

Romatooid artritli hastalarda kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ve metabolik sendrom

Funda CÜREBAL-YALÇIN (*), Aytekin OĞUZ (**), Huriye BERK-TAKIR (***),
Mümtaz TAKIR (****), Füsün MORAL-OĞUZ (*****), Mehmet UZUNLULU (*****)

ÖZET

Romatooid artrit (RA) morbidite ve mortalitesi yüksek, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. RA'da en sık ölüm nedeni kardiyovasküler olaylardır. Bu çalışmada RA'lı hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) risk faktörleri ve metabolik sendrom sıklığını araştırarak RA ile KVH insidansı arasındaki ilişkiyi bu açıdan değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışma; SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Romatoloji polikliniğinde takip edilen ve çalışma kriterlerine uyan romatooid artritli 100 hasta ile benzer yaş ve cinsiyet özelliklerine sahip gönüllü 91 kişi üzerinde yapıldı.

Her iki grup arasında total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid düzeyi, diyabet sıklığı, sigara kullanımı, ailede erken KVH öyküsü açısından anlamlı fark yoktu. RA'lı hastalarda hipertansiyon sıklığı kontrol grubuna göre daha yüksekti (% 49'a karşılık % 27; $p<0.05$). Metabolik sendrom sıklığı RA grubunda % 9 daha yüksekti ($p>0.05$).

Bulgular RA'lı hastalarda hipertansiyon ve metabolik sendrom sıklığındaki artışın bu hastalarda KVH riskinin artmış olmasında etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Romatooid artrit, kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom

SUMMARY

Cardiovascular disease risk factors and metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease with high morbidity and mortality. The most frequent mortality reason in RA is cardiovascular events. In this study we aimed to investigate cardiovascular disease (CVD) risk factors and frequency of metabolic syndrome in patients with RA and to determine the relationship between RA and CVD incidence in this respect.

One hundred patients with RA followed in SSK Göztepe Education Hospital Rheumatology Clinic and eligible to study protocol and 91 voluntary cases having similar age and sex characteristics were enrolled in the study.

There was no statistically significant difference between two groups according to total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglyceride levels, frequency of diabetes mellitus, smoking history and family history of early CVD. Frequency of hypertension was higher in RA group than control group (49 % versus 27 %; $p<0.05$). Frequency of metabolic syndrome was higher in RA group, but the difference was not statistically significant from control group (37 % versus 28 %; $p>0.05$). Frequency of metabolic syndrome was 9% higher in RA group ($p>0.05$).

These findings suggest that increased frequency of hypertension and metabolic syndrome may play a role in high prevalence of CVD in patients with RA.

Key words: Rheumatoid arthritis, cardiovascular disease, metabolic syndrome.

Romatooid artrit etiyolojisi bilinmeyen, kronik inflamatuvar, ilerleyici otoimmün bir hastalıktır (1). Prevalansı bir çok popülasyonda % 0.5-1 arasındadır (2). Bu hastalarda, genel popülasyon ile karşılaştırıldığında mortalite

yüksektir ve ölüm nedenlerinin yaklaşık yarısı KVH'larla bağlıdır (3,4). Bu hastalarda kardiyak olayların artışı bir kaç sebeple açıklanmaya çalışılmışsa da, hangi etkenin veya etkenlerin esas rolü oynadığı bilinmemektedir.

SSK Göztepe Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Asist. Dr.*; İç Hastalıkları Klinik Şefi, Prof. Dr.**; SSK Süreyyapaşa Göğüs Kalp ve Damar Hastalıkları Hastanesi, Asist. Dr.***; SSK Göztepe Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Uz. Dr.****; SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Romatoloji, Uz. Dr.*****

RA'lı hastalarda hipertansiyon sıklıkla birlikte bulunmaktadır ve ilginç bir şekilde hastaların büyük bir bölümünde hastalık başladıktan sonra hipertansiyon görülmektedir (5). Sigara RA gelişiminde önemli bir risk faktörüdür (6). Özellikle RF pozitifliği ve romatoid nodülü olan hastalar ile sigara arasında bir ilişki vardır. Henüz klasik major KVH risk faktörleri arasında sayılmasa da, metabolik sendrom KVH için önemli bir risk faktörüdür. Metabolik sendromlu hastalarda KV olayların artmış olduğu gösterilmiştir (7). Bu çalışmada RA'lı hastalarımızda major KVH risk faktörleri ve metabolik sendrom sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışma; SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Romatoloji polikliniğinde RA tanısıyla takip edilen 100 hasta (81 kadın, 19 erkek) ve 91 sağlıklı kontrol (69 kadın, 22 erkek) olmak üzere toplam 191 kişi üzerinde yapıldı. RA tanısına ek olarak başka bir bağ doku hastalığı olan, alkol veya ilaç bağımlısı olanlar çalışma dışı bırakıldı. RA tanısı için Amerikan Romatoloji Derneği'nin 1987 yılı düzeltilmiş sınıflandırma kriterleri (8), KVH risk faktörleri olarak Türk Kardiyoloji Derneği 2002 Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu (Tablo 1)(9), metabolik sendrom tanı kriterleri olarak Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programının üçüncü erişkin tedavi paneli kılavuzu (10), hipertansiyon tanısı için JNC VII kriterleri (11), diyabet tanısı için Amerikan Diyabet Derneği (ADA)'nin 2003 yılı değerlendirme kriterleri esas alındı (12). Bozulmuş açlık plazma glukoz değeri olarak 100-125 mg/dl arası kullanıldı.

Tüm bireylerin ayrıntılı öyküleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık ve izlem süreleri, sigara ve alkol alışkanlıkları, kullandıkları ilaçlar, özgeçmişleri, soygeçmişte kardiyovasküler hastalıklar ile ilgili verileri kaydedildi. Antropometrik ölçümlerden beden ağırlığı, boy, bel

Tablo 1. Türk kardiyoloji derneği koroner kalp hastalığı risk faktörleri.

1. Ailede erken koroner arter hastalık öyküsü;
Kadın akraba için <65 yaş,
Erkek akraba için <55 yaş.
2. HDL-kolesterol <40 mg/dL.*
3. Hipertansiyon.
Sistolik \geq 140 mmHg
Diyastolik \geq 90 mmHg
veya antihipertansif ilaç kullanımı.
4. Yaş.
Erkek \geq 45 yaş,
Kadın \geq 55 yaş.
5. Sigara kullanımı
6. Diabetes mellitus
7. Hiperkolesterolemi.
Total kolesterol \geq 200 mg/dl,
LDL-kolesterol \geq 130 mg/dl.

*HDL-k >60 mg/dL ise negatif risk faktörüdür. Risk faktörleri toplamından 1 çıkarılır.

çevresi, standart ölçüm aletleriyle aynı kişi tarafından ölçüldü. Beden kütle indeksi (BKİ); hastanın kilosunun, boyunun karesine bölünerek (ağırlık/boy²-kg/m²) hesaplandı. İstatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapıldı. Sonuçlar, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan her iki grup arasında cinsiyet ve yaşlarının dağılımı, beden kütle indeksi ve bel-kalça oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. RA grubunda kontrol grubuna göre sistolik kan basıncı (128 mmHg'ye karşılık 121 mmHg; p<0.01), diyastolik kan basıncı (79 mmHg'ya karşılık 76 mmHg; p<0.05) ve ortalama arteri kan basıncı (112 mmHg'ye karşılık 106 mmHg; p<0.01) daha yüksek bulundu.

Laboratuvar verilerinden açlık plazma glukozu, trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol/HDL, LDL/HDL kolesterol, non-HDL kolesterol düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. RA grubunda kontrol grubuna göre HDL kolesterol, sedimantasyon ve CRP düzeyleri daha yüksekti (Tablo 2).

KVH risk faktörlerinden hipertansiyon sıklığı RA grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti (% 49'a karşılık % 27; p<0.05). Diğer risk faktörleri açısından iki grup karşılaştırıldığında; diyabet, sigara, ailede erken KVH öyküsü, yaş, total ve LDL kolesterol, HDL kolesterol istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tümünde p>0.05) (Tablo 3). Her iki gruptaki kadınların KVH risk faktörlerinin sıklığı karşılaştırıldı. RA grubundaki kadınlarda kontrol grubundaki kadınlara göre hipertansiyon sıklığı (% 48'e karşılık % 29; p<0.01) daha fazlaydı. Diabetes mellitus, sigara, aile öyküsü, yaş, disli-

Tablo 2. Grupların laboratuvar değerleri.

| | RA grubu ort±SS (n:100) | Kontrol grubu ort±SS (n:91) | p |
|------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|---------|
| Açlık plazma glukozu (mg/dl) | 98.01±26.03 | 96.84±17.29 | >0.05 |
| Trigliserid (mg/dl) | 124.11±62.55 | 131.64±64.06 | >0.05 |
| Total kolesterol (mg/dl) | 199.72±38.05 | 195.24±36.82 | >0.05 |
| LDL (mg/dl) | 124.19±28.45 | 121.70±34.73 | >0.05 |
| HDL (mg/dl) | 50.39±12.87 | 46.16±11.31 | <0.05 |
| Sedimantasyon (mm/s) | 37.84±20.97 | 20.33±12.19 | <0.0001 |
| CRP (mg/dl) | 3.47±10.02 | 0.49±0.37 | <0.01 |
| Total kolesterol/HDL | 4.14±1.01 | 4.42±1.22 | >0.05 |
| Non HDL | 148.38±34.69 | 149.36±36.59 | >0.05 |

Tablo 3. Grupların kardiyovasküler risk faktörleri açısından karşılaştırılması.

| | RA grubu (n:100) | Kontrol grubu (n:91) | |
|-------------------------------|---------------------|-------------------------|-----------------|
| HT (-) | 51 (% 51) | 64 (% 70.3) | χ^2 :7,43 |
| HT (+) | 49 (% 49) | 27 (% 29.7) | p<0.01 |
| DM (-) | 80 (% 80) | 76 (% 83.5) | χ^2 :0.39 |
| DM (+) | 20 (% 20) | 15 (% 16.5) | p>0.05 |
| Sigara (-) | 69 (% 69) | 63 (% 69.2) | χ^2 :0.001 |
| Sigara (+) | 31 (% 31) | 28 (% 30.8) | p>0.05 |
| Aile öyküsü (-) | 81 (% 81) | 80 (% 87.9) | χ^2 :1.71 |
| Aile öyküsü (+) | 19 (% 19) | 11 (% 12.1) | p>0.05 |
| E ≤45 Yaş; K ≤55 Yaş | 55 (% 55) | 49 (% 49) | χ^2 :0.02 |
| E >45 Yaş; K >55 Yaş | 45 (% 45) | 42 (% 46.2) | p>0.05 |
| TG ≤200 mg/dl; LDL ≤130 mg/dl | 60 (% 60) | 44 (% 48.4) | χ^2 :2.60 |
| TG >200 mg/dl; LDL >130 mg/dl | 40 (% 40) | 47 (% 51.6) | p>0.05 |
| HDL ≥40 mg/dl | 73 (% 73) | 62 (% 68.1) | χ^2 :0.54 |
| HDL <40 mg/dl | 27 (% 27) | 29 (% 31) | p>0.05 |

Tablo 4. Grupların metabolik sendrom tanı kriterleri açısından karşılaştırılması.

| | RA grubu (n:100) | Kontrol grubu (n:91) | |
|-------------------------|---------------------|-------------------------|----------------|
| Bel E ≤102 cm; K ≤88 cm | 46 (% 46) | 48 (% 52.7) | χ^2 :0.82 |
| Bel E >102 cm; K >88 cm | 54 (% 54) | 43 (% 47.3) | p>0.05 |
| HT (-) | 51 (% 51) | 64 (% 70.3) | χ^2 :7.43 |
| HT (+) | 49 (% 49) | 27 (% 29.7) | p<0.01 |
| Trigliserid <150 mg/dl | 78 (% 78) | 65 (% 71.4) | χ^2 :1.09 |
| Trigliserid ≥150 mg/dl | 22 (% 22) | 26 (% 28.6) | p>0.05 |
| HDL E >40; K >50 mg/dl | 54 (% 54) | 34 (% 37.4) | χ^2 :5.3 |
| HDL E <40; K <50 mg/dl | 46 (% 46) | 57 (% 62.6) | p<0.05 |
| APG <110 | 75 (% 75) | 70 (% 76.9) | χ^2 :0.09 |
| APG ≥110 mg/dl | 25 (% 25) | 21 (% 23.1) | p>0.05 |

Tablo 5. Grupların metabolik sendrom sıklığı.

| | RA Grubu (n:100) | Kontrol Grubu (n:91) | |
|-------------------|---------------------|-------------------------|-----------------|
| Metabolik sendrom | Yok 63 (% 63) | Yok 65 (% 71.4) | χ^2 = 1.74 |
| Var | 37 (% 37) | 26 (% 28.6) | p>0.05 |

pidemi (LDL>130 mg/dl, trigliserid>200 mg/dl, HDL<40 mg/dl) her iki gruptaki kadınlar karşılaştırıldığında fark saptanmadı (tümünde p>0.05). RA grubunda metabolik sendrom sıklığı % 9 oranında daha fazla idi (p>0.05) (Tablo 4, 5).

TARTIŞMA

Romatoid artritli hastalarda neden KVH insidansının arttığı bugün için tek bir yanıtı yoktur. Araştırmacıların bir bölümü RA inflamatuvar bir hastalık olduğu için inflamasyon mediyatörlerinin yüksek olmasıyla

ateroskleroz arasındaki ilişkiyi savunmuş, bir bölümü de RA tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı olabileceği fikrini ileri sürmüştür.

Bizim çalışmamızda da hipertansiyon RA grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek tespit edildi. Benzer bir çalışmada McEntegart ve ark., RA'lı hastalarda kontrol grubuna göre sistolik ve diyastolik kan basıncını yüksek bulurken (13), Alkabi ve ark. sistolik kan basıncını yüksek, diyastolik kan basıncını ise aynı bulmuşlardır (14). Kan basıncı yüksekliği uzun süre nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımına ya da nadiren de olsa renal vaskülit ve amiloidoza bağlı olabilir.

Bir diğer risk faktörü olan diyabet, çalışmamızda RA grubundaki hastaların % 20'sinde, kontrol grubundaki hastaların % 15'inde saptandı. Bozulmuş açlık glukozu ise RA grubunda % 19, kontrol grubunda % 15 oranında saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da RA grubunda açlık kan glukoz ortalaması daha yüksekti. Hakala ve ark.'nın çalışmasında da diyabet sıklığı kontrol grubuyla benzer bulunmuştur (15). Benzer şekilde Dessein ve ark. da steroid kullanan hastalar ile diyabet ve metabolik sendrom gelişimi arasında bir ilişki bulunmuşlardır (16). Aslında bu hastaların uzun süre steroid kullanmaları nedeniyle diyabet veya bozulmuş açlık plazma glukozu olan hasta sayısının daha yüksek olması beklenirdi. Bizim hastalarımızın da % 80'i steroid tedavisi almakta ve alan hastaların ortalama kullanma süreleri 5.96±5.41 (1-20) yıldır ve düşük doz steroid (2.5-7.5 mg/gün prednisolon) kullanıyorlardı. Bu sonuç kullanılan steroid dozunun düşük olmasına bağlanabilir.

Dislipidemi KVH için önemli bir risk faktörüdür. RA'lı hastalarda lipid profillerini irdeleyen çalışmaların sonuçları birbirinden farklıdır. Den Rincon ve ark., RA'lı hastalarda total kolesterol ve HDL kolesterol düzeyini düşük bulmuşlardır (17). Aynı çalışmada aterosklerotik indeks olarak tanımlanan total kolesterol/HDL kolesterol oranı yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda HDL kolesterol, RA grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksekti. LDL kolesterol ve total kolesterol RA grubunda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Munro ve ark., RA tedavisinde kullanılan antiromatizmal ilaç kombinasyonlarının (metotreksat, hidroklorokin, sulfasalazin) lipid profilini olumlu etkilediğini ve HDL kolesterol düzeyini artırdığını tespit etmiş-

lerdir (18). Entegard ve ark.'nın çalışmasında da hidrok-siklorokin kullanan hastalarda diğer ilaç kullananlara göre total kolesterol düzeyi daha düşük saptanmıştır (13). Günümüzde bu ilaçların lipid profiline olumlu etkilerini gösteren sınırlı çalışma vardır. Bu konuda daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Sigara, hem RA hem de KVH için değiştirilebilen ma-jör risk faktörlerinden biridir. Hutchinson ve ark. tara-fından sigara ile RA gelişimi arasında ilişki olduğu be-lirtilmiştir (6). Bizim çalışmamızda da RA grubun-dakilerin % 31'i, kontrol grubundakilerin % 28'i sigara kullanmaktaydı. Her iki grup arasında fark istatistiksek olarak anlamlı değildi.

RA'da KVH'a bağlı mortalitenin özellikle kadınlarda daha fazla olduğu bilinmektedir (19). Çalışmamızda RA ve kontrol grubundaki kadın hastaları KVH risk faktör-leri açısından karşılaştırdığımızda hipertansiyon dışın-daki diğer KVH risk faktörleri açısından fark yoktu.

Metabolik sendrom KVH ve diyabet gelişimi açısından riskin yüksek olduğu bir durumdur. RA'da metabolik sendrom sıklığı hakkında günümüzde sınırlı sayıda kli-nik çalışma vardır. Dessein ve ark., 2002 yılında RA'lı hastaların % 41'inde insülin direnci olduğunu tespit et-tiler (16). İnflamatuvar mediyatörlerin insülin direnci ile ilişkili bulunması bizi de romatoid artritli hastalarımız-da insülin direncinin bir klinik belirtisi olan metabolik sendrom hakkında araştırma yapmaya yöneltti. Çalış-mamızda RA'lı hastalarda metabolik sendrom % 37 oranında saptandı. Bu sıklık istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, kontrol grubuna göre daha yüksekti. Meta-bolik sendrom tanı kriterlerinden abdominal obezite RA grubunda en sık saptanan parametre idi (% 54). RA'lı hastaların günlük fizik aktivitelerinin daha düşük olma-sı ve tedavide kullandıkları kortikosteroidlerin bunda başlıca etken olabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak, bu çalışmanın verileri romatoid artritli hastalarda bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olan hipertansiyonun kontrol grubuna göre daha sık ol-duğunu göstermiştir. Metabolik sendrom da RA'lı has-talarda kontrol grubuna göre % 9 oranında daha sık bu-lunmuştur. RA'lı hastalarda saptadığımız hipertansiyon ve metabolik sendrom sıklığındaki yükseklik, bu has-talarda görülen KVH morbidite ve mortalite artışı ile iliş-kili olabilir.

KAYNAKLAR

1. MacGregor AJ, Silman AJ: Rheumatoid arthritis. Classification and epidemiology. In: Klippel JH, Dieppe PA, editors. Rheumatology. 2nd ed. London: Mosby 5(2):1-2.6, 1998.
2. Silman AJ, Pearson EJ: Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. Arthritis Res 4(suppl 3):S265-S272, 2002.
3. Ward MM: Recent Improvements in survival in patients with rheumatoid arthritis: better outcomes or different study designs? Arthritis Rheum 44:1467-1469, 2001.
4. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al: The mortality of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 37:481-494, 1994.
5. Kroot EJJA, van Gestel AM, Swinkels HL, et al: Chronic comorbidity in patients with early rheumatoid arthritis: a descriptive study. J Rheumatol 28:1511-1517, 2001.
6. Hutchinson D, Shepstone L, Moots R, et al: Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis, Particularly in patients without a family history of RA. Ann Rheum Dis 60:223-227, 2001.
7. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA 288(21):2709-16, 2002.
8. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al: American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis Rheum 31:315-324, 1988.
9. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu 2002.
10. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285(19):2486-2497, 2001.
11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ: Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC7). Hypertension 42(6):1206-52, 2003.
12. American Diabetes Association: Standarts of medikal care in diabetes. Diabetes Care 27:S15-S35, 2003.
13. McEntegart A, Capell HA, Creran D, et al: Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in population with rheumatoid arthritis. Rheumatol 40:640-644, 2001.
14. Alkaabi JK, Ho M, Levison R, Pullar T, Belch JJJ: Rheumatoid arthritis and macrovascular disease. Rheumatology 42:292-297, 2003.
15. Hakala M, Inen J, Reijonen H, Knip M, Koivisto O, Isimaki H: No association between rheumatoid arthritis and insulin dependent diabetes mellitus: an epidemiologic and immunogenetic study. J Rheumatol 19:856-858, 1992.
16. Dessein PH, Stanwix AE, Loffe BI: Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: acute phase response related decreased insulin sensitivity and high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis. Arthritis Res 4:R1-R5, 2002.
17. den Rincon I, Williams K, Stern M, Freeman G, Escalante A: High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. Arthritis Rheum 44:2737-2745, 2001.
18. Munro R, Morrison E, McDonald AG, Hunter JA, Madhok R, Capell HA: Effect of disease modifying agents on the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 56:374-377, 1997.
19. Wallberg-Jonsson S, Öhman ML, Rantapää-Dahlqvist S: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in northern Sweden. J Rheumatol 24:445-451, 1997.