

Ankilozan spondilit hastalarının diüurnal kan basıncı değişkenliğinin normal popülasyonla karşılaştırılması*

Özge Turgay Yıldırım¹, Emel Gönüllü², Fatih Aydın¹, Evrin Dağtekin¹, Ayşe Hüseyinoğlu Aydın¹, Ercan Akşit³

¹Eskişehir Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Eskişehir

²Eskişehir Devlet Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Eskişehir

³Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Çanakkale

Öz

Amaç: Ankilozan spondilit (AS) hastalarında kardiyak tutulum %10-30 oranında görülür. Kronik inflamasyon, ankilozan spondilitte olduğu gibi kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve diüurnal kan basıncı değişkenliğinin patofizyolojinde rol almaktadır. Azalmış kan basıncı değişkenliği kardiyovasküler olaylar için yüksek risk göstergesidir. Bu çalışma ile amacımız AS hastalarında diüurnal kan basıncı değişkenliğinin normal popülasyonla karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma için 25 AS hastası ve 32 kontrol alınmıştır. Hipertansif hastalar, hipertansif tedavi almakta olan veya ambulator kan basıncı monitorizasyonu (ABPM) sonuçlarına göre gündüz kan basıncı ortalaması SKB/DKB>135/85 mmHg ve/veya gece kan basıncı ortalaması SKB/DKB>120/70 mmHg olması şeklinde tanımlanmıştır. Dipper paterni gece kan basıncı ortalamasının gündüze oranla %10 ve daha fazla düşmesi olarak tanımlandı.

Bulgular: Araştırmanın yaş ortalaması 42.5±12.1 yıldır ve % 63.2'si erkektir. Kontrol grubu ve AS grupları arasında temel demografik özellikler açısından anlamlı fark yoktur. ABPM sonuçlarına göre; AS grubunun %36'sı (n=9) ve kontrol grubunun %46.9'u (n=15) hipertansif olarak belirlenmiştir ve gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (p=0.290). AS hastaları ve kontrol grubu arasında ortalama, gündüz ve gece; sistolik ve diyastolik kan basıncı sonuçları açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05). AS hastalarının %76.0'ında (n=19) ve kontrol grubunun %71.8'inde (n=23) non-dipper paterni saptanmıştır. Bu oranlar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir (p=0.949). Gece gündüz arası sistolik kan basıncı değişkenlikleri açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır (p=0.772).

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre non-dipper paterni ve diüurnal kan basıncı değişimi AS hastalarında ve kontrol grubunda benzerdir. Hipertansif ve normotansif hastalar alt grup analizinde değerlendirildiğinde de gruplar arasında non-dipper hastaları ve diüurnal kan basıncı değişkenliği açısından fark saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, diüurnal kan basıncı değişkenliği, hipertansiyon, ambulator kan basıncı monitorizasyonu

Abstract

Objective: Cardiac involvement is seen in 10-30% of patients with ankylosing spondylitis (AS). Chronic inflammation plays major role for pathophysiology of AS as well as cardiovascular disease, hypertension and diurnal blood pressure variability (DBPV). Decreased DBPV is a marker of high risk for cardiovascular events. Our aim is to compare DBPV in AS patients with normal population.

Material and Methods: A total of 25 AS patients and 32 controls enrolled for this study. Hypertensive patients were defined according to results of ambulatory blood pressure monitorization (ABPM) results or patients under hypertensive treatment. Dipper status was defined as %10 or more systolic blood pressure (BP) fall compared to daytime values.

Results: The mean age of study population was 42.5±12.1 years and 63.2% were male. There was no significant difference between control group and AS group in terms of basic demographics. According to ABPM results; 36% (n=9) of the AS group and 46.9% (n=15) of the control group were hypertensive and there was no statistical difference between groups (p=0.290). Mean, daytime and nighttime systolic and diastolic BP were similar (p>0.05). Non-dipper pattern was found in 76.0% (n=19) of AS patients and 71.8% (n=23) of control group. The difference between these ratios was not statistically significant (p=0.949). There was no difference between the groups in terms of DBPV (p=0.772).

Conclusion: In conclusion, non-dipper pattern and DBPV were similar in AS patients and control group. When assessed by subgroup analysis of hypertensive and normotensive patients, there was no difference between the groups in terms of non-dipper patients and DBPV.

Key words: Ankylosing spondylitis, diurnal blood pressure variability, hypertension, ambulatory blood pressure monitorization

Genel Tıp Derg 2019;29(2):60-64

Alınan: 12.06.2018 / 07.11.2018 / Yayınlanma: 10.07.2019

Yazışma adresi: Özge Turgay Yıldırım, Eskişehir Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Eskişehir

E-posta: ozgeturgay@gmail.com

Giriş

Ankilozan spondilit (AS), tüm omurgayı ve sakroiliak eklemleri tutabilen seronegatif spondilartropatidir(1). AS'de kardiyak tutulum %10 – 30 arasında görülmektedir. En sık kardiyak tutulum aort kökü ve aort kapakta görülmekle birlikte inflamasyon kronikleştikçe ileti bozuklukları, miyokardit, miyokardiyal fibrozis ve kardiyomyopatiler görülebilmektedir(2-6). Bu tutulumların kökeninde ilerleyici inflamatuvar sklerozan süreç rol oynamaktadır (7). Kronik inflamasyonla birlikte immünolojik yolaklar ankilozan spondilite olduğu gibi kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyonun patofizyolojisinde rol oynamaktadır(1,8). Diüurnal kan basıncı değişkenliğinin patofizyolojinde kronik inflamasyonun rol aldığı çeşitli yayınlarda belirtilmektedir (9). Ankilozan spondilit ve kan basıncı değişkenliğini irdeleyen şimdiye kadar yayına literatürde rastlanmasa da diğer romatolojik hastalıklarla kan basıncı değişkenliğini incelemiş yayınlar mevcuttur (10,11).

Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu hipertansiyon tanısında önemli rol oynamakla birlikte gece gündüz kan basıncı değişkenliğini belirlemede ve non-dipper tansiyonu tanımlamakta önemli rol oynamaktadır. Gece gündüz kan basıncı değişkenliğinin azalmasının, hipertansif son organ hasarı ve kardiyovasküler risk artışı ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (12,13) Ankilozan spondilit hastalarında da endotel disfonksiyonu ve inflamasyonun beraberinde diüurnal kan basıncını etkilemesi beklenebilir fakat yapılan literatür taramasında bu konuda yayına rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı, AS hastaları ve normal popülasyonun ABPM sonuçlarını karşılaştırarak kan basıncı değişkenliğinin AS hastalarında bozulup bozulmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma için 25 AS hastası ve 32 yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol hastası alınmıştır. AS haricinde romatolojik hastalığı olan, akut koroner sendrom hastaları, ciddi kapak yetmezliği olan hastalar, ciddi sol ventrikül atım oranı (EF) düşüklüğü olan hastalar (EF < %55), konjenital kalp hastaları, böbrek fonksiyon bozukluğu, kronik karaciğer hastalığı ve aktif enfeksiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bütün AS hastaları tedavi alıyordu ve hastalıkları aktif durumda değildi. Tüm hastaların fizik muayene ve anamnezleri kardiyoloji ve romatoloji polikliniklerinde

alındı. Laboratuvar sonuçları hasta kayıtlarından incelendi.

24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçüm değerleri non-invaziv osilometrik sistem ile kaydedildi. Gündüz saatlerinde 30 dakikada bir, gece saatlerinde saatlik ölçümler alındı. Hipertansif hastalar, hipertansif tedavi almakta olan veya ABPM sonuçlarına göre gündüz kan basıncı ortalaması SKB/DKB >135/85 mmHg ve / veya gece kan basıncı ortalaması SKB/DKB >120/70 mmHg olması şeklinde tanımlandı. Dipper statüsü gece kan basıncı ortalamasının gündüze oranla %10 ve daha fazla düşmesi olarak tanımlandı.

Çalışma için gerekli etik onay alınmıştır ve tüm hastalar aydınlatılmış onam formu ile bilgilendirilmiş ve onam alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Değişkenler AS grubu ve kontrol grubu arasında karşılaştırılmıştır. Sürekli değişkenlerin dağılımlarının normalliği Shapiro-Wilk testi, grup varyanslarının homojenliği Levene testi ile kontrol edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma, kategorik değişkenler için vaka sayısı ve (%) olarak ifade edilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılması için bağımsız gruplar t-testi ve normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. p < 0.05 değeri anlamlı kabul edilmiştir. Veri setinin analizinde SPSS 20.0 istatistik paket programı kullanılmıştır.

Bulgular

Kesitsel olarak planlanan bu çalışmaya 25 AS hastası ve 32 yaş ve cinsiyet açısından benzer kontrol hastası alınmıştır. Tüm çalışma popülasyonunun yaş ortalaması 42.5 ± 12.1 yıl saptanmış olup bu hastaların %63.2'si (n=36) erkektir. AS ve kontrol grubunun bazal demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de verilmiştir. AS hastalarının ortalama hastalık süresi 125.1 ± 103.8 ay olarak saptanmıştır. Bu gruplar yaş, cinsiyet, ekokardiyografi ile belirlenmiş sol ventrikül atım hacmi, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, HDL-K, LDL-K, trigliserid, hemoglobin, lökosit ve trombosit sonuçları açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur (p > 0.05). Yüksek

hassasiyetli CRP (hs-CRP) açısından gruplar karşılaştırıldığında AS grubu değerleri istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır (p=0.022).

ABPM sonuçları incelendiğinde AS grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, gündüz sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, gece sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). AS hasta grubunun % 76.0'ında (n=19), kontrol grubunun %71.8'inde (n=23) non-dipper patern saptanmıştır ve gruplar arasında non-dipper hasta miktarı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.949). Gece gündüz arası sistolik tansiyon değişkenlikleri kontrol grubunda % 5.0 ± 7.1 ve AS grubunda %5.6 ±6.7 bulunmuştur ve gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (p = 0.772). Bu sonuçlar Tablo 2'de ayrıntılandırılmıştır.

Bu çalışmada 24 hasta hipertansif alt grubuna alınmıştır ve bu hastaların %62.5 (n=15) kontrol grubundadır ve %37.5'i (n=9) AS grubundadır. Hipertansif hasta grubunda AS ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, gündüz sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, gece sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05). Gece gündüz arası sistolik tansiyon değişkenlikleri değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (p = 0.527) (Tablo 3).

Bu çalışmanın normotansif tansiyon alt grubuna 27 hasta alınmıştır ve bu hastaların %40.8'i (n=11) AS grubunda; %59.2'si (n=16) kontrol grubundadır. Normotansif hasta grubunda AS ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, gündüz sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, gece sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05). Gece gündüz arası sistolik tansiyon değişkenlikleri değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (p = 0.244) (Tablo 4).

Tartışma

Bu çalışma sonuçlarına göre AS hasta grubu ile yaş ve cinsiyet özellikleri eş kontrol grubu karşılaştırıldığında tüm hasta grubunda, hipertansif ve normotansif hasta grubunda diüurnal kan basıncı değişkenliği açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Ankilozan spondilit, sistemik inflamatuvar bir hastalık olup eklem dışı tutulum çoğunlukla göz, bağırsak, deri, akciğer ve böbrekte görülmektedir. Kardiyak tutulumu daha seyrek olmakla beraber görülebilmektedir (2). Bu tutulum ilerleyici bir seyir gösterebilmekte, aort kapak ve aort kökü tutulumu haricinde, ileti bozukluklarına ve kardiyomiyopatiye neden olabilmektedir (7). Kronik inflamasyon ve endotel disfonksiyonu iskemik kalp hastalıkları, hipertansiyon ve romatizmal hastalıkların patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır (14). Yapılan bazı çalışmalarda, AS hastalarında hipertansiyon prevalansı kontrol grubundan yüksek saptanmıştır (15,16). AS hastalarında renal, vasküler, endokrin ve metabolik bozukluklar tespit edilmesine rağmen normal popülasyonla karşılaştırıldığında hipertansiyon prevalansının %8-18 civarında artmış olduğu tespit edilmiştir (17,18). Hipertansiyon ile ilişkisi belirlenmiş faktörlerden olan mikrovasküler disfonksiyon da AS seyrinde bozulmaktadır (19). İskemik kalp hastalıkları da AS popülasyonunda daha sık görülmektedir (15). AS hastalarında iskemik kalp hastalıkları ve hipertansiyonile ilgili çalışmalar mevcut olmakla birlikte, AS'nin diüurnal kan basıncı değişkenliği ile ilişkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır.

Hem iskemik kalp hastalıkları hem de AS'de inflamasyonun majör rol oynadığı düşünülürse, AS hastalarında kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörü olan non-dipper paterninin daha sık görüleceği düşünülebilir. Fakat çalışmamızın sonuçlarına göre non-dipper paterni ve diüurnal kan basıncı değişimi AS hastalarında ve kontrol grubunda benzerdir. Hipertansif ve normotansif hastalar alt grup analizinde değerlendirildiğinde bu gruplarda da AS ve kontrol grubu arasında non-dipper hastaları ve diüurnal kan basıncı değişkenliği açısından fark saptanmamıştır. Araştırmamızın en önemli kısıtlılığı hasta sayısı azlığıdır. Daha fazla hasta sayısı ve çeşitliliği içeren daha geniş çalışmalarla bu konunun araştırılması AS ve diüurnal kan basıncı değişkenliğinin daha net açıklanmasını sağlayacaktır.

Tablo 1. Çalışma gruplarının bazaldemografik özelliklerinin ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

Değişkenler	AS hastaları (n=25)	KontrolGrubu (n=32)	P
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
Erkek, %	17 (68.0%)	19 (59.4%)	0.503
Yaş, yıl	41.3 ± 9.0	43.5 ± 14.1	0.491
Hastaliksüresi, ay	125.1 ± 103.8		
EF, %	58.5 ± 2.5	57.1 ± 3.0	0.057
Açlıkkanşekeri, mg/dL	93.2 ± 16.1	93.2 ± 10.1	0.982
Üre, mg/dL	13.5 ± 3.7	14.2 ± 4.9	0.676
Kreatinin, mg/dL	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.074
HDL-K, mg/dL	45.0 ± 17.1	46.5 ± 11.3	0.816
LDL-K, mg/dL	121.6 ± 18.5	115.0 ± 36.0	0.698
Trigliserid, mg/dL	132.6 ± 20.6	120.3 ± 64.8	0.682
Hb, g/dL	14.3 ± 1.4	14.7 ± 1.5	0.318
Lökosit, x10 ³ /mm ³	8.1 ± 2.2	7.8 ± 1.7	0.512
Trombosit, x10 ³ /mm ³	278.0 ± 69.3	288.9 ± 67.1	0.570
hs-CRP, mg/dl	1.1 ± 0.8	0.5 ± 0.6	0.022

Kısaltmalar: AS, ankilozan spondilit; EF, sol ventrikülüm oranı; Hb, hemoglobin; HDL-C, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; hs-CRP;yüksek hassasiyetli C-reaktif protein; LDL-C, düşük yoğunluklu lipo protein kolesterol; SS, standart sapma.

Tablo 2. Çalışma gruplarının 24 saat ambulatuarkan basıncı monitorizasyonu sonuçlarının karşılaştırılması.

Değişkenler	AS hastaları (n=25)	KontrolGrubu (n=32)	P
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
Non-dipper hastalar, %	19 (76.0%)	23 (71.8%)	0.949
Gündüz SKB, mmHg	124.8 ± 127.1	127.1 ± 15.1	0.584
Gündüz DKB, mmHg	76.0 ± 8.7	76.0 ± 10.7	0.990
Gece SKB, mmHg	118.6 ± 14.4	120.5 ± 17.4	0.688
Gece DKB, mmHg	70.6 ± 8.9	69.5 ± 9.9	0.690
Ortalama SKB, mmHg	123.5 ± 11.6	126.1 ± 14.8	0.512
Ortalama DKB, mmHg	74.4 ± 8.4	74.8 ± 10.2	0.898
Diüurnal kan basıncı değişkenliği, %	5.6 ± 6.7	5.0 ± 7.1	0.772

Kısaltmalar: AS, ankilozan spondilit; DKB, diyastolik kan basıncı; SKB, sistolik kan basıncı; SS, standart sapma.

Tablo 3. Hipertansif hastalarda 24 saat ambulatuarkan basıncı monitorizasyonu sonuçlarının gruplar arası karşılaştırılması.

Değişkenler	AS hastaları (n=9)	KontrolGrubu (n=15)	P
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
Non-dipper hastalar, %	8 (88.8%)	23 (73.3%)	0.364
Gündüz SKB, mmHg	133.1 ± 11.1	133.2 ± 16.2	0.989
Gündüz DKB, mmHg	79.7 ± 10.0	78.5 ± 11.8	0.812
Gece SKB, mmHg	131.4 ± 9.3	128.5 ± 19.1	0.675
Gece DKB, mmHg	77.2 ± 6.8	72.2 ± 12.2	0.273
Ortalama SKB, mmHg	132.7 ± 9.8	132.5 ± 16.1	0.982
Ortalama DKB, mmHg	79.2 ± 8.9	77.6 ± 11.4	0.720
Diüurnal kan basıncı değişkenliği, %	1.3 ± 6.3	3.3 ± 8.2	0.527

Kısaltmalar: AS, ankilozan spondilit; DKB, diyastolik kan basıncı; SKB, sistolik kan basıncı; SS, standart sapma.

Tablo 4. Normotansif hastalarda 24 saat ambulatuarkan basıncı monitorizasyonu sonuçlarının gruplar arası karşılaştırılması.

Değişkenler	AS hastaları (n=11)	KontrolGrubu (n=16)	P
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
Non-dipper hastalar, %	7 (63.6%)	12 (75.0%)	0.525
Gündüz SKB, mmHg	117.4 ± 5.6	120.1 ± 10.2	0.466
Gündüz DKB, mmHg	72.7 ± 6.1	73.0 ± 8.7	0.927
Gece SKB, mmHg	107.0 ± 5.2	111.3 ± 9.2	0.202
Gece DKB, mmHg	64.6 ± 5.8	66.3 ± 5.3	0.470
Ortalama SKB, mmHg	115.2 ± 4.7	118.8 ± 8.7	0.258
Ortalama DKB, mmHg	70.1 ± 5.3	71.5 ± 7.8	0.624
Diüurnal kan basıncı değişkenliği, %	1.3 ± 6.3	3.3 ± 8.2	0.244

Kısaltmalar: AS, ankilozan spondilit; DKB, diyastolik kan basıncı; SKB, sistolik kan basıncı; SS, standart sapma.

Kaynaklar

1. Turesson C, Jacobsson LT, Matteson EL. Cardiovascular co-morbidity in rheumatic diseases. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 605-14.
2. Yang DH. Ankylosing spondylitis and cardiac abnormalities. *J Cardiovasc Ultrasound* 2012; 20: 23-4.
3. Brunner F, Kunz A, Weber U, Kissling R. Ankylosing spondylitis and heart abnormalities: do cardiac conduction disorders, valve regurgitation and diastolic dysfunction occur more often in male patients with diagnosed ankylosing spondylitis for over 15 years than in the normal population? *Clin Rheumatol* 2006; 25: 24-9.
4. Roldan CA. Valvular and coronary heart disease in systemic inflammatory diseases: Systemic Disorders in heart disease. *Heart* 2008; 94: 1089-101.
5. O'Neill TW, Bresnihan B. The heart in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 705-6.
6. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 325-31.
7. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med* 2011; 22: 554-60.
8. Savoia C, Schiffrin EL. Inflammation in hypertension. *Curr Opin NephrolHypertens* 2006; 15: 152-8.
9. Känel R, Jain S, Mills PJ, Nelesen RA, Adler KA, Hong S et al. Relation of nocturnal blood pressure dipping to cellular adhesion, inflammation and hemostasis. *J Hypertens* 2004; 22: 2087-93.
10. Turgay Yıldırım O, Gonullu E, Aydın F, Aksit E, Hüseyinoglu Aydın A, Dağtekin E. Nocturnal blood pressure dipping is similar in rheumatoid arthritis patients as compared to a normal population. *Z Rheumatol* 2018 Apr 12. doi: 10.1007/s00393-018-0451-4.
11. Karakulak UN, Sahiner L, Maharjan N, Okutucu S, Evranos B, Aladag E, et al. Evaluation of the ambulatory arterial stiffness index in patients with rheumatoid arthritis. *Blood Press Monit* 2015; 20: 254-9.
12. Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension*. 2000; 36: 894-900.
13. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CR, Pierdomenico SD, Verdecchia P et al. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: The ambulatory blood pressure collaboration in patients with hypertension (ABC-H) meta-analysis. *Hypertension* 2016; 67: 693-700.
14. Berg IJ, van der Heijde D, Dagfinrud H, et al. Disease activity in ankylosing spondylitis and associations to markers of vascular pathology and traditional cardiovascular disease risk factors: a cross-sectional study. *J Rheumatol* 2015;42:645-53.
15. Vinker Shuster M, Gendelman O, Tiosano S, Comaneshter D, Cohen AD, Amital H. Ischemic heart disease and ankylosing spondylitis-assessing the role of inflammation. *Clin Rheumatol* 2018; 37: 1053-8.
16. Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33:2167-72.
17. Alves MG, Espirito-Santo J, Queiroz MV, Madeira H, Macieira-Coelho E. Cardiac alterations in ankylosing spondylitis. *Angiology* 1988;39:567-71.
18. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;34:585-92.
19. van Eijk IC, Peters MJ, Serné EH, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Smulders YM, et al. Microvascular function is impaired in ankylosing spondylitis and improves after tumour necrosis factor alpha blockade. *Ann Rheum Dis* 2009;68:362-6.