no correlation between the duration of illness and E/A ratio and IRT ($p = 0.70$, $p = 0.13$).

Conclusion: Diastolic function was impaired in patients with RA. There was no relation between some of the parameters of ventricular diastolic function and disease duration. These findings suggest a subclinical myocardial involvement in RA patients.

INTRODUCCION

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica y sistémica que afecta al 1% de la población general.¹ Entre sus numerosas manifestaciones extra-articulares se han descrito diferentes formas de compromiso cardíaco: trastornos en el sistema de conducción,^{2 3} enfermedad valvular,⁴ hipertensión pulmonar,^{5 6} miocarditis,⁷ arteritis de las coronarias⁸ y pericarditis,^{9 10} siendo esta última la más frecuente¹¹.

Estudios previos han observado una incidencia elevada de complicaciones cardiovasculares en los pacientes con AR, independientemente de los factores de riesgo tradicionales para enfermedad

cardiovascular.¹² Además, se ha demostrado que los pacientes con AR tienen una menor sobrevivencia que la población general^{13 14} y que este incremento en la mortalidad se debe a enfermedad cardiovascular (ECV),¹⁵ particularmente a la insuficiencia cardíaca congestiva.^{13 16} Sin embargo, la enfermedad cardíaca es a menudo asintomática;¹¹ siendo la disfunción diastólica ventricular izquierda el deterioro cardíaco más temprano.^{6 17-20}

La insuficiencia cardíaca es el resultado de la disfunción sistólica, diastólica ó de ambas. La disfunción diastólica es habitualmente a anomalías estructurales tales como la hipertrofia, la fibrosis intersticial y al empeoramiento de la relajación miocárdica a consecuencia de la isquemia.²¹

El ecocardiograma Doppler es un método no invasivo, sensible para detectar anomalías cardíacas disfunción ventricular sistólica y diastólica.

El objetivo primario de este estudio fue evaluar la incidencia de DDVI en pacientes con AR sin clínica de insuficiencia cardíaca y sin factores de riesgo para ECV.

Fueron objetivos secundarios determinar si existe relación entre DDVI y: la duración de la AR, la actividad de la enfermedad, la presencia de factor reumatoideo en suero, las manifestaciones extra-articulares y el uso de esteroides para control de los síntomas de la AR.

Pacientes y métodos

Pacientes

Este estudio transversal de casos y controles se llevó a cabo en 32 pacientes ambulatorios con diagnóstico de AR (29 mujeres y 3 hombres), que fueron asistidos en la Unidad de Reumatología del Hospital Córdoba durante el año 2004. Se formó un grupo control de 32 sujetos sanos apareados con los pacientes según edad y sexo.

Todos los pacientes

reunían los criterios para AR según el Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1987; 22 se encontraban bajo tratamiento con drogas modificadoras de la AR y no presentaban antecedentes o síntomas de ECV.

Fueron excluidos los pacientes con antecedentes de hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo, diabetes mellitus, cardiomiopatía primaria, enfermedad cardíaca congénita, cardiopatía chagásica, fiebre reumática, enfermedad coronaria, arritmia, enfermedad pulmonar crónica y aquellos individuos con mala ventana o definición en la imagen del ecocardiograma.

Se realizó examen clínico completo, recuento de las articulaciones dolorosas e inflamadas, control de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca a todos los participantes del estudio. Además los

pacientes con AR fueron sometidos a los siguientes métodos complementarios: radiografía de tórax, electrocardiograma, eritrosedimentación (VSG) y título sérico de factor reumatoideo.

Se recabaron datos referidos a la duración de la AR, al uso de drogas modificadoras de la AR (DMAR) y a la actividad de la enfermedad: rigidez matinal, escala visual análoga para graduación del dolor articular (EVA), evaluación global de la enfermedad por el paciente (EGP) y según el médico (EGM), el índice de actividad de la enfermedad (DAS28) 23 y el uso de esteroides para el control sintomático de la AR.

Ecocardiografía

El estudio ecográfico se realizó con un equipo TOSHIBA SSH-140A, con un transductor de 2,5 MHz. Todos los participantes del estudio fueron sometidos a un examen ecocardiográfico con modo M, 2D, Doppler (continuo-pulsado) y Doppler color, realizado por el mismo operador. Las dimensiones del ventrículo izquierdo fueron medidas por modo M guiado por el modo 2D. La fracción de eyección fue calculada por la fórmula de Simpson. Para evaluar el llenado ventricular izquierdo se usó Doppler pulsado colocando la señal de volumen sobre la punta de las valvas de la válvula Mitral, desde la vista de 4 cámaras apical. Las variables evaluadas fueron: la velocidad de pico E, la velocidad de pico A, la relación E/A, el tiempo de desaceleración (TD) y el tiempo de relajación isovolumétrico diastólico (TRI). También fue evaluado el flujo de las venas pulmonares en sus variables: velocidad de onda S, velocidad de onda D y el flujo reverso.

Definimos en este estudio DDVI cuando se presenta uno o más de los siguientes hallazgos: la onda E disminuida, la onda A incrementada, la relación E/A <1 ó $>1,5$; el TD es >240 ó <150 milisegundos (mseg) y el TRI > 100 mseg.

Análisis Estadístico

Las variables continuas fueron expresadas como media \bar{X} y DS y las categóricas como porcentaje. Las comparaciones entre dos categorías fueron realizadas usando el test t de Student (a 2 colas), para las variables continuas. Para analizar los datos categóricos, se empleó el test de chi 2. Cuando la mínima esperada fue < 5 se usó el test exacto de Fisher. El análisis de correlación entre variables se realizó mediante el coeficiente de correlación r de Pearson. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Todo el análisis estadístico se realizó con el programa SSPSA.

Resultados

Las principales características clínicas de los pacientes con AR evaluados en este estudio se muestran en la tabla n°1. La media de la edad fue $48,38 \pm 11,08$ años y la duración de la enfermedad $10,16 \pm 8,40$ años. Durante el curso de la AR tuvieron serología positiva para el factor reumatoideo 27 pacientes (84%). Presentaron manifestaciones extra-articulares 8 pacientes (25%); de los cuales 7 tuvieron nódulos reumatoideos subcutáneos y 1 paciente vasculitis. Basado en el DAS28, la mayoría de los pacientes (81%), tuvieron al momento de la evaluación una actividad de la enfermedad severa ($DAS28 \geq 5,1$). Entre los pacientes restantes, 2 mostraron una actividad baja a moderada y otros 2 cumplieron con los criterios de remisión de la AR según el ACR ($DAS28 < 2,6$). La VSG en la primera hora fue 28 ± 15 mm. Todos los pacientes se encontraban bajo tratamiento con DMAR; 13(41%) utilizaban esquema combinado (metotrexato + otro DMAR). Ningún paciente recibió tratamiento biológico.

Para el control sintomático de la AR, 21 pacientes (66%) tomaban prednisona a dosis bajas (5-10mg/día). (Tabla n 1).

La totalidad de los pacientes con AR no presentaba factores de riesgo, ni clínica evidente de ECV. Los electrocardiogramas y las radi-

ografías de tórax efectuadas a los pacientes con AR, se encontraron dentro de los límites normales en todos los casos.

No hubo diferencias estadísticamente significativas respecto de la edad, el sexo, la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistólica y diastólica entre los pacientes con AR y el grupo control (tabla n° 2).

Tabla n°1. Características de los pacientes con AR.

Las variables continuas se expresan como media \bar{X} ²³⁸/₉₃

Categoría	Valor
Sexo (F/M)	29-mar
Edad (años)	$48,4 \pm 11,1$
Duración de la AR (años)	$10,2 \pm 8,4$
Recuento Arts Dolorosas	5 ± 6
Recuento Arts Inflamadas	$4,4 \pm 6$
Rigidez Matinal (minutos)	40 ± 55
Dolor EVA (milímetros)	41 ± 22
Evaluación Global Paciente	41 ± 24
Evaluación Global Médico	39 ± 26
Actividad de la AR (DAS28)	$4,3 \pm 1,4$
VSG 1ªh (milímetros)	28 ± 15
Ptes c/Serología (+) FR	27(84%)
Ptes c/Manif. Extra-articular	8 (25%)
Ptes c/ 2 DMAR	13 (41%)
Ptes c/Prednisona	21(66%)

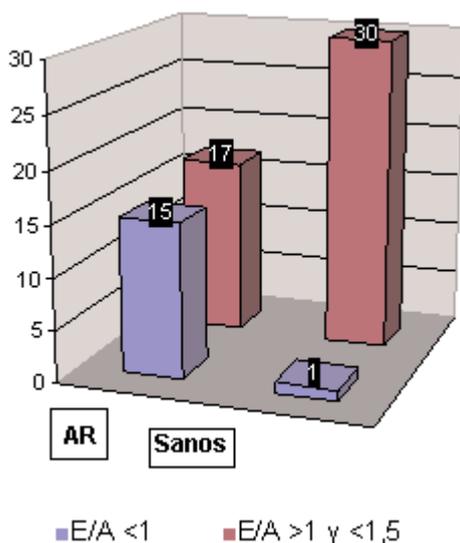
Tabla n°2. Comparación entre los pacientes con AR y los controles sanos. Los resultados se expresan como la media \pm DS; significación $p = 0,005$.

Categoría	Pacientes	Controles	P
Sexo (F/M)	29/3	28/4	ns
Edad (años)	$48,4 \pm 11$	$46,8 \pm 10$	ns
FC (lat/min)	80 ± 10	79 ± 11	ns
TAS(mmHg)	130 ± 7	132 ± 6	ns
TAD(mmHg)	80 ± 3	78 ± 4	ns

El examen ecográfico demostró dimensiones normales de las cuatro cavidades y la raíz de la aorta en todos los participantes del estudio. La evaluación subjetiva del movimiento de las paredes de ambos ventrículos y las fracciones de acortamiento y eyección ventricular se hallaron en los valores normales. Ningún sujeto evaluado presentó índices de hipertrofia ventricular izquierda (HVI).

El hallazgo más importante del estudio, fue la frecuencia claramente incrementada de disfunción diastólica ventricular izquierda en los pacientes con AR, comparados con los controles. El análisis de los índices de función diastólica ventricular izquierda (FDVI) por Doppler continuo y pulsado mostró que una gran proporción de pacientes con AR (15/32; 47%) tenían una relación E/A < 1; mientras que en el grupo control solo un sujeto (3%) presentó esa relación disminuida. Esta diferencia fue estadísticamente muy significativa con un valor de $p = 0,0001$. La media del valor del TRI en los pacientes con AR ($83,59 \pm 59\text{mseg}$) fue más larga que la del grupo control ($74,41 \pm 15,4\text{mseg}$), con un valor de $p = 0,014$.

Figura n°1. Relación E/A en ambos grupos evaluados. ($p = 0,0001$)



Las variables restantes de FDVI no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos evaluados.

En el grupo de los pacientes con AR no se observó que la duración y la actividad de la AR medida por DAS28 se correlacionaran con la DDVI. La presencia de factor reumatoideo sérico y las manifestaciones extra-articulares de la AR tampoco se relacionaron con los parámetros de DDVI.

Hallazgos a destacar, fueron la mayor edad (media 8,33 años; rango 2,66-14 años) y el uso más frecuente de prednisona en los pacientes con DDVI (8/17- 47%) comparados con los pacientes con FDVI normal (3/15 - 20%; $p = 0,028$).

Discusión

Actualmente existe evidencia sustancial de la elevada tasa de mortalidad de los pacientes con AR.13-15 Varios estudios, demostraron que la insuficiencia cardíaca congestiva constituye la principal causa de muerte en estos pacientes.13 16 Numerosos autores reportaron un incremento de la disfunción diastólica del VI en los pacientes con AR. No obstante, muchos de ellos permanecen asintomáticos. 6 17-20 26 27

Se conoce que la DDVI aumenta con la edad,24 25 es asintomática hasta estadios avanzados y corresponde al deterioro más precoz de la función miocárdica.6 17-20 26 27 Sin embargo, todavía no es clara la relación entre la DDVI, la duración y la actividad de la AR. Su diagnóstico puede ser importante para mejorar la supervivencia de los pacientes con AR.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la FDVI en pacientes con AR sin clínica de enfermedad cardíaca y que no tuvieran factores de riesgo tradicionales para ECV, comparándolos con un grupo control de sujetos sanos apareados por edad y sexo.

La ecocardiografía es un método accesible que permite evaluar en forma no invasiva la anatomía

y el funcionamiento cardíaco. Además, el Doppler es una técnica efectiva para valorar la función ventricular diastólica.

Nosotros, al igual que los estudios de casos y controles previos,^{6 17-20 26 27} encontramos una mayor frecuencia de DDVI en los pacientes con AR que en el grupo control (47% vs 3%). Las variables E/A < 1 y el TRI prolongado, sugieren una DDVI por empeoramiento en el llenado ventricular, debido a disminución de la complacencia ventricular.

Varios mecanismos pueden ser responsables de la disfunción diastólica en la AR. La fibrosis miocárdica, los infartos, la inflamación focal, la miocarditis inespecífica, la vaculitis y la amiloidosis secundaria; han sido hallazgos observados en un estudio de pacientes con enfermedades del colágeno, incluida la AR.²⁸ En los estudios de autopsia de pacientes con AR, se han reportado inflamación y fibrosis miocárdica hasta en el 20% de los casos.^{29 30} La patogénesis de la enfermedad cardiovascular en la AR es multifactorial.³¹ Hay evidencia de que la inflamación crónica característica de la AR activa, juega un rol importante pudiendo favorecer a la disfunción endotelial y una arteriosclerosis acelerada.³² Sin embargo, en nuestro estudio como en las series de Di Franco et al y de Levendoglu et al, no hallamos correlación entre la actividad de la AR cuantificada por el DAS28 y los índices ecocardiográficos de FDVI. Esta falta de correlación probablemente se explique, por el número pequeño de la muestra en los trabajos antes mencionados. Particularmente, en nuestra serie, podría deberse a que el 81% de los pacientes tenía una actividad severa de su enfermedad, lo que dificulta la comparación con los escasos pacientes menos activos. En contraste con los hallazgos de los autores antes citados y de acuerdo con el estudio de Montecucco et al, no observamos correlación entre la duración de la AR y la DDVI según las variables E/A y TD. Solo notamos

una ligera tendencia a la correlación en el análisis aislado del TRI (Figura n° 1).

Respecto a la ingesta de esteroides y su relación con la DDVI, no podemos explicar esta correlación por la actividad de la AR, pero quizás se deba a un efecto colateral. Desafortunadamente no conocemos la dosis acumulada de esteroides en nuestra serie de pacientes con AR.

Las limitaciones de este estudio son: el pequeño número de pacientes y la falta de otras mediciones de la AR como: la PCR sérica, la evaluación de la capacidad funcional (HAQ) y el daño estructural de la AR.

En conclusión, podemos afirmar que la función diastólica del VI puede estar deteriorada en los pacientes con AR. No observamos correlación entre la duración y la actividad de la AR con los parámetros evaluados de FDVI. Estos hallazgos sugieren un compromiso miocárdico subclínico en la AR. Conocer la relación entre la DDVI y la AR, y su diagnóstico precoz, posiblemente mejoren la tasa de supervivencia de estos pacientes. Consideramos necesarios futuros estudios con un mayor número de pacientes, un diseño prospectivo y una medición acabada de todos los aspectos de la AR.

Tabla n°3. Índices de DDVI en los sujetos evaluados. Los resultados se expresan como media \pm DS.

Índice	AR	Control	P
Onda E	1,0 \pm 0	0,94 \pm 0,25	NS
Onda A	0,91 \pm 0,30	0,88 \pm 0,34	NS
Onda S	0,63 \pm 0,49	0,48 \pm 0,51	NS
Onda D	0,67 \pm 0,25	0,14 \pm 0,36	NS
DT	207,5 \pm 43,6	190,97 \pm 56,0	NS
TRI	83,9 \pm 13,8	74,41 \pm 15,14	0,014

Referencias

1. Fletcher R., Fletcher S., and Wagner E. *Clinical Epidemiology the essentials*, Baltimore:Williams & Wilkins, 1994.
2. Leibowitz WB. The Heart in rheumatoid arthritis: a clinical and pathological study of 62 cases. *Ann Intern Med* 1963; 58:102-123..
3. Ahern M, Lever JV, Cosh J. Complete heart block in rheumatoid arthritis . *Ann Rheum Dis* 1983; 42:389-397.
4. Roberts WC, Kehoe JA, Carpenter DF, Golden AC. Cardiac valvular lesions in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 1968; 122:141-146.
5. Dawson JK, Goodson NG, Graham DR, Lynch PM. Raised pulmonary artery pressures measured with Doppler echocardiography in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39:1320-1325.
6. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A. Echocardiographic and Doppler findings in long-term treated rheumatoid patients without clinical evident cardiovascular disease. *Semin Arthritis Reum* 2004; 33:231-238.
7. Sachs RN, Talvard O, Lanfranchi J. Myocarditis in adult Still's disease. *Int J Cardiol* 1990; 27: 377-380.
8. Slack JD, Waller B. Acute congestive heart failure due arteritis of rheumatoid arthritis: early diagnosis by endomyocardial biopsy: a case report. *Angiology* 1986; 37:477-482.
9. Hara KS, Ballard DJ, Ilstrup DM, Connolly DC; Vollertsen RS. Rheumatoid pericarditis: clinical features and survival. *Medicine* 1990; 69:81-91.
10. Maione S, Valentini G, Giunta A, et al. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis. *Cardiology* 1993; 83:234-239.
11. Corrao S, Salli L, Amone S, Scaglione R, Amato V, Cecala M, Licata A, Licata G. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis: evidence of silent heart disease. *Eur Heart J* 1995; 16:253-256.
12. del Rincón ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2737-45.
13. Pincus T, Callahan LF, taking mortality in rheumatoid arthritis seriously – predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. *J Rheumatol* 1986; 13:841-5.
14. Simmons DP, Jones MA, Swcott DL, Prior P, et al. Long-term mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis. Early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1986; 13:841-5.
15. Prior P, Symmons DP, Scott DL, Brown R, Haukins CF. Cause of death in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1984; 23:92-9.
16. Mutru O, Laakso M, Isomaki H, Koota K. Cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Cardiology* 1989; 76:71-7.
17. Di Franco M, Paradiso M, Mammarella A, Vicenzo P, et al. Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis. Evaluation by echo Doppler transmitral flow and pulmonary venous flow: relation with disease duration. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:227-229.
18. Montecucco C, Gobbi G, Perlini S, Rossi S, Grandi AM, Caporali R, et al. Impaired diastolic function in active rheumatoid arthritis. Relationship with disease duration. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17:407-12.
19. Alpaslan M, Onrat E, Evcik D. Doppler echocardiographic evaluation of ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2003; 22:84-88.
20. Levendoglu F, Temizhan A, Ugurlu H, Ozdemir A, Yazici M. Ventricular function abnormalities in active rheumatoid arthritis: a Doppler echocardiographic study. *Rheumatol Int* 2004; 24:141-146.
21. Apstein SC, Eberly FR. Diastolic function and dysfunction with exercise, hypertrophy, ischemia, and heart failure. *Cardiologia* 1998; 43:1269-79.
22. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF; Cooper NS, et al. The American Rheumatic Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-24.
23. Prevoo MLL, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. *Arthritis Rheum* 1995; 38:44-8
24. Mantiero A, Gentile F, Gualtierotti C, et al. Left ventricular diastolic parameters in 288 normal subjects from 20 to 80 years old. *Eur Heart J* 1995; 16:64-105.
25. Klein AL, Burstow BJ, Tajik JA, Zachariah PK, Bailey KR, Seward JB. Effect of age on left ventricular di-

- mentions and filling dynamics in 117 normal persons . May Clin Proc 1994; 64:212-24.
26. Rowe IF, Gibson DG, Keat ACS, Brewerton DA. Echocardiographic diastolic abnormalities of left ventricle in inflammatory joint disease. Ann Rheum Dis 1991; 50:227-30.
27. Mustonen J, Laakso M, Hirvonem T, et al. Abnormalities in left ventricular diastolic function in male patients with rheumatoid arthritis without clinically evident cardiovascular disease. Eur J Clin Invest 1993; 23:246-53.
28. Okada T, Shiokawa Y. Cardiac lesions in collagen disease. JPN Circ J 1975; 39:479-484.
29. Schwartz S. Rheumatoid carditis. JAMA 1977; 201:556-558.
30. Sweezy RL. Myocardial infarction due to rheumatoid arthritis. JAMA 1967; 199:855-857.
31. Mikuls TR, Saag Kg. Rheumatoid Arthritis comorbidity in rheumatoid arthritis. Rheum Clin Dis North Am 2001; 27: 283-303
32. Bacon P, Kitis G. The significance of vascular inflammation in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 11994; 53:621-623.