

*Originalni članci/
Original articles*

UTICAJ JUTARNJE UKOČENOSTI, VREDNOSTI DAS 28 I DAS28CRP, VAS AKTIVNOSTI BOLESTI NA VREDNOSTI HAQ-DI SKORA KOD PACIJENATA OBOLELIH OD REUMATOIDNOG ARTRITISA LEČENIH BIOLOŠKOM TERAPIJOM

IMPACT OF MORNING STIFFNESS, VALUE OF DAS 28 AND DAS28CRP, VAS ACTIVITY OF THE DISEASE TO THE VALUE OF HAQ-DI SCORE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH BIOLOGICAL THERAPY

Correspondence to:

Dr Marina Maksimović

Specijalna bolnica za reumatske bolesti,
Novi Sad, Medicinski fakultet,
Univerzitet u Novom Sadu, Futoška 68,
21112 Novi Sad, Republika Srbija,
Tel: 00 381 (0)62 300 487
E-mail:
marina.maksimovic87@gmail.com

Marina Maksimović¹, Milijanka Lazarević²,
Biljana Erdeljan², Aleksandar Savić³

¹Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Novi Sad, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Futoška 68, 21112 Novi Sad, Republika Srbija,

²Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Futoška 68, 21112 Novi Sad, Republika Srbija,

³Klinika za hematologiju, Klinički Centar Vojvodine, Hajduk Veljkova 1, 21000 Novi Sad, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Republika Srbija,

Cljučne reči

reumatoidni artritis, jutarnja ukočenost, aktivnost bolest

Key words

rheumatoid arthritis, morning stiffness, disease activity

Sažetak

Uvod: Zlatni standard za procenu aktivnosti reumatoidnog artritisa je određivanje DAS28 i DAS28 CRP skora, dok se funkcionalni status pacijenta procenjuje HAQ-DI skorom. Na osnovu adekvatne procene aktivnosti bolesti i funkcionalnog statusa primenjuje se odgovarajuća terapija. **Cilj rada:** odrediti uticaj jutarnje ukočenosti, DAS28, DAS28 CRP, VAS aktivnosti bolesti na vrednosti HAQ-DI kod obolelih od reumatoidnog artritisa pre i nakon lečenja biološkom terapijom. **Metode rada:** Od 2007. do 2013. godine prikupljeni su podaci za 41 pacijenta obolelog od reumatoidnog artritisa lečenih biološkom terapijom i DMARDs. Ispitane su korelacije između jutarnje ukočenosti, vrednosti DAS28, DAS28 CRP, VAS aktivnosti bolesti i vrednosti HAQ-DI pre i nakon lečenja biološkom terapijom. **Rezultati:** 38 pacijenata su žene (92,7%), a 3 su muškarci (7,3%). Prosečna starost pacijenata bila je 59,76 godina. 21 pacijent je primao Etanercept, a 20 Rituximab. Korelacionom analizom utvrđeno je da između vrednosti jutarnje ukočenosti i HAQ-DI upitnika pre biološke terapije ne postoji statistički značajna korelacija, dok između vrednosti DAS28, DAS28 CRP, VAS pre i nakon biološke terapije postoje statistički značajne korelacije na vrednosti HAQ-DI upitnika pre i nakon biološke terapije.

Zaključak: Jutarnja ukočenost pre lečenja biološkom terapijom ne utiče na funkcionalni status pacijenta. Aktivnost bolesti izražena vrednostima na vizualno-analognj skali utiče na funkcionalni status pacijenta pre i nakon uključivanja biološke terapije. Visoka aktivnost bolesti posebno pre uključivanja biološkog leka merena DAS28 SE i DAS28 CRP utiče na funkcionalni status pacijenta.

UVOD

Reumatoidni artritis (RA) je sistemska autoimuna bolest vezivnog tkiva koja se karakteriše hroničnim simetričnim proliferativnim sinovitisom perifernih zglobova koji dovodi do njihove destrukcije. Manifestuje se slabošću, malaksalošću, gubitkom apetita, jutarnjom ukočenošću, otokom i bolom perifernih zglobova, česta su i zahvatanja srca, pluća, kože i očiju [1]. Jutarnja ukočenost je jedan od karakterističnih simptoma kod pacijenata obolelih od reumatoidnog artritisa koja značajno ograničava pacijenta u njegovom svakodnevnom funkcionisanju [2]. Zlatni standard za procenu aktivnosti bolesti u svakodnevnom radu je određivanje indeksa aktivnosti bolesti DAS 28 koji uključuje broj otečenih, broj bolnih zglobova, procenu aktivnosti bolesti pacijenta iskazano vizuelno-analognom skalom (VAS) na 100mm i sedimentaciju (SE) i DAS28 CRP koji umesto sedimentacije uključuje C-reaktivni protein (CRP) [3]. SE i CRP se koriste u kliničkoj praksi za procenu aktivnosti bolesti i odgovora na terapiju. CRP je jedan od naspecifičnijih reaktanata akutne faze i njegove vrednosti su povišene kako kod akutnih zapaljenja tako i kod hroničnih zapaljenja i maligniteta. SE je manje specifičan parametar koji zavisi od godina, pola, morfologije eritrocita, koncentracije hemoglobina, serumskih nivoa imunoglobulina i reumatoidnog faktora [4,5]. HAQ-DI predstavlja upitnik koji pacijenti samostalno popunjavaju. Sadrži skup pitanja koja služe za procenu funkcionalnog statusa pacijenta i za procenu dodatne pomoći koja im je potrebna da završe neki zadatak [6]. Lečenje pacijenata sa RA je kompleksno. U današnje vreme je usvojen koncept lečenja „treating to target” što znači da se pacijent leči prema unapred određenom cilju, a to je remisija. Prema tom konceptu pacijent treba da bude redovno kontrolisan, a terapija treba da bude prilagođena aktivnosti bolesti. Lekovi koji se primenjuju u lečenju reumatoidnog artritisa se mogu podeliti na hemijske i biološke. Hemijski lekovi koji modifikuju tok bolesti (DMARDS) podrazumevaju Metotreksat koji predstavlja zlatni standard u lečenju RA, leflunomid, salazopirin i hidroksihlorokin i treba ih primeniti u što ranijoj fazi bolesti, jer je ustanovljeno da ovi lekovi smanjuju invalidnost, usporavaju radiološku progresiju bolesti, poboljšavaju kvalitet života. Biološki lekovi se primenjuju u slučaju neadekvatnog odgovora na DMARDS [7,8].

Cilj rada je proceniti uticaj jutarnje ukočenosti, DAS28, DAS28CRP, VAS aktivnosti bolesti na vrednosti HAQ-DI kod pacijenata obolelih od reumatoidnog artritisa pre i nakon lečenja biološkom terapijom.

METODE RADA

U periodu od marta 2007. godine do novembra 2013. godine u Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti u Novom Sadu prikupljeni su podaci za 41 pacijenta obolelog od reumatoidnog artritisa, od toga 3 muškarca (7,3) i 38 žena (92,7%) prosečne starosti 59,76. Dijagnoza reumatoidnog artritisa je postavljena prema ACR- EULAR kriterijumima [9]. Svi pacijenti su lečeni biološkom terapijom (etanercept i rituksimab) i lekovima koji modifikuju tok bolesti-DMARDS. 21 pacijent je primao Etanercept, a 20 rituk-

simab. Klinički podaci su prikupljeni iz istorija bolesti i nalaza Specijalne bolnice za reumatske bolesti u Novom Sadu. Prikupljeni su podaci za: pol i dob pacijenata, trajanje jutarnje ukočenosti pre i nakon biološke terapije, vrednosti indeksa DAS28 pre i nakon biološke terapije ($DAS28 = 0.56 \times (28 - TJC) + 0.28 \times (28 - SJC) + 0.70 \times \ln(SE/CRP) + 0.014 \times VAS$; TJC-broj bolnih zglobova, SJC-broj otečenih zglobova, VAS-na 100mm vizuelno-analogne skale prikazana pacijentova percepcija aktivnosti bolesti), vrednosti indeksa DAS28CRP pre i nakon biološke terapije ($DAS28(CRP) = 0.56 \times (TJC - 28) + 0.28 \times (SJC - 28) + 0.36 \times \ln(CRP + 1) + 0.96 + 0.14 \times VAS$; TJC-broj bolnih zglobova, SJC-broj otečenih zglobova, VAS-na 100mm vizuelno-analogne skale prikazana pacijentova percepcija aktivnosti bolesti), vrednosti HAQ-DI upitnika pre i nakon lečenja biološkom terapijom, dužinu tegoba do postavke dijagnoze, dužinu trajanja bolesti, trajanje biološke terapije.

STATISTIČKA ANALIZA

Prikupljeni podaci su uneti u posebno kreiranu bazu podataka. Nakon unosa izvršena je dodatna validacija (logička kontrola) prikupljenih podataka. Programski paketi korišćeni za statističku obradu podataka su SPSS i MS Excel.

Za kvalitativnu i kvantitativnu prezentaciju dobijenih rezultata i za procenu statističke značajnosti razlika korišćeni su standardni deskriptivni statistički parametri za kategorijske promenljive (frekvencija) i neprekidne promenljive (aritmetička sredina, standardna devijacija, minimalne i maksimalne vrednosti) i korelaciona i regresiona analiza. Na osnovu regresione analize, koja pokazuje oblik veze između zavisne i nezavisne promenljive izvršeno je predviđanje vrednosti zavisne promenljive pri određenim vrednostima nezavisne promenljive.

Dobijeni rezultati su prikazani grafički i tabelarno uz tekstualni komentar.

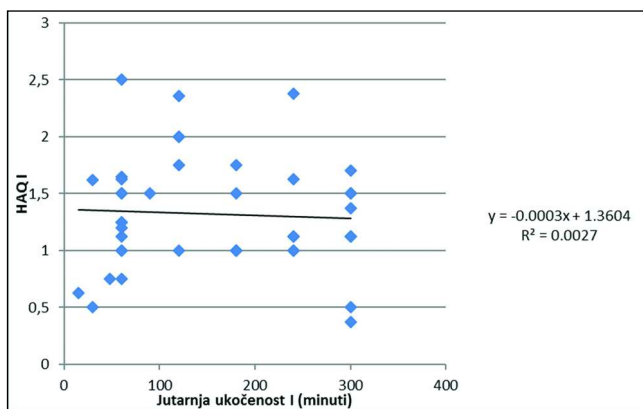
REZULTATI

Od ukupno 41 analiziranih pacijenata, 38 su žene (92,7%), a 3 su muškarci (7,3%). Prosečna starost pacijenata bila je 59,76 godina. 21 pacijent je primao Etanercept, 20 rituksimab.

U Tabeli 1. su prikazani rezultati deskriptivne analize neprekidnih promenljivih-jutarnje ukočenosti, vrednosti DAS28, DAS28CRP, HAQ-DI, VAS pacijenta pre i nakon biološke terapije, dužine tegoba do postavljanja dijagnoze, dužine trajanja bolesti, trajanje biološke terapije.

Korelacionom analizom je utvrđeno da između vrednosti jutarnje ukočenosti 1 i vrednosti HAQ-DI upitnika 1 postoji veoma slaba obrnuto proporcionalna korelacija ($r = -0,051$). Regresiona analiza je pokazala da ne postoji statistički značajan uticaj jutarnje ukočenosti na vrednosti HAQ-DI upitnika 1 na nivou $p = 0,749$, $p > 0,05$. Koeficijent determinacije iznosi 0,0027, što znači da je 0,27% varijanse HAQ-DI 1 objašnjeno vrednostima jutarnje ukočenosti 1 (prikazano na Grafikonu 1).

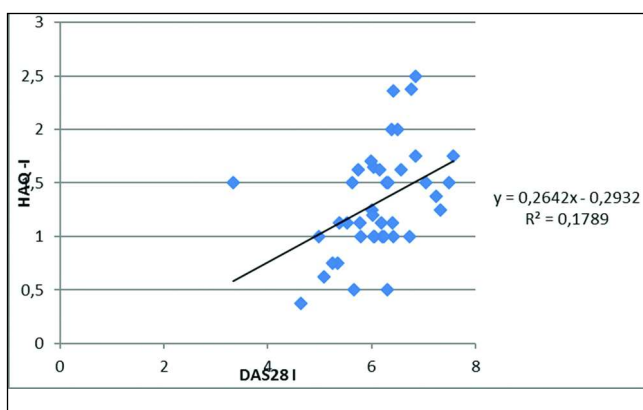
Korelacionom analizom utvrđeno je da između vrednosti DAS28 1 i HAQ-DI 1 postoji umerena proporcionalna korelacija ($r = 0,423$). Promenljiva DAS28 1 ima statistički značajan uticaj na vrednosti HAQ-DI 1 upitnika na nivou



Grafikon 1. Korelacija jutarnje ukočenosti I i HAQ-DI 1

$p=0,0059$, $p < 0,01$. Koeficijent determinacije iznosi $0,1789$, što znači da je $17,89\%$ varijanse HAQ-DI 1 objašnjeno vrednostima DAS28 1. Pri povećanju DAS28 1 za 1 indeksni poen, HAQ-DI 1 bi se povećao za $0,2642$ indeksna poena (prikazano na Grafikonu 2)

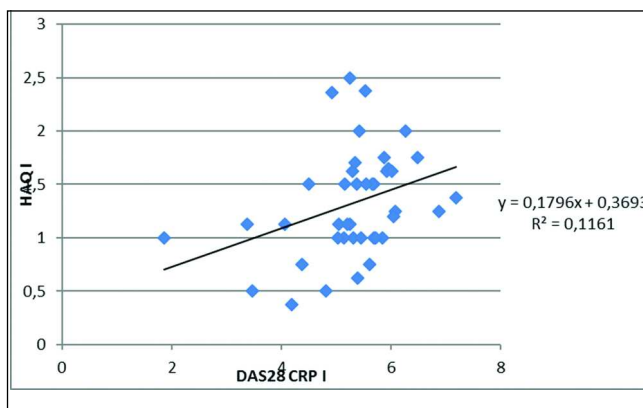
Korelacionom analizom utvrđeno je da između vrednos-



Grafikon 2. Korelacija DAS28 I i HAQ-DI 1

ti DAS28CRP 1 i HAQ-DI 1 postoji slaba proporcionalna korelacija ($r=0,341$). Promenljiva DAS28CRP 1 ima statistički značajan uticaj na vrednosti HAQ-DI 1 na nivou $p=0,029$, $p < 0,05$. Koeficijent determinacije iznosi $0,1161$, što znači da je $11,61\%$ varijanse HAQ-DI 1 objašnjeno vrednostima DAS 28 CRP 1. Pri povećanju DAS28CRP I za 1 indeksni poen, HAQ-DI I bi se povećao za $0,1796$ indeksna poena (prikazano na Grafikonu 3).

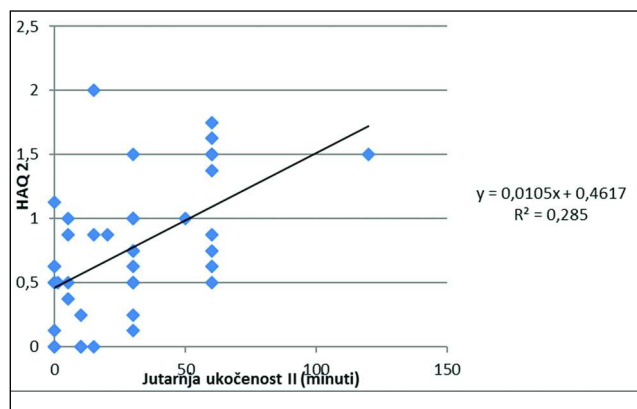
Korelacionom analizom utvrđeno je da između vrednos-



Grafikon 3. Korelacija DAS28CRP I i HAQ-DI 1

ti jutarnje ukočenosti 2 i HAQ -DI 2 postoji umerena proporcionalna korelacija ($r=0,533$). Promenljiva jutarnja ukočenost II ima statistički značajan uticaj na HAQ-DI 2 na nivou $p=0,000325$, $p < 0,01$. Koeficijent determinacije iznosi $0,285$, što znači da je $28,5\%$ varijanse HAQ-DI 2 objašnjeno vrednostima jutarnje ukočenosti 2. Pri povećanju jutarnje ukočenosti 2 za 1 minut, vrednost HAQ-DI 2 bi se povećao za $0,0105$ indeksna poena. (prikazano na Grafikonu 4)

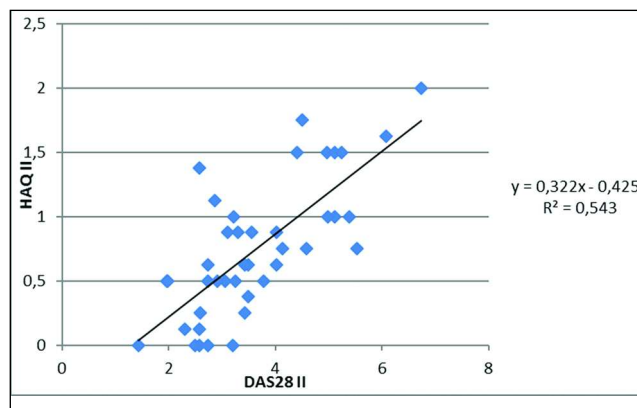
Korelacionom analizom utvrđeno je da između vrednos-



Grafikon 4. Korelacija jutarnje ukočenosti 2 i HAQ-DI 2 biološke terapije

ti DAS28 2 i HAQ-DI 2 postoji umerena proporcionalna korelacija ($r=0,737$). Promenljiva DAS28 2 ima statistički značajan uticaj na HAQ-DI 2 na nivou $p=0,0000$, $p < 0,01$. Koeficijent determinacije iznosi $0,543$, što znači da je $54,3\%$ varijanse HAQ 2 objašnjeno vrednostima DAS28 2. Pri povećanju DAS28 2 za 1 indeksni poen, HAQ-DI 2 bi se povećao za $0,322$ indeksna poena (prikazano na Grafikonu 5).

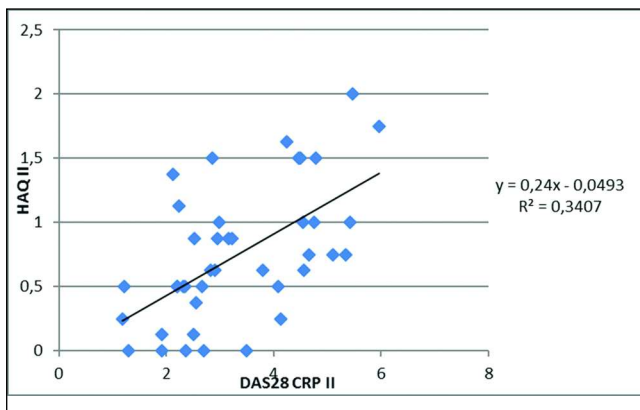
Korelacionom analizom utvrđeno je da između vrednos-



Grafikon 5. Korelacija DAS28 2 i HAQ-DI 2

ti DAS28CRP 2 i HAQ-DI 2 postoji umerena proporcionalna korelacija ($r=0,584$). Promenljiva DAS28CRP 2 ima statistički značajan uticaj na HAQ-DI 2 na nivou $p=0,0001$, $p < 0,01$. Koeficijent determinacije iznosi $0,3407$, što znači da je $34,07\%$ varijanse HAQ-DI 2 objašnjeno vrednostima DAS28CRP 2. Pri povećanju DAS28CRP 2 za 1 indeksni poen, HAQ-DI 2 bi se povećao za $0,24$ indeksna poena (prikazano na Grafikonu 6).

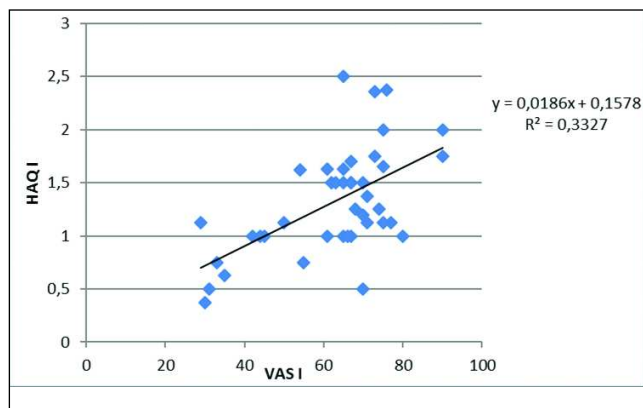
Korelacionom analizom utvrđeno je da između vrednosti VAS 1 i HAQ-DI 1 postoji umerena proporcionalna korelacija ($r=0,577$). Promenljiva VAS 1 ima statistički zna-



Grafikon 6. Korelacija DAS28 CRP 2 i HAQ-DI 2

čajan uticaj na HAQ-DI 1 na nivou $p=0,000$, $p < 0,01$. Koefficient determinacije iznosi 0,3327, što znači da je 33,27% varijanse HAQ-DI 1 objašnjeno vrednostima VAS 1. Pri povećanju VAS 1 za 1 indeksni poen, HAQ-DI 1 bi se povećao za 0,0186 indeksna poena (prikazano na Grafikonu 7).

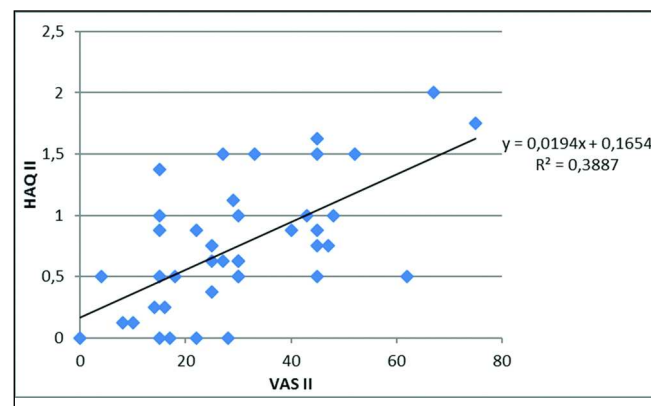
Korelacionom analizom utvrđeno je da između vrednos-



Grafikon 7. Korelacija VAS 1 i HAQ-DI 1

ti VAS 2 i HAQ-DI 2 postoji dobra proporcionalna korelacija ($r=0,673$). Promenljiva VAS 2 ima statistički značajan uticaj na HAQ-DI 2 na nivou $p=0,000$, $p < 0,01$. Koefficient determinacije iznosi 0,4526, što znači da je 45,26% varijanse HAQ 2 objašnjeno vrednostima VAS 2. Pri povećanju VAS 2 za 1 indeksni poen, HAQ-DI 2 bi se povećao za 0,0212 indeksna poena (prikazano na Grafikonu 8).

DISKUSIJA



Grafikon 8. Korelacija VAS 2 i HAQ-DI 2

Jutarnja ukočenost i bolovi u zglobovima su značajni simptomi kod pacijenata obolelih od reumatoidnog artritisa koji ometaju njegovo funkcionisanje u aktivnostima svakodnevnog života. Procena jutarnje ukočenosti i bolova u zglobovima se koristi i u svakodnevnoj praksi. Međutim ona je prilično subjektivna, te je potrebno njihovo merenje objektivizovati posebno ukoliko se podaci koriste u naučno-istraživačkom radu. Rezultati naše studije ukazuju da jutarnja ukočenost ne utiče statistički značajno na vrednosti HAQ-DI pre biološke terapije, što se slaže sa rezultatima drugih studija [10,11], dok vrednosti aktivnosti bolesti merenih VAS statistički značajno utiču vrednosti HAQ-DI i pre i nakon lečenja biološkom terapijom. Do sličnih zaključaka došli su i drugi autori [12,13]. Dokazano je da je bolja procena jutarnje ukočenosti ukoliko se postmatra njena težina nego trajanje [13]. Ovi rezultati se mogu objasniti neadekvatnim merenjem jutarnje ukočenosti koja se procenjuje subjektivno na osnovu percepcije pacijenta o njegovom zdravstvenom stanju bez korišćenja adekvatne skale, dok je za procenu bola standardizovana upotreba vizualno-analogne skale. Na percepciju pacijenta o njegovom zdravstvenom stanju takođe utiču drugi faktori npr. psihički faktori, obrazovni status, a moguće je i da ukoliko je bolest visoko aktivna bol kao dominantni simptom maskira percepciju pacijenta o jutarnjoj ukočenosti. Takođe, moguće je da je jutarnja ukočenost nedovoljno precizno definisana te su moguće greške u proceni kliničara [14].

Naši rezultati ukazuju da aktivnost bolesti merena DAS28 indeksom koji sadrži SE, a posebno DAS28 koji sadrži CRP, kao osetljiviji marker inflamacije, korelira sa vrednostima HAQ-DI kako pre tako i nakon biološke terapije. Do istih rezultata su došli i drugi autori, pri čemu su posmatrani samo pacijenti lečeni lekovima koji modifikuju tok bolesti (DMARDs), a ne biološkom terapijom [3]. Ovi rezultati se mogu objasniti da kad je bolest visoko aktivna dolazi do intenziviranja svih simptoma- povećanja broja bolnih, otečenih zglobova, jutarnje ukočenosti, slabosti, malaksalosti, gubitka apetita što je praćeno povećanjem markera zapaljenja u laboratorijskim nalazima (SE, CRP). Pogoršanje kliničkog statusa pacijenta kada je bolest visoko aktivna dovodi do pogoršanja funkcionalnog statusa pacijenta.

Limitacija ovog rada se sastoji u tome što je studija rađena delimično retrospektivno.

U zaključku, jutarnja ukočenost pre lečenja biološkom terapijom ne utiče statistički značajno na funkcionalni status pacijenta izražen vrednostima HAQ-DI indeksa verovatno zbog subjektivne procene pacijenta koja zavisi i od njegovog psihičkog statusa, obrazovnog nivoa a može biti i maskirana bolom kao dominantnim simptomom. Aktivnost bolesti izražena vrednostima na vizualno-analognoj skali statistički značajno utiče na funkcionalni status pacijenta izražen vrednostima HAQ-DI kako pre tako i nakon uključivanja biološke terapije. Visoka aktivnost bolesti posebno pre uključivanja biološkog leka merena DAS28 SE i DAS28 CRP statistički značajno utiče na funkcionalni status pacijenta jer dovodi do pogoršanja svih simptoma bolesti.

Jutarnja ukočenost ne može biti uključena u DAS28 skor

jer se subjektivno ocenjuje. Uvođenjem adekvatne skale za objektivnu ocenu jutarnje ukočenosti i pravilnim kupiranjem bola kod pacijenata obolelih od reumatoidnog artritisa jutarnja ukočenost bi mogla biti adekvatan parametar za procenu aktivnosti bolesti i praćenje terapijskog efekta. Za procenu ove tvrdnje potrebna su dodatna istraživanja.

LISTA SKRAĆENICA

1. RA (eng. Rheumatoid arthritis) - Reumatoidni artritis
2. DAS28 (eng. Disease Activity Index 28) - indeks aktivnosti bolesti koji uključuje 28 zglobova
3. DAS28 CRP (eng. Disease Activity Index 28 CRP) - indeks aktivnosti bolesti koji uključuje 28 zglobova i umesto sedimentacije koristi CRP
4. SE-sedimentacija
5. HAQ-DI (eng. Health Assessment Questionnaire Disability Index) - upitnik o proceni funkcionalnog statusa pacijenta
6. VAS (eng. Visual Analog Scale) - vizuelno-analogni skala

Tabela 1. Parametri aktivnosti bolesti, dužina trajanja bolesti i biološke terapije

	Broj pacijenata	Srednja vrednost	Standardna devijacija	Minimalna vrednost	Maksimalna vrednost
Jutarnja ukočenost 1 (minuti)	41	153,00	99,43	15	300
Jutarnja ukočenost 2 (minuti)	41	25,76	22,74	0	60
DAS28 1	41	6,11	0,80	3,33	7,57
DAS28 2	41	3,65	1,21	1,43	6,73
DAS28 CRP1	41	5,30	0,95	1,86	7,19
DAS28 CRP2	41	3,33	1,28	1,19	5,96
HAQ-DI 1	41	1,32	0,50	0,37	2,50
HAQ-DI 2	41	0,75	0,53	0,00	2,00
VAS1 (mm)	41	62,61	15,53	29	90
VAS2 (mm)	41	28,56	16,79	0	75
Dužina trajanja tegoba do postavke dijagnoze	41	15,78	14,55	1	72
Dužina trajanja bolesti	41	99,73	44,99	48	216
Trajanje biološke terapije	41	44,59	15,43	4	108

Abstract

Introduction: The gold standard for the assessment of rheumatoid arthritis activity is to determine the DAS28 and DAS28 CRP score, and the functional status of the patient is estimated by HAQ - DI score. An adequate assessment of the disease activity and functional status allows application of appropriate therapy. **Objective:** To determine the impact of morning stiffness, DAS28, DAS28 CRP values in HAQ - DI in patients with rheumatoid arthritis before and after treatment with biological therapy. **Methods:** since 2007 till 2013 we collected data of 41 patients suffering from rheumatoid arthritis. They were treated with DMARDs and biologic therapy. We examined the correlation between morning stiffness, DAS28 values, DAS28 CRP, VAS and the value of HAQ - DI before and after biological treatment. **Results:** 38 patients were women (92.7 %) and 3 men (7.3%). The average age was 59.76 years. Twenty one patients received Etanercept, and 20 rituximab. Correlation analysis showed there was no statistically significant correlation between the value of morning stiffness and HAQ - DI questionnaire before biological treatment, while DAS28, DAS28 CRP, VAS before and after biological treatment correlated significantly with the value of HAQ - DI questionnaires before and after biological therapies. **Conclusion:** Morning stiffness before biological treatment does not affect the functional status of the patient. The disease activity expressed with the visual analogue scale affects the functional status of the patient before and after the inclusion of biological therapy. High disease activity, especially before biological treatment measured by DAS28 SE and DAS28 CRP affects the functional status of the patient.

LITERATURA

1. Ravlić-Gulan J, Srdić N, Gulan G. Patogenetski mehanizmi u reumatoidnom artritisu. *Medicina fluminensis* 2012;48:403-13.
2. Scott JT. Morning stiffness in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1960;19:361.
3. Boyd TA, Bonner A, Thorne C, Boire G, Hitchon C, Haraoui BP et al. The Relationship Between Function and Disease Activity as Measured by the HAQ and DAS28 Varies Over Time and by Rheumatoid Factor Status in Early Inflammatory Arthritis (EIA). Results from the CATCH Cohort. *Open Rheumatol J.* 2013; 7: 58–63.
4. Inoue E, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N. Comparison of Disease Activity Score (DAS28)-erythrocyte sedimentation rate and DAS28-C reactive rate threshold values. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(3):407-9.
5. Husain TM, Kim DH. C-Reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rate in Orthopaedics. *The University of Pennsylvania Orthopaedic Journal.* 2002;15: 13–16.
6. Jansen LM, Van Schaardenburg D, Van Der Horst-Bruinsma IE, Bezemer PD, Dijkmans BA. Predictors of functional status in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59(3):223-6.
7. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Kurtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012;64(5):625-39.
8. Shahouri SH, Michaud K, Mikuls TR, Caplan R, Shaver TS, Anderson TJ et al. Remission of rheumatoid arthritis in clinical practice: Application of the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism 2011 remission criteria. *Arthritis et Rheumatism.* 2011;63(11):3204-15.
9. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovitis J, Felson DT, Bingham CO et al. 2010. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1892.
10. Vlieland T, Zwiderman AH, Breedveld FC, Hazes JMW. Measurement of Morning Stiffness in Rheumatoid Arthritis *Clinical Trials.* 1997;50(7):757-63.
11. Hazes HM, Hayton R, Silman AJ. A reevaluation of the symptom of morning stiffness. *J Rheumatol.* 1993; 20(7):1138-42.
12. Rupiński R, Filipowicz-Sosnowska A. Disease activity and functional disability in rheumatoid arthritis patients. *RU.* 2005;43:129-37.
13. Tuulikki S, Kankainen A, Hannonen P. Scores for functional disability with patients with rheumatoid arthritis are correlated with higher levels with pain scores than with radiographic scores. *Arthritis & Rheumatism.* 2000;43(2):386-9.
14. Lineker S, Badley E, Charles C, Hart L, Steiner D. Defining morning stiffness in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1999; 26(5):1052-7.