

Ankilozan spondilitli hastalarda komorbid hastalıkların değerlendirilmesi

The evaluation of comorbid diseases in patients with ankylosing spondylitis

Serda Em, Mehtap Bozkurt, Mehmet Çağlayan, Pelin Oktayoğlu, Mehmet Karakoç, Kemal Nas

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı ankilozan spondilit (AS) hastalarında komorbid hastalıkları ve bulunma oranlarını belirlemektir.

Yöntemler: Bu çalışmaya 70 AS'li hasta, 70 romatoid artritli (RA) hasta ve 70 sağlıklı kontrol alındı. Demografik ve klinik özellikler kaydedildi. Tüm gruplar hipertansiyon, Aterosklerotik Kalp Hastalığı (ASKH), kalp yetmezliği, tiroid hastalıkları, akciğer hastalıkları, Tip2 diyabet ve serebrovasküler olay (SVO) açısından sorgulandı ve daha kapsamlı bilgi elde etmek için hasta kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Hasta ve kontrol grupları yaş, boy ve kilo bakımından benzerdi. AS'li hastalarda hipertansiyon görülme sıklığı, sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). Fakat AS ve RA hastaları hipertansiyon açısından karşılaştırıldığında böyle bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). AS ve RA'lı hastalarda ASKH ve kalp yetmezliği görülme sıklığı benzerdi ve AS hastaları kontrol grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık yoktu. AS'li hastalarda tiroid hastalıkları %12.8 olarak görülürken, Tip2 diyabet sıklığı %11.4 idi ve sağlıklı kontrollerle AS hastaları karşılaştırıldığında bu iki hastalık açısından iki grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.05$).

Sonuç: AS'li hastalarda, sağlıklı kontrollere göre hipertansiyon, tiroid hastalıkları ve diyabet görülme sıklığı anlamlı derecede yüksekti. Ancak RA'lı hastalar ve AS'li hastalar arasında komorbid hastalık açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

Anahtar kelimeler: Ankilozan spondilit, hipertansiyon, diyabet, tiroid hastalıkları, komorbidite

ABSTRACT

Objective: To evaluate comorbid diseases and existing rates of their in the patients with ankylosing spondylitis (AS).

Methods: Totally 70 patients with AS, 70 patients with rheumatoid arthritis (RA) and 70 healthy controls were included in this study. Demographic and clinical features were recorded. Study groups were questioned in terms of comorbid disease including hypertension, atherosclerotic heart disease (ASHD), heart failure, thyroid disease, lung disease, Type 2 diabetes, cerebrovascular events and the patients records were analyzed retrospectively to obtain more comprehensive information.

Results: The patient and control groups were similar in terms of age, height and weight. The prevalence of hypertension in the patients with AS were significantly higher than those in controls ($p<0.05$). However no difference was observed when the patients with AS and RA were compared with hypertension ($p>0.05$). The incidence of ASHD and cardiac failure in AS and RA were similar and no significant difference was observed in comparison with the positive and negative controls. The prevalence for thyroid diseases was 12.8% and the prevalence for Type 2 diabetes mellitus was 11.6% in the patients with AS. This difference between the two groups was significant compared to healthy controls ($p<0.05$).

Conclusion: The prevalence of hypertension, thyroid disorders and Type 2 diabetes mellitus in the patients with AS were significantly higher than those in controls. When the patients with AS were compared patients with RA, there was no significant difference in comorbid diseases between two groups.

Key words: Ankylosing spondylitis, hypertension, diabetes mellitus, thyroid disease, comorbidity

GİRİŞ

Ankilozan spondilit (AS), özellikle omurga ve sakroiliak eklemleri etkileyen, eklem dışı klinik bulgular gösterebilen, sistemik, kronik ve inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır. Seronegatif spondiloartropatilerin prototipidir [1,2]. Beyaz ırkta tahmini prevalansı % 0.6-0.9 arasında verilmektedir [2,3].

İnflamatuvar artritli hastalarda hipertansiyon, tiroid hastalıkları, kronik bronşiyal hastalıklar, osteoporoz gibi çok sayıda komorbit hastalık görülmektedir [4]. AS de inflamatuvar bir hastalıktır ve kontrolsüz sistemik inflamasyonun sonucu olarak AS hastalarında komorbit hastalıkların insidansında artış olduğu gösterilmiştir [5-7]. Bu komorbit hastalıklar önemli derecede mortalite-morbiditeyi artırır ve hastalığın tedavisini güçleştirir [5]. Üveit, bağırsak hastalığı, akciğer, kalp, deri, kemik ve böbrek tutulumu en yaygın görülen eklem dışı bulgular olmasına rağmen yine de AS'li hastalarda komorbid hastalıklarla ilgili özgün veri yetersizdir ve bazen hastalığa bağlı klinik durumlar tarafından maskeleyebilmektedir. Örneğin kalp kaynaklı bir göğüs ağrısı yanlışlıkla kas iskelet sisteminden kaynaklanan bir ağrı olarak değerlendirilebilmektedir [3].

Kardiyovasküler hastalıklar, tiroid hastalıkları ve Tip2 diyabet başta olmak üzere komorbit hastalıkların gelişiminde inflamasyon önemli olduğu düşünülmektedir [8,9]. AS etyopatogenezinde önemli rol oynayan TNF- α , aynı zamanda Tip-2 diyabet ve hipertansiyonun gelişiminde de önemli bir rol oynamaktadır [10]. Tao Xing ve ark, hipertansiyonu ve Tip2 diyabeti olan ve üçlü antihipertansif ilaç kullanmasına rağmen tansiyon regülasyonu yapılmayan AS'li bir hastada anti TNF (etanersept) kullanımı ile hem tansiyon hem de diyabet regülasyonu sağlandığını bildirilmektedir [11]. Başka bir çalışmada yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş AS hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında AS hastalarının kardiyovasküler hastalık açısından yüksek prevalansa sahip olduğu gösterilmiştir [12].

Başta romatoid artrit olmak üzere romatolojik hastalıklar ile tiroid hastalıkları arasında bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur [13-15].

AS ile birlikte görülebilen hastalıklar farklı populasyonlarda farklı derecelerde ortaya çıkabilir. Ancak bu konuda çok sınırlı veri mevcuttur [3,16]. Kronik hastalığı olanlarda genellikle komorbit has-

talıklara yeterince önem verilmemektedir ve çoğu zaman hastaların tedavi süreçleri eksik veya yetersiz kalmaktadır [3]. Bu yüzden Türkiye'de yapılan böyle bir çalışma, hastalığın gidişatını tahmin etmede ve yönetiminde sonraki çalışmalar için önemli olabilir. Biz daha önceki çalışmaların verilerine dayanarak çoğu komorbit hastalığın etyopatogenezinde inflamasyonun önemli olduğunu ve bu yüzden AS'li hastalarda normal popülasyona göre bu hastalıkların görülme sıklığının arttığını ileri sürmekteyiz. Çalışmamızın amacı AS'li hastalarda komorbit hastalıkları ve bulunma sıklığını belirlemektir.

YÖNTEMLER

Kesitsel çalışmamıza Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı konan 70 hasta, ACR tanı kriterlerine göre romatoid artrit (RA) tanısı konan 70 hasta ve 70 sağlıklı birey alındı. Randomize kontrollü olarak seçilen ve yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş RA hastaları pozitif kontrol grubunu oluştururken; sağlıklı ve herhangi bir ilaç kullanmayan hastane personeli negatif kontrol grubu olarak belirlendi.

Çalışma öncesi yerel etik kurul onayı alındı ve çalışma grubuna çalışmanın amacı ve içeriğiyle ilgili ön bilgilendirme yapıldı. Çalışmaya katılmayı kabul edenlere "aydınlatılmış onam formu" imzalatıldı ve çalışmaya dahil edildi. Tüm hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri kaydedildi. AS'li ve RA'lı hastalar ile kontrol grubu hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalıkları (ASKH), kalp yetmezliği, tiroid hastalıkları (hipotiroidi/ hipertiroidi/nodüler hastalık), akciğer hastalıkları (obstrüktif / restriktif AC hastalıkları), Tip2 diyabet ve serebrovasküler olaylar (SVO) olarak komorbit hastalıklar açısından sorgulandı ve daha kapsamlı bilgi elde etmek için hasta dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Geriye yönelik incelemede komorbidite açısından yeterli veriye sahip olunmayan hastalar, 60 yaş üstü hastalar, malignensi olanlar, overlap sendromlu romatizmal hastalar, mikst konnektif doku hastalığı olanlar, andiferansiye artritli olan hastalar dışlanma kriterleri olarak belirlendi.

İstatistiksel Analiz

İstatistik işlemler SPSS 16.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Ölçülebilen değişkenler ortalama \pm standart sapma ile, kategorik değişkenler sayıyla

ve yüzdeyle gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Grupların ortalamalarını karşılaştırmak için tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Oransal değişkenler arasındaki fark Ki-kare testi ile hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık % 95 güven aralığında $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

AS hasta grubunun yaş ortalaması 37.13 ± 8.42 yıl, RA'lıların ve sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması sırasıyla 33.12 ± 8.08 ve 35.52 ± 6.03 yıl idi. Yaş, boy ve kilo açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 1). Yalnızca cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı farklılık vardı. Hipertansiyon sıklığı kontrol grubuna göre AS'li hastalarda anlamlı olarak yüksek olmasına

rağmen ($p < 0.05$) böyle bir anlamlılık RA'lı hastalarla karşılaştırıldığında mevcut değildi (Tablo 2). ASKH ve kalp yetmezliği görülme sıklığı AS ve RA hastalarında birbirine yakındı ve aralarında anlamlı farklılık yoktu. AS hastalarının %12.8'sinde hipotiroidi, hipertiroidi veya nodüler hastalık olmak üzere tiroid hastalığı mevcuttu. Bu oran RA'lı hastalarla (%15.7) karşılaştırıldığında anlamlı değilken kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.05$). Diyabet, AS hastalarının % 11.4'ünde kontrol grubunun %1.4'ünde ve RA'lı hastaların %4.2'sinde mevcuttu. Diyabet sıklığı açısından AS'li hastalar ve RA'lı hastalar arasında anlamlı farklılık yokken; kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Akciğer hastalıkları ve serebrovasküler olaylar açısından AS hastaları ile kontroller arasında anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 1. Ankilozan spondilit, romatoid artrit ve sağlıklı kontrollerin demografik özellikleri (Ortalama \pm Standart sapma)

	AS (n=70)	RA (n=70)	Kontrol (n=70)	p
Kadın/Erkek	21/49	52/18	42/28	<0.01
Yaş, yıl	37.13 ± 8.42	33.12 ± 8.08	35.52 ± 6.03	0.16
Ağırlık, kg	70.46 ± 12.97	75.36 ± 10.63	76.00 ± 11.31	0.95
Boy, cm	159.28 ± 63.63	155.40 ± 72.47	158.23 ± 75.41	0.26
BKİ, kg/m ²	28.04 ± 7.24	29.65 ± 5.86	31.10 ± 4.74	0.86

AS: Ankilozan spondilit, RA: Romatoid artrit, BKİ: Beden Kitle İndeksi.

Tablo 2. Ankilozan spondilit, romatoid artrit ve sağlıklı kontrollerin komorbid hastalıklarının dağılımı, [n (%)]

	AS	RA	p	Kontrol	p
Hipertansiyon	16 (22.8)	9 (12.8)	0.16	2 (2.8)	0.01
ASKH	4 (5.7)	5 (7.1)	0.62	2 (2.8)	0.44
KY	2 (2.8)	4 (5.7)	0.68	0 (0)	0.37
Tiroid hastalıkları	9 (12.8)	11 (15.7)	0.45	0 (0)	0.04
Akciğer hastalıkları	1 (1.4)	2 (2.8)	0.18	3.3 (2.8)	0.25
Tip 2 Diyabet	8 (11.4)	3 (4.2)	0.20	1 (1.4)	0.03
SVO	5 (7.1)	11 (15.7)	0.24	0 (0)	0.12

AS: Ankilozan spondilit, RA: Romatoid artrit, ASKH: Aterosklerotik kalp hastalığı, KY: Kalp yetmezliği, SVO: Serebrovasküler olay.

TARTIŞMA

AS önemli derecede morbidite ve mortalite nedeni olan ve tedavi seçeneklerini etkileyen bazı komorbid hastalıklarla ilişkilidir. Artmış kardiyovasküler risk, pulmoner, renal ve nörolojik komplikasyon-

lar nedeniyle eklem dışı tutulumlar özel bir ilgiyi gerektirmektedir [5]. Bu çalışma AS'li hastalarda komorbid hastalıkların sıklığını belirlemek için yapıldı. Çalışma sonuçlarına göre hipertansiyon sıklığı AS ve RA'lı hastalarda kontrol grubuna göre

daha yüksekti. Ancak AS'li ve RA'lı hastalar hipertansiyon açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık yokken kontrol grubu ile AS'li hastalar arasında anlamlı bir farklılık vardı. Tiroid hastalıkları ve Tip2 diyabet açısından da kontrol grubuna göre AS'li hastalarda anlamlı bir yükseklik vardı. Ancak ASKH, kalp yetmezliği, akciğer hastalıkları ve SVO açısından kontrol grubu ile anlamlı farklılık yoktu.

Daha önce yapılan çalışmalarda özellikle iskemik kalp hastalığı, ateroskleroz ve hipertansiyon başta olmak üzere RA ve AS'li hastalarda kardiyovasküler hastalıklar açısından risk artışı olduğu gösterilmiştir [12,17,18]. Han ve ark çalışmasında iskemik kalp hastalığı, periferik vasküler hastalık, konjestif kalp yetmezliği ve serebrovasküler hastalık açısından prevalans oranlarının arttığı bildirilmektedir [12]. Peters ve ark. [8] genel popülasyona göre AS'li hastalarda miyokard infarktüs oranını %4.4 olarak vermektedir. Biz de çalışmamızda ASKH ve kalp yetmezliğinin sıklığını AS'li hastalara göre RA'lı hastalarda daha yüksek bulduk. Hipertansiyon sıklığı ise RA'lı hastalarla benzer iken sağlıklı kontrollerden anlamlı düzeyde yüksekti. Bu bulgu hipertansiyon gelişiminde inflamasyonun önemli olduğunu vurgular niteliktedir. Hipertansiyon sıklığı AS'li hastalarda artmış olduğundan eklem dışı tutulumların tanı ve takibinde kardiyovasküler sistemin önemli olduğunu vurgulamaktayız.

Özellikle RA olmak üzere romatizmal hastalıklar ile tiroid hastalıkları arasındaki ilişki uzun süredir bilinmektedir. Ancak AS ile tiroid hastalıkları arasındaki ilişki hakkında daha az bilgi mevcuttur [19]. Literatürdeki çalışmaların çoğu, AS hastalarında kontrollere göre tiroid hastalıklarının sıklığında anlamlı düzeyde yükseklik olduğunu göstermiştir [13-15]. Emmungil ve ark. [20] AS hastalarında kontrol grubuna göre tiroid hastalıklarını istatistiksel olarak anlamlı yüksek buldukları halde Sjögren sendromlu hastalarla karşılaştırıldığında aynı buldular. Perez ve ark. [21] göre 80 hastanın %9.5'unda hipotiroidizm, Tarhan ve ark. [22] na göre ise 108 hastanın %5'inde tiroid hastalığı vardı. Yalnız bir çalışma tiroid hastalıkları açısından AS'li hastalar ile sağlıklı kontroller arasında fark olmadığını göstermiştir [23]. Bu çalışmaya 24 AS hastası dahil edilmiştir. AS'li hasta sayısının diğer çalışmalara göre göreceli düşük olması bu farklılığı

açıklayabilir. Biz de çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalarla benzer şekilde kontrol grubuna göre AS'li hastalarda tiroid hastalıklarının sıklığını daha yüksek bulduk.

Akciğer tutulumuyla giden hastalıklar AS'de iyi bilinen komorbit hastalık grubunu oluşturur [5]. Çalışmamızda sadece bir AS hastasında restriktif tipte akciğer hastalığı varken pozitif kontrol grubunda iki hastada akciğer tutulumu vardı. AS'li hastalarda restriktif tipte AC hastalığı daha ileri yaşlarda beklenen bir durumdur [1]. Akciğer tutulumundaki azlığı hastalarımızın genç yaş grubundan olmasına bağlayabiliriz. AS'li ve spondiloartritli hastalarda diyabet riskinin arttığı bilinmektedir [24]. Daha önceki çalışmalarda inflamasyonun Tip2 diyabet oluşumunda rol alan faktörlerden biri olduğu ileri sürülmüştür. TNF- α AS'li hastalarda önemli bir inflamatuvar mediyatördür. Aynı zamanda TNF- α glukoz metabolizmasının bozulmasına yol açan insulin direncinde birincil rol oynamaktadır [25-27]. Brophy ve ark. [28] kohort çalışmasında diyabet sıklığının kontrollere göre yüksek olduğu vurgulanmaktadır. Lange U ve ark. [19] çalışmasında diyabet sıklığı %13 olarak verilmektedir. Biz de çalışmamızda diğer çalışmalarla uyumlu olarak kontrollere göre diyabet sıklığını anlamlı yüksek bulduk. TNF- α başta olmak üzere inflamatuvar mediyatörlerdeki artış diyabet sıklığını belirleyen faktörlerden biri olabilir.

AS'li hastalarda SVO sıklığının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur [12]. Brophy ve ark. [28] kohort çalışmasında inmek açısından AS ile kontrol arasında fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da SVO açısından hasta grubu ile kontroller arasında anlamlı bir farklılık bulunmuyordu.

Biz bu çalışmada komorbit hastalıkların görme sıklığını değerlendirdik. Hastaların fonksiyonel durumları ve hastalık aktivitesi ile komorbit hastalıklar arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyişimiz bu çalışmanın kısıtlılığını oluşturmaktadır. Hastaların BASDAİ ve BSMİ skorları ile komorbit hastalıklar arasındaki ilişkiyi değerlendiren geniş hasta popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kronik hastalığı olanların takiplerinde genellikle komorbit hastalıklara yeterince önem verilmemektedir ve böylece hastaların tedavileri yetersiz kalmaktadır [3,29]. Çalışmamızın sonucunda biz özellikle hipertansiyon, tiroid hastalıkları ve diya-

bet sıklığını kontrollere göre daha yüksek bulduk. Bu nedenle hastaların takip ve tedavisinde bu komorbit hastalıkların göz önünde bulundurulması gereklidir. Bu eşlik eden hastalıkların uzun dönemde etkilerini araştırmak için daha çok hasta sayısıyla yapılacak ileriye yönelik çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamaktayız.

KAYNAKLAR

1. Arasıl T. Ankilozan spondilit. In: Beyazova M, Gökçe Kutsal Y, ed. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Güneş Kitabevi, Ankara, 2000:1577-1591.
2. Stolwijk C, Essers I, van Tubergen A, et al. The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study. *Ann Rheum Dis* 2014;3:21.
3. van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, Landewé RB. Comorbidities in patients with spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;38:523-538.
4. Schneider S, Schmitt G, Richter W. Prevalence and correlates of inflammatory arthritis in Germany: data from the First National Health Survey. *Rheumatol Int* 2006;27:29-38.
5. Mercieca C, van der Horst-Bruinsma IE, Borg AA. Pulmonary, renal and neurological comorbidities in patients with ankylosing spondylitis; implications for clinical practice. *Curr Rheumatol Rep* 2014;16:434-437.
6. Maghraoui AE. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: Prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med* 2011;22:554-560.
7. Elewaut D, Matucci-Cerinic M. Treatment of ankylosing spondylitis and extraarticular manifestations in everyday rheumatology practice. *Rheumatology* 2009;48:1029-1035.
8. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2008;121:21-31.
9. Cevik R, Em S, Gur A, et al. Sex and thyroid hormone status in women with rheumatoid arthritis: are there any effects of menopausal state and disease activity on these hormones? *Int J Clin Pract* 2004;58:327-332.
10. Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, et al. Inflammation, immunity, and hypertension. *Hypertension* 2011;57:132-140.
11. Xing T, Wang F, Li J, Wang N. Hypertension: an immunologic disease? *J Hypertens* 2012;30:2440-2441.
12. Han C, Robinson DW, Jr, Hackett MV, et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33:2167-2172.
13. Acay A, Ulu MS, Ahsen A, et al. Assessment of Thyroid Disorders and Autoimmunity in Patients with Rheumatic Diseases. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2014;6:26-30.
14. Lu MC, Yin WY, Tsai TY, et al. Increased risk of primary Sjögren's syndrome in female patients with thyroid disorders: a longitudinal population-based study in Taiwan. *PLoS One* 2013;18:e77210.
15. Robazzi TC, Adan LF. Autoimmune thyroid disease in patients with rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatol* 2012;52:417-430.
16. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, et al. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;34:585-592.
17. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2008;121:21-31.
18. Hollan I, Saatvedt K, Almdahl SM, et al. Spondyloarthritis: a strong predictor of early coronary artery bypass grafting. *Scand J Rheumatol* 2008;37:18-22.
19. Lange U, Boss B, Teichmann J, et al. Thyroid disorders in female patients with ankylosing spondylitis. *Eur J Med Res* 1999;4:468-474.
20. Emmungil H, Erdogan M, Kalfa M, et al. G. Autoimmune thyroid disease in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2014;33:955-961.
21. Pérez-Fernández OM, Mantilla RD, Cruz-Tapias P, et al. Spondyloarthropathies in autoimmune diseases and vice versa. *Autoimmune Dis* 2012;2:1-7.
22. Tarhan F, Oruk G, Niflioglu O, et al. Thyroid involvement in ankylosing spondylitis and relationship of thyroid dysfunction with anti-TNF treatment. *Rheumatol Int* 2013;33:853-857.
23. Peluso R, Lupoli GA, Del Puente A, et al. Prevalence of thyroid autoimmunity in patients with spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 38;2011:1-7.
24. Chen HH, Su YY, Chen HY, et al. Ankylosing spondylitis and other inflammatory spondyloarthritis increase the risk of developing type 2 diabetes in an Asian population. *Rheumatol Int* 2014; 34:265-270.
25. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91
26. Gimeno RE, Klamann LD. Adipose tissue as an active endocrine organ: recent advances. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:122-128.
27. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. () Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994;43:1271-1278.
28. Brophy S, Cooksey R, Atkinson M, et al. No increased rate of acute myocardial infarction or stroke among patients with ankylosing spondylitis-a retrospective cohort study using routine data. *Semin Arthritis Rheum* 2012;42:140-145.
29. van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, Landewé RB. Comorbidities in patients with spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;38:523-538.