

# Czynniki ryzyka powikłań w układzie sercowo-naczyniowym w przebiegu zapalnych, seronegatywnych spondyloartropatii

Risk factors of cardiovascular complications in inflammatory seronegative spondyloarthropathies

Patrycja Ozdowska<sup>1</sup>, Rafał Dąbrowski<sup>1</sup>, Piotr Głuszko<sup>2</sup>, Hanna Szwed<sup>1</sup>

<sup>1</sup>II Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, Warszawa

<sup>2</sup>Klinika i Poliklinika Reumatologii, Instytut Reumatologii, Warszawa

## WSTĘP

Mimo postępu w leczeniu i nakładów ponoszonych na profilaktykę chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD) choroba wieńcowa pozostaje główną przyczyną zgonów na świecie. Często podnoszony jest temat przewlekłych chorób zapalnych jako niezależnego czynnika ryzyka CVD. Obecność w blaszkach miażdżycowych komórek układu immunologicznego i mediatorów zapalenia stanowi dowód potwierdzający powyższą tezę [1]. Pośród chorób zapalnych istotny odsetek stanowią choroby tkanki łącznej. Znaczna liczba badań kardiologicznych u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) pozwoliła Europejskiej Lidze Przeciwrzeumatycznej na opracowanie zaleceń profilaktyki CVD. Brak wystarczających dowodów w przypadku pozostałych spondyloartropatii seronegatywnych, takich jak zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) i łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), nie daje obecnie podstaw do opracowania podobnych zaleceń w tych grupach chorych [2].

## SPONDYLOARTROPATIE ZAPALNE I CZYNNIKI RYZYKA POWIKŁAŃ SERCOWO-NACZYNIOWYCH

Utrzymująca się stymulacja układu immunologicznego u chorych na spondyloartropatie seronegatywne powoduje przewlekły proces zapalny, a biorące w nim udział komórki oraz mediatory zapalenia mogą wpływać na obserwowaną w tych grupach pacjentów dysfunkcję śródbłonna. W surowicy chorych na ŁZS i ZZSK stwierdza się wyższe niż w populacji ogólnej stężenie białka C-reaktywnego oznaczanego metodą wysokoczułą (hsCRP), leukocytów i podwyższony wskaźnik sedymentacji erytrocytów (OB). Z badań przeprowadzonych wśród chorych na RZS wynika, że podwyższone

stężenie CRP negatywnie wpływa na funkcję śródbłonna. Białko to współdziała z prozapalnymi cytokinami w tworzeniu, a następnie destabilizacji blaszek miażdżycowych oraz promuje niekorzystne zmiany w składzie lipoprotein, m.in. poprzez obniżanie stężenia HDL i niekorzystną jego modyfikację, osłabiającą właściwości przeciwmiażdżycowe. Procesy zapalne są szczególnie aktywne w obrębie naczyń i dotyczą głównie części wstępującej i odcinka brzusznej aorty oraz naczyń w obrębie klatki piersiowej, w tym naczyń wieńcowych [3, 4]. Zapalenie aorty stwierdza się u chorych z kilkuletnim przebiegiem ZZSK. Opisano przypadki współwystępowania seronegatywnych spondyloartropatii z chorobą Takayasu [5]. W publikacjach dotyczących ŁZS i ZZSK podnoszony jest problem częstszego występowania zespołu metabolicznego i jego składowych. Może się to wiązać z aktywnością prozapalnych cytokin, np. TNF-alfa, powodujących insulinooporność [6–9].

## NADCIŚNIENIE TĘTNICZE, ZABURZENIA LIPIDOWE I CUKRZYCA

U ponad połowy chorych na spondyloartropatie zapalne występuje nadciśnienie tętnicze, ze zbliżoną częstością u osób z ŁZS i ZZSK oraz około 1,3-krotnie częściej w porównaniu z populacją ogólną [6]. Nie można wykluczyć niekorzystnego wpływu leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i kortykosteroidami. Doniesienia na temat korzystnego wpływu terapii antagonistami TNF-alfa na redukcję ciśnienia tętniczego poprzez zmniejszanie sztywności aorty wymagają dalszego potwierdzenia [10, 11]. Podnoszony jest temat hipotonii ortostatycznej, co wiąże się z możliwą dysfunkcją układu autonomicznego w ZZSK [12, 13]. Częstość hiperlipidemii u chorych na spondyloartropatie jest 1,2-krotnie wyższa

### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Rafał Dąbrowski, II Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, ul. Spartańska 1, 02–637 Warszawa, tel: +48 22 343 40 50,

e-mail: rdabrowski45@gmail.com

Praca wpłynęła: 08.07.2012 r.

Zaakceptowana do druku: 02.08.2012 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

niż w populacji ogólnej [6]. U pacjentów z aktywnym ZZSK wykazano niższe stężenie cholesterolu całkowitego, ale także istotnie niższe stężenie cholesterolu frakcji HDL, co skutkuje wzrostem wskaźnika aterosklerozy [14]. Ponadto zarówno u chorych na ZZSK, jak i ŁZS występuje podwyższone stężenie triglicerydów. Za zapalną patogenezą dyslipidemii może przemawiać fakt, że u osób leczonych antagonistami TNF-alfa zaobserwowano poprawę profilu lipidowego pod postacią wzrostu stężenia HDL [15, 16]. Ryzyko wystąpienia cukrzycy u chorych na ŁZS i ZZSK jest odpowiednio 1,5- i 1,2-krotnie wyższe w porównaniu z populacją ogólną [6]. Potwierdzono korzystny wpływ leczenia biologicznego na profil glikemii u pacjentów z ŁZS [17]. U chorych na spondyloartropatie zapalne postępująca dysfunkcja układu ruchowego skutkuje ograniczeniem aktywności fizycznej, co sprzyja rozwojowi otyłości, wraz z zaburzeniami tolerancji glukozy, hiperlipidemią czy nadciśnieniem tętniczym.

### SPONDYLOARTROPATIE ZAPALNE I POWIKŁANIA SERCOWO-NACZYNIOWE

Występowanie ŁZS i ZZSK wiąże się ze zwiększonym odsetkiem śmiertelności w porównaniu z populacją ogólną [18, 19]. Większość zgonów jest spowodowanych przyczynami kardiologicznymi, a ryzyko zgonu jest 1,3-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej. Chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w spondyloartropatiach zapalnych są wyższe, niż wynikałoby to ze zwiększonej częstości występowania tradycyjnych czynników ryzyka choroby wieńcowej [6, 20–22]. Całkowite ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na spondyloartropatie zapalne jest wypadkową współdziałania tradycyjnych i zapalnych czynników ryzyka, predyspozycji genetycznych (np. obecność genu HLA B27) oraz farmakoterapii stosowanej w leczeniu choroby podstawowej [23]. Istotne znaczenie mają w tej grupie pacjentów działania niepożądane niesteroidowych leków przeciwzapalnych, kortykosteroidów i innych. Gen HLA B27 występuje u 90% chorych na ZZSK oraz u ok. 40–50% osób z ŁZS. Obecność tego genu może odgrywać istotną rolę w patogenezie rozwoju zaburzeń w obrębie układu białocierewodzącego serca pod postacią zaawansowanych bloków przewodzenia i w rozwoju niedomykalności aortalnej [24–26]. Potwierdzono korelację zaburzeń rytmu i przewodzenia z obecnością genu HLA B27 u chorych na ZZSK. Opisano przypadki bloków przedsionkowo-komorowych skutkujących koniecznością implantacji układu stymulującego serce u pacjentów HLA B27 dodatnich, których wystąpienie poprzedzało o kilka lat rozpoznanie spondyloartropatii zapalnej. Istnieją przypadki przemijającego bloku całkowitego w grupie spondyloartropatii zapalnych w okresie zaostrzenia choroby i ustępującego po leczeniu niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi [23]. Na podstawie badania, w którym analizie poddano ponad 3000 chorych na ŁZS i 2000 osób z ZZSK, udowodniono, że występowanie choroby niedo-

krwiennej serca jest odpowiednio 1,3- i 1,2-krotnie wyższe w porównaniu z populacją ogólną [6]. Podobnie w grupie pacjentów z ZZSK i ŁZS występuje istotnie wyższy (odpowiednio 1,8- i 1,5-krotnie) odsetek przypadków niewydolności serca niż w populacji ogólnej, chorób naczyń obwodowych (1,6-krotnie wyższy) i chorób ośrodkowego układu nerwowego o etiologii naczyniowej (odpowiednio 1,7- i 1,3-krotnie wyższy) [6].

### ŁUSZCZYCOWE ZAPALENIE STAWÓW

U chorych na ŁZS wykazano 2-krotnie zwiększone ryzyko zawału serca i niestabilności wieńcowej [21]. W badaniach ultrasonograficznych tętnic szyjnych u pacjentów z ŁZS stwierdzono pogrubienie błony środkowej i wewnętrznej (CIMT) [27]. Pogrubienie CIMT korelowało z czasem trwania choroby, stężeniem cholesterolu, triglicerydów i stężeniem glukozy w surowicy, ale nie wiązało się z aktywnością choroby podstawowej [28]. U osób z ŁZS subkliniczne zmiany miażdżycowe stwierdza się mimo niskiego ryzyka tradycyjnych czynników choroby wieńcowej, co może potwierdzać niekorzystną rolę przewlekłego procesu zapalnego w powstawaniu miażdżycy [27]. W badaniach podnoszony jest korzystny wpływ leczenia biologicznego (antagonistami TNF-alfa) na hamowanie rozwoju zmian miażdżycowych i funkcję śródbłonna [29]. W przebiegu ŁZS może też wystąpić niewydolność serca, zarówno rozkurczowa, jak i skurczowa [30, 31]. Opisano wydłużenie odstępu PR w spoczynkowych zapisach elektrokardiograficznych, bez zmian innych parametrów [32]. Obecność łuszczycy jest silnym i niezależnym czynnikiem ryzyka CVD.

### ZESZTYWNIAJĄCE ZAPALENIE STAWÓW KRĘGOSŁUPA

Istotne klinicznie zmiany w obrębie układu sercowo-naczyniowego stwierdza się u ok. 10% chorych na ZZSK. Natomiast zmiany subkliniczne, podlegające jednak przyspieszonej progresji, można zaobserwować nawet u 80% tych pacjentów [33, 34]. W grupie osób z ZZSK stwierdza się upośledzoną funkcję śródbłonna, ale pogrubienie CIMT nie jest tak częste jak u pacjentów z ŁZS [35, 36]. Podobnie sprzeczne doniesienia dotyczą wpływu stosowanego leczenia biologicznego na rozwój zmian miażdżycowych [37–39]. U chorych na ZZSK ryzyko zawału serca jest ponad 2-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej [40]. Wyniki badań echokardiograficznych z dipiridamolem u chorych na ZZSK wykazały upośledzoną rezerwę wieńcową, co pośrednio świadczy o zaburzeniach krążenia wieńcowego w tej grupie osób [41]. Nie ma jak dotąd prac dotyczących morfologii zmian w tętnicach wieńcowych w przebiegu spondyloartropatii. Istnieją kazuistyczne doniesienia o tętniakach naczyń wieńcowych u pacjentów z ZZSK (HLA B27 dodatnich), które towarzyszyły tętniakowatemu poszerzeniu aorty wstępującej i zatoki Valsalvy [42, 43]. U tych chorych stwierdza się często poszerzenie aorty, które

może być spowodowane zmniejszoną elastycznością ściany aorty w wyniku nacieku zapalnego i przewlekłego włóknienia w obrębie jej ściany, z następową utratą włókien sprężystych. Efekt toczącego się procesu zapalnego można stwierdzić w badaniu echokardiograficznym pod postacią pogrubienia ściany aorty wstępującej, głównie w obrębie opuszki, oraz płatków zastawki aortalnej u wielu chorych. Proces zapalny może również obejmować połączenie aortalno-mitralne, przechodząc na przedni płatek mitralny, co skutkuje rozwojem niedomykalności mitralnej [44]. Zajęcie opuszki i zastawki aortalnej można stwierdzić w echokardiograficznym badaniu przezprzełykowym nawet u 82% pacjentów. Według większości autorów zajęcie aorty koreluje z czasem trwania choroby i wiekiem badanych, natomiast nie ma związku z aktywnością choroby podstawowej [45]. Niedomykalność aortalna, zwykle mała do umiarkowanej, jest, obok zaburzeń przewodzenia, najczęściej spotykaną patologią układu sercowo-naczyniowego u chorych na ZZSK. Obecny stan wiedzy nie pozwala przewidzieć szybkości progresji niedomykalności aortalnej, co wykazano w trwającym 3 lata badaniu obserwacyjnym pacjentów z ZZSK [45]. U ok. 20–50% osób z ZZSK dochodzi do rozwoju rozkurczowej niewydolności serca. W piśmiennictwie występują sprzeczne dane na temat wpływu wieku pacjenta, czasu trwania i aktywności choroby podstawowej na rozwój niewydolności serca [46, 47]. Proces zapalny z postępującym włóknieniem obejmujący m.in. okolice połączenia aortalno-mitralnego i błoniastą część przegrody międzykomorowej może uszkadzać zlokalizowany w tej okolicy węzeł przedsionkowo-komorowy oraz odchodzące od niego struktury pęczka Hisa, powodując zaburzenia przewodzenia, stwierdzane nawet u 30–40% chorych na ZZSK [34]. Rezultaty innych badań wskazują na możliwą niedokrwienną etiologię uszkodzenia węzła przedsionkowo-komorowego, wynikającą z przerostu mięśniówki, z następowym szklwieniem w obrębie naczyń odżywczych zaopatrujących węzeł. Dotychczas opisano bloki przedsionkowo-komorowe I, II i III stopnia, bloki odnóg i wiązek pęczka Hisa, a także zaburzenia rytmu, głównie pod postacią pojedynczych, przedwczesnych pobudzeń komorowych [48]. W spoczynkowym zapisie elektrokardiogramu u chorych na ZZSK można zaobserwować wydłużony odstęp PR i poszerzenie zespołów QRS w porównaniu z populacją ogólną, co może przemawiać za dysfunkcją węzła przedsionkowo-komorowego i odnóg pęczka Hisa objętych procesem zapalnym z następowym włóknieniem [49]. U chorych na ZZSK może też dochodzić do dysfunkcji układu autonomicznego, co wykazano w badaniach metodą Holtera na podstawie obniżonych parametrów zmienności rytmu serca [12, 13, 48, 50].

## PODSUMOWANIE

W pracach dotyczących powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na spondyloartropatie zapalne wskazuje się na zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Jednak

hipotezy dotyczące możliwej roli czynników zapalnych w patogenezie rozwoju miażdżycy i związanych z nią powikłań wciąż do końca nie wyjaśniają wszystkich zagadnień. Nie określono też jednoznacznie wpływu metod leczenia chorób podstawowych na rozwój powikłań sercowo-naczyniowych i ich roli w zapobieganiu progresji zmian miażdżycowych. Biorąc pod uwagę, że szczyt zapadalności na ZZSK przypada na trzecią dekadę życia, a progresja miażdżycy w tej grupie chorych jest przyspieszona, ryzyko wystąpienia u tych pacjentów choroby wieńcowej w ciągu dalszego trwania życia może być istotne. Dlatego opracowanie właściwych standardów postępowania nabiera szczególnego znaczenia. Autorzy zajmujący się tematyką spondyloartropatii zapalnych wskazują na potrzebę przeprowadzenia dalszych badań w celu ustalenia spójnego stanowiska dotyczącego profilaktyki i skutecznego leczenia chorych na ŁZS oraz ZZSK.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

## Piśmiennictwo

- Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 2129–2138.
- Peters MJ, Symmons DP, McCarey D 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: 325–331.
- Palazzi C, Salvarani C, D'Angelo S, Olivieri I. Aortitis and periaortitis in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*, 2011; 78: 451–455.
- Palazzi C, D'Angelo S, Lubrano E, Olivieri I. Aortic involvement in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*, 2008; 26 (suppl. 49): S131–S134.
- Bilge NS, Kasifoglu T, Cansu DU, Korkmaz C. Retrospective evaluation of 22 patients with Takayasu's arteritis. *Rheumatol Int*, 2012; 32: 1155–1159.
- Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *Rheumatol*, 2006; 33: 2167–2172.
- Raychaudhuri SK, Chatterjee S, Nguyen C et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis. *Metab Syndr Relat Disord*, 2010; 8: 331–334.
- Mathieu S, Gossec L, Dougados M, Soubrier M. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011; 63: 557–563.
- Papadakis JA, Sidiropoulos PI, Karvounaris SA et al. High prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular risk factors in men with ankylosing spondylitis on anti-TNFalpha treatment: correlation with disease activity. *Clin Exp Rheumatol*, 2009; 27: 292–298.
- Angel K, Provan SA, Gulseth HL et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonists improve aortic stiffness in patients with inflammatory arthropathies: a controlled study. *Hypertension*, 2010; 55: 333–338.
- Angel K, Provan SA, Fagerhol MK et al. Effect of 1-year anti-TNF-alpha therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study. *Am J Hypertens*, 2012; 25: 644–650.
- Toussirot E, Bahjaoui-Bouhaddi M, Poncet JC et al. Abnormal autonomic cardiovascular control in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 1999; 58: 481–487.

13. Borman P, Gokoglu F, Kocaoglu S, Yorgancioglu ZR. The autonomic dysfunction in patients with ankylosing spondylitis: a clinical and electrophysiological study. *Clin Rheumatol*, 2008; 27: 1267–1273.
14. van Halm VP, van Denderen JC, Peters MJ et al. Increased disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 2006; 65: 1473–1477.
15. Spanakis E, Sidiropoulos P, Papadakis J et al. Modest but sustained increase of serum high density lipoprotein cholesterol levels in patients with inflammatory arthritides treated with infliximab. *J Rheumatol*, 2006; 33: 2440–2446.
16. van Eijk IC, de Vries MK, Levels JH et al. Improvement of lipid profile is accompanied by atheroprotective alterations in high-density lipoprotein composition upon tumor necrosis factor blockade: a prospective cohort study in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, 2009; 60: 1324–1330.
17. Ursini F, Succurro E, Grembiale A et al. Sudden progression from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes after discontinuation of administration of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  antibody infliximab. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69: 2114–2117.
18. Zochling J, Braun J. Mortality in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*, 2009; suppl. 55: S127–S130.
19. Peters MJ, van Eijk IC, Smulders YM et al. Signs of accelerated preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*, 2010; 37: 161–166.
20. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondyloarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 2004; 34: 585–592.
21. Gladman DD, Ang M, Su L et al. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2009; 68: 1131–1135.
22. Mathieu S, Motreff P, Soubrier M. Spondyloarthropathies: an independent cardiovascular risk factor? *Joint Bone Spine*, 2010; 77: 542–545.
23. Vinsonneau U, Brondex A, Mansourati J et al. Cardiovascular disease in patients with spondyloarthropathies. *Joint Bone Spine*, 2008; 75: 18–21.
24. Bergfeldt L. HLA-B27-associated cardiac disease. *Ann Intern Med*, 1997; 127: 621–629.
25. Tolat A, Krishnan S, Lippman N et al. Advanced heart block and atrial flutter in a patient with HLA B27 spondyloarthropathy. *Europace*, 2010; 12: 903–904.
26. Bergfeldt L, Insulander P, Lindblom D et al. HLA-B27: an important genetic risk factor for lone aortic regurgitation and severe conduction system abnormalities. *Am J Med*, 1988; 85: 12–18.
27. Tam LS, Shang Q, Li EK et al. Subclinical carotid atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*, 2008; 59: 1322–1331.
28. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Amigo-Diaz E et al. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum*, 2007; 57: 1074–1080.
29. Di Minno MN, Iervolino S, Peluso R et al.; CaRRDs study group: Carotid intima-media thickness in psoriatic arthritis: differences between tumor necrosis factor- $\alpha$  blockers and traditional disease-modifying antirheumatic drugs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011; 31: 705–712.
30. Shang Q, Tam LS, Yip GW et al. High prevalence of subclinical left ventricular dysfunction in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*, 2011; 38: 1363–1370.
31. Eliakim-Raz N, Shuvy M, Lotan C, Planer D. Psoriasis and dilated cardiomyopathy: coincidence or associated diseases? *Cardiology*, 2008; 111: 202.
32. Feld J, Weiss G, Rosner I et al. Electrocardiographic findings in psoriatic arthritis: a case-controlled study. *J Rheumatol*, 2008; 35: 2379–2382.
33. Roldan CA, Chavez J, Wiest PW et al. Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis. *J Am Coll Cardiol*, 1998; 32: 1397–1404.
34. Przepiera-Bedzak H, Peregud-Pogorzelska M, Brzosko I et al. Zmiany w sercu w przebiegu zeszywniającego zapalenia stawów kregoslupa. *Pol Przegl Kardiol*, 2004; 6: 345–348.
35. Sari I, Okan T, Akar S et al. Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology*, 2006; 45: 283–286.
36. Bodnár N, Kerekes G, Seres I et al. Assessment of subclinical vascular disease associated with ankylosingspondylitis. *J Rheumatol*, 2011; 38: 723–729.
37. Mathieu S, Joly H, Baron G et al. Trend towards increased arterial stiffness or intima-media thickness in ankylosing spondylitis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Rheumatology*, 2008; 47: 1203–1207.
38. Syngle A, Vohra K, Sharma A, Kaur L. Endothelial dysfunction in ankylosing spondylitis improves after tumor necrosis factor- $\alpha$  blockade. *Clin Rheumatol*, 2010; 29: 763–770.
39. Capkin E, Kiris A, Karkucak M et al. Investigation of effects of different treatment modalities on structural and functional vessel wall properties in patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*, 2011; 78: 378–382.
40. Peters MJ, Visman I, Nielen MM et al. Ankylosing spondylitis: a risk factor for myocardial infarction? *Ann Rheum Dis*, 2010; 69: 579–581.
41. Caliskan M, Erdogan D, Gullu H et al. Impaired coronary microvascular and left ventricular diastolic functions in patients with ankylosing spondylitis. *Atherosclerosis*, 2008; 196: 306–312.
42. Huffer LL, Furgerson JL. Aortic root dilatation with sinus of Valsalva and coronary artery aneurysms associated with ankylosing spondylitis. *Tex Heart Inst J*, 2006; 33: 70–73.
43. Worthley MI, Curtis MJ. Coronary aneurysms and ankylosing spondylitis: what stenting option is truly optimal? *Int J Cardiol*, 2006; 106: 422–423.
44. Krarup NH, Poulsen SH, Baandrup U et al. Aorto-mitral inflammation in rheumatological disease: transoesophageal echocardiographic presentation. *Eur J Echocardiogr*, 2007; 8: 346–351.
45. Roldan CA, Chavez J, Wiest PW et al. Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis. *J Am Coll Cardiol*, 1998; 32: 1397–1404.
46. 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: 24–29.
47. Crowley JJ, Donnelly SM, Tobin M et al. Doppler echocardiographic evidence of left ventricular diastolic dysfunction in ankylosing spondylitis. *Am J Cardiol*, 1993; 71: 1337–1340.
48. Kazmierczak J, Peregud-Pogorzelska M, Biernawska J et al. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in patients with ankylosing spondylitis. *Angiology*, 2007; 58: 751–756.
49. Dik VK, Peters MJ, Dijkmans PA et al. The relationship between disease-related characteristics and conduction disturbances in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*, 2010; 39: 38–41.
50. Kaya EB, Okutucu S, Aksoy H et al. Evaluation of cardiac autonomic functions in patients with ankylosing spondylitis via heart rate recovery and heart rate variability. *Clin Res Cardiol*, 2010; 99: 803–808.