

LAVORO ORIGINALE

Comorbidità nell'artrite reumatoide: un'analisi delle schede di immissione ospedaliera

Comorbidities in rheumatoid arthritis: analysis of hospital discharge records

M. Parodi, L. Bensi, T. Maio, G.S. Mela, M.A. Cimmino

Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche (DI.M.I.), Università degli Studi di Genova

SUMMARY

Objective: Arthritis is often associated with comorbidities. For many of them, such as hypertension, cardiovascular disease, chronic pulmonary disease, and upper gastrointestinal disease, arthritis and its treatment may also represent a risk factor. This study is concerned with an evaluation of the frequency of comorbidities in a cohort of patients with rheumatoid arthritis (RA).

Methods: The discharge diagnoses of patients with RA during the period 1 January 1997 to 31 December 2000 were retrieved from the database of the Department of Internal Medicine of the University of Genova, Italy. The diagnosis of RA was made if the patient's discharge record contained the code 714 of the International Classification of Diseases, IX revision, as first 3 numbers. The other diagnoses were also recorded along with demographic data, type and duration of hospital stay, and performed procedures.

Results: During the study period, 427 patients with RA were admitted to the hospital for a total number of 761 admissions, which represented 2.2% of total admissions. Ninety-one (21.3%) patients did not have comorbidities, whereas 336 (78.6%) had one or more comorbidities. The most frequently observed comorbidities were cardiovascular diseases (34.6%), including hypertension (14.5%) and angina (3.5%), followed by gastrointestinal (24.5%), genito-urinary (18.7%) and respiratory (17%) diseases. There was a male predominance ($p=0.004$) within patients with comorbidities, who were significantly older (64.2 ± 3.2 years vs. 57.2 ± 4.2 years; $p<0.001$) and required longer periods of hospital stay (22.7 days vs. 12.5 days; $p<0.001$).

Conclusions: Comorbidities are present in nearly 80% of RA inpatients. Comorbidity is a good predictor of health outcome, health services utilization, and medical costs. Because RA comorbidity can act as confounder, it should be considered in epidemiologic studies and clinical trials.

Reumatismo, 2005; 57(3):154-160

INTRODUZIONE

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica sistemica caratterizzata da una sinovite persistente che interessa tipicamente le articolazioni periferiche in modo simmetrico. Oltre al coinvolgimento delle articolazioni, molti altri fattori, quali le manifestazioni extraarticolari, gli effetti collaterali dei farmaci e le comorbidità, in-

fluenzano le condizioni generali dei pazienti con AR (1). Essi presentano spesso patologie concomitanti che possono aggravare il quadro clinico e complicare il trattamento. Secondo uno studio condotto negli Stati Uniti, la prevalenza di malattie croniche multiple è alta nella popolazione generale (2). Il 15% di essa presenta una limitazione funzionale dovuta alla presenza di una o più malattie croniche, aspetto sempre più evidente con l'aumentare dell'età media (3). In molte malattie croniche, ad esempio il cancro e le sindromi psichiatriche, la presenza di comorbidità è associata ad un aumento della mortalità e ad una riduzione della risposta al trattamento (4-11).

Le malattie articolari sono tra le affezioni croniche che più frequentemente causano inabilità (12-15).

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Marco A. Cimmino

Clinica Reumatologica

Dipartimento di Medicina Interna

Università di Genova

Viale Benedetto XV, 6 - 16132 Genova

E-mail: cimmino@unige.it

Nella popolazione statunitense, ventitre milioni di abitanti, pari al 10% della popolazione generale, presentano una limitazione delle normali attività e richiedono ogni anno assistenza medica a causa di una malattia articolare (16). In Italia, il 31,2% delle donne ed il 22,1% degli uomini riferisce di aver sofferto di algie articolari per più di un mese nel corso della vita (17).

I pazienti con AR, rispetto al resto della popolazione generale della stessa età e dello stesso sesso, sembrano essere più frequentemente colpiti da altre malattie (18). Il 58% dei soggetti con età maggiore di 55 anni affetti da AR presenta infatti almeno una patologia cronica aggiuntiva. Alla luce di queste osservazioni, abbiamo intrapreso uno studio allo scopo di:

- sviluppare un software per la valutazione delle comorbidità in reumatologia;
- descrivere le principali comorbidità in un gruppo di pazienti ricoverati con diagnosi di AR;
- correlare la presenza di comorbidità con i dati demografici ed alcune informazioni relative al ricovero.

PAZIENTI E METODI

È stato utilizzato il database del Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche dell'Università di Genova (DIMI), per valutare le schede di dimissione ospedaliera (SDO) dei pazienti con AR ricoverati nel periodo 1/1/1997-31/12/2000. Un paziente è stato classificato come affetto da AR quando nella sua SDO compariva un codice da 714.0 a 714.9 della classificazione internazionale delle malattie, traumatismi e cause di morte, IX revisione del 1975 (19) (Tab. I).

Nel database vengono riportati per ogni accesso ospedaliero, sia in regime di ricovero sia in regime di day hospital, codice fiscale e dati anagrafici, date di ingresso nel dipartimento e di uscita dallo stesso, nonché tutti gli spostamenti di reparto, codici della diagnosi primaria e delle quattro diagnosi secondarie eventualmente associate, codice DRG, l'eventuale provenienza del paziente dal pronto soccorso, per ricovero elettivo ovvero per trasferimento, un indicatore econometrico rappresentato dal costo del ricovero, ed altri dati di uso interno.

I pazienti sono stati inequivocabilmente identificati tramite il loro codice fiscale per evitare ripetizioni. Infatti spesso un singolo paziente ha subito successivi ricoveri, oppure è passato dal regime di de-

Tabella I - Codici attribuiti all'artrite reumatoide nella classificazione internazionale delle malattie, traumatismi e cause di morte (ICD9).

Codice	Definizione
714	Artrite reumatoide ed altre poliartropatie infiammatorie
714.0	Artrite reumatoide
714.1	Sindrome di Felty
714.2	Altre artriti reumatoidi con interessamento viscerale o sistemico
714.3	Poliartrite cronica giovanile
714.4	Artropatia posttraumatica cronica
714.8	Altre
714.9	Non specificata

genza a quello di day hospital, o viceversa. Viene definito come accesso il singolo ricovero, inteso come mera occupazione del posto letto per un periodo consecutivo di giorni. Il numero degli accessi è quindi maggiore di quello dei pazienti. Sono stati considerati separatamente i dati ottenuti dal computo dei pazienti da quelli ottenuti dal computo degli accessi. I primi, ai fini del presente studio, considerano il peso delle comorbidità sui pazienti con AR, i secondi il peso delle comorbidità sul sistema sanitario.

Il database è stato interrogato con un programma appositamente dedicato. È stato calcolato il numero totale dei ricoveri eseguiti in regime di day hospital e in regime ordinario, il numero di ricoveri con unica diagnosi di AR, quello dei ricoveri con diagnosi aggiuntive in cui l'AR compariva come diagnosi principale, come prima, seconda o terza diagnosi.

È stata definita comorbidità la presenza di una o più diagnosi associate a quella di AR. I pazienti con AR sono stati divisi in due sottogruppi, con comorbidità e senza comorbidità, a seconda che presentassero un'unica diagnosi o diagnosi multiple nella loro SDO. Sono stati valutati i dati anagrafici e quelli relativi al ricovero. I raggruppamenti generali cui fanno capo le differenti diagnosi sono elencati nella tabella II (19). Nell'ambito di questo gruppo sono state considerate le singole patologie sia in termini di pazienti, sia in termini di ricoveri. L'analisi statistica è stata condotta con i comuni test di confronto delle medie (t di Student) e delle percentuali (χ quadro), e di associazione (test di Pearson).

Tabella II - Comorbidità associate all'artrite reumatoide e numero (percentuale) di pazienti e di ricoveri in cui compare una specifica diagnosi aggiuntiva.

Malattie	N° pazienti	N° ricoveri
Malattie infettive e parassitarie	20 (4,7%)	23 (3%)
Tumori	29 (6,8%)	42 (5,5%)
Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione e del metabolismo e disturbi immunitari	92 (21,6%)	126 (16,5%)
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	39 (9,1%)	43 (5,6%)
Disturbi psichici	27 (6,3%)	31 (4%)
Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso	11 (2,6%)	14 (1,8%)
Malattie del sistema circolatorio	148 (34,6%)	183 (24%)
Malattie dell'apparato respiratorio	73 (17%)	82 (10,7%)
Malattie dell'apparato digerente	105 (24,5%)	123 (16,1%)
Malattie dell'apparato genitourinario	80 (18,7%)	107 (14%)
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	21 (4,9%)	26 (3,4%)
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	133 (31,2%)	157 (20,6%)
Malformazioni congenite	5 (1,2%)	10 (1,3%)
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	1 (0,2%)	1 (0,13%)
Sintomi, segni e stati morbosi mal definiti	20 (4,7%)	25 (3,3%)
Traumatismi e avvelenamenti	19 (4,5%)	22 (2,8%)

RISULTATI

Nel periodo 1/1/1997-31/12/2000 presso il DIMI sono stati effettuati 35.252 ricoveri in regime di day hospital e in regime di ricovero ordinario. In 761/35.252 (2,2%) dei ricoveri compariva la diagnosi di AR. In 237/761 (31,1%) dei ricoveri con AR, questa malattia compariva come unica diagnosi alla dimissione, mentre in 524/761 (68,9%) ricoveri comparivano una o più diagnosi aggiuntive. In 334/524 (63,7%) ricoveri, l'AR compariva come diagnosi principale, in 126/524 (24%) come prima diagnosi aggiuntiva, in 46/524 (8,8%) come seconda diagnosi aggiuntiva ed in 18/524 (3,4%) come terza diagnosi aggiuntiva. Nell'ambito dei 761 ricoveri con diagnosi di AR, 427 erano di pazienti con codice fiscale diverso. Di questi, 91 (21,3%) pazienti non presentavano comorbidità alla dimissione, mentre 336 (78,6%) presentavano una o più comorbidità. La percentuale dei pazienti con comorbidità era maggiore tra quelli ricoverati rispetto a quelli in day hospital (94,8% verso 64,7%, $\chi^2=67,8$, $p<0.00001$). L'elenco delle comorbidità osservate

in associazione all'AR è riportato in tabella II. Le comorbidità osservate più frequentemente erano le affezioni dell'apparato cardiocircolatorio in 148/427 (34,6%) pazienti, in particolare l'ipertensione arteriosa che compariva in 62/427 (14,5%) pazienti e l'ischemia cardiaca cronica che compariva in 15/425 (3,5%) pazienti. 133/427 (31,1%) pazienti presentavano invece ulteriori comorbidità legate ad affezioni del sistema osteoarticolare e del connettivo (artrosi secondaria, artriti microcristalline, dorsopatie, tendiniti e tenosinoviti), 105/427 (24,5%) pazienti presentavano malattie dell'apparato gastroenterico e, tra questi, 39 (9,1%) presentavano malattie dell'esofago, stomaco e duodeno quali gastriti, duodeniti e ulcera peptica, 92/427 (21,6%) presentavano malattie endocrino-metaboliche, 80/427 (18,7%) malattie genitourinarie, e 73/427 (17%) malattie dell'apparato respiratorio. Nella tabella III sono indicate in dettaglio le comorbidità che comparivano in più del 15% dei pazienti con AR e in più del 10% dei ricoveri. Il confronto tra i due sottogruppi di pazienti, con comorbidità e senza comorbidità, per quanto riguarda i dati anagrafici e quelli relativi al

Tabella III - Analisi dettagliata delle singole comorbidità che interessavano più del 15% dei pazienti con AR ed erano presenti in più del 10% dei ricoveri.

Comorbidità	N° pazienti	N° ricoveri
Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione e del metabolismo e disturbi immunitari		
Disturbi della ghiandola tiroide	36 (8,41%)	47 (6,17%)
Malattie delle altre ghiandole endocrine	31 (7,62%)	44 (5,78%)
Carenza nutritive	1 (0,24%)	1 (0,13%)
Altri disturbi del metabolismo e disturbi immunitari	24 (5,62%)	34 (4,46%)
Malattie del sistema cardiocircolatorio		
Cardiopatie reumatiche croniche	2 (0,46%)	2 (0,26%)
Malattia ipertensiva	62 (14,5%)	75 (9,85%)
Malattie ischemiche del cuore	15 (3,51%)	21 (2,76%)
Malattie del circolo polmonare	3 (0,70%)	3 (0,39%)
Altre malattie del cuore	38 (8,89%)	49 (6,43%)
Disturbi circolatori dell'encefalo	6 (1,40%)	7 (0,92%)
Malattie delle arterie, arteriole e capillari	8 (1,87%)	12 (1,57%)
Malattie delle vene e dei vasi linfatici altre malattie del sistema circolatorio	14 (3,27%)	14 (1,84%)
Malattie dell'apparato respiratorio		
Infezioni acute delle vie respiratorie	2 (0,46%)	2 (0,26%)
Altre malattie delle vie aeree superiori	6 (1,40%)	6 (0,78%)
Polmonite ed influenza	7 (1,63%)	7 (0,92%)
Malattie polmonari croniche ostruttive e condizioni morbose affini	20 (4,68%)	26 (3,41%)
Pneumoconiosi ed altre malattie del polmone da agenti esterni	1 (0,23%)	1 (0,131%)
Altre malattie dell'apparato respiratorio	37 (8,66%)	40 (5,25%)
Malattie dell'apparato digerente		
Malattie dell'esofago, dello stomaco e del duodeno	39 (9,13%)	46 (6,04%)
Ernie addominali	12 (2,81%)	12 (1,57%)
Enteriti e coliti non infettive	5 (1,17%)	7 (0,92%)
Altre malattie dell'intestino e del peritoneo	14 (2,7%)	16 (2,10%)
Altre malattie dell'apparato digerente	35 (8,19%)	42 (5,51%)
Malattie dell'apparato genitourinario		
Nefrite, sindrome nefrosica e nefrosi	27 (6,32%)	38 (4,99%)
Altre malattie dell'apparato urinario	42 (9,83%)	48 (6,30%)
Malattie degli organi genitali maschili	7 (1,63%)	16 (2,10%)
Malattie infiammatorie degli organi pelvici della donna	4 (0,92%)	42 (5,51%)
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo		
Artropatie e disturbi correlati	29 (6,7%)	30 (3,94)
Dorsopatie	12 (2,81%)	14 (1,84%)
Reumatismo, escluso il dorso	37 (8,66%)	46 (4,04%)
Osteopatie, condropatie e deformazioni acquisite del sistema osteomuscolare	55 (12,8%)	67 (8,80%)

ricovero è riportato nella tabella IV. I pazienti senza comorbidità erano significativamente più giovani di quelli con comorbidità ($57,2 \pm 4,2$ anni vs. $64,2 \pm 3,2$ anni; $p < 0,001$). L'età dei pazienti ed il numero delle comorbidità erano significativamente correlate (Fig. 1). Le comorbidità avevano una frequenza relativa maggiore nel sesso maschile nonostante l'AR sia più frequente in quello femminile ($p = 0,004$). Mettendo a confronto i due gruppi, si

può osservare che i pazienti con comorbidità necessitano di ricoveri più prolungati rispetto ai pazienti senza comorbidità e richiedono più risorse giustificando un maggior peso di DRG. La durata della degenza media dei 91 pazienti senza comorbidità era infatti di 12,5 giorni a confronto di 22,7 giorni per quelli con comorbidità ($p < 0,001$). Vi era inoltre una correlazione significativa tra la durata del ricovero e il numero di comorbidità (Fig. 2).

Tabella IV - Caratteristiche dei pazienti con artrite reumatoide con e senza comorbidità (*p=0.004; **p<0.001).

	Comorbidità +	Comorbidità -
Numero	336	91
Maschi/Femmine*	100/236 (0,4)	17/74 (0,2)
Età media (anni)**	64,2	57,5
N° giornate ricovero**	22,7	12,5
N° giornate accesso DH**	22,7	15,8

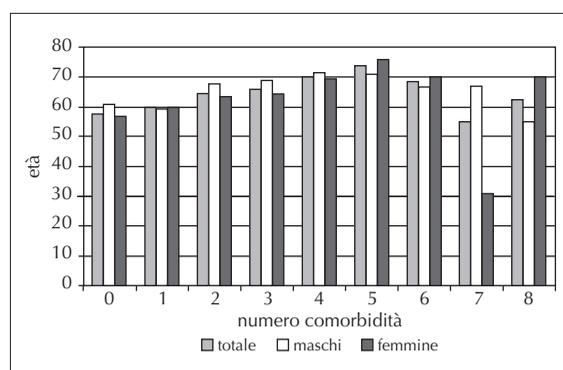


Figura 1 - Correlazione tra numero di comorbidità ed età dei pazienti.

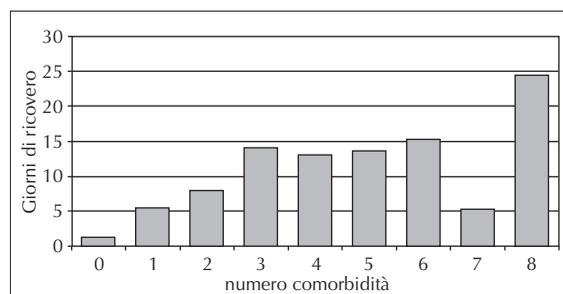


Figura 2 - Correlazione tra numero di comorbidità e giorni di ricovero.

DISCUSSIONE

Alla luce dei risultati del nostro studio, l'AR risulta essere quindi una malattia complessa, oltre che per gli aspetti clinici peculiari, anche per la concomitanza di altre patologie. L'80% dei pazienti ricoverati presso il DIMI nel periodo in esame presentava infatti almeno una comorbidità. Le comorbidità più frequentemente osservate erano quelle a carico dell'apparato cardiocircolatorio, dell'apparato digerente, dell'apparato respiratorio, del si-

stema osteoarticolare e delle ghiandole endocrine. La distribuzione delle comorbidità da noi osservata in pazienti ricoverati con AR è analoga, almeno per quanto riguarda le patologie croniche, a quella osservata in studi di popolazione effettuati in Olanda e negli USA. Un confronto dei dati ottenuti nel nostro studio con quelli descritti in letteratura è riportato nella tabella V. Come atteso, la frequenza delle comorbidità era maggiore nei nostri pazienti con AR ricoverati rispetto a quelli identificati nella popolazione generale.

Il nostro studio conferma che la comorbidità più frequente è di tipo cardiovascolare. Negli ultimi anni sono aumentate le prove che i pazienti con AR hanno una ridotta aspettativa di vita soprattutto a causa delle malattie cardiovascolari che sono probabilmente indotte da una aterosclerosi accelerata (20). In particolare, i pazienti con AR sieropositiva, anche se di recente insorgenza, hanno un aumentato rischio di morte per eventi cardiovascolari (21).

Dalla valutazione delle differenze cliniche dei pazienti con comorbidità e senza comorbidità emerge che esse hanno una frequenza relativa maggiore nel sesso maschile e sono strettamente associate all'età. Questo dato conferma le osservazioni di Gabriel et al (17) in una coorte prevalente di pazienti con AR. Al contrario, altri autori non hanno riscontrato differenze demografiche tra pazienti con e senza comorbidità (1). I pazienti con comorbidità richiedono ricoveri più prolungati, giustificando un maggior peso di DRG. Bisogna infatti tenere presente che la presenza di comorbidità è associata ad una maggiore compromissione delle capacità fisiche dei pazienti ed anche ad una maggiore tendenza alla depressione. Tali osservazioni sono in accordo con i risultati di uno studio condotto su 288 pazienti con AR, di cui il 54% presentava una condizione cronica associata, secondo il quale la funzione fisica, la depressione e lo stato sociale dei pazienti non dipendono da una sola malattia, in questo caso l'AR, ma sono correlate anche alla presenza di comorbidità (2).

Un problema importante suggerito da questo e da altri studi sull'argomento è se tra i pazienti arruolati in studi clinici debbano essere inclusi anche quelli con comorbidità. In numerosi studi prospettici, soprattutto su farmaci, i pazienti con comorbidità vengono esclusi per diminuire i drop-out imputabili a queste condizioni e per aumentare l'efficienza statistica del trial. Tuttavia queste restrizioni dell'arruolamento diminuiscono il numero di pazienti eligibili rendendo difficile l'arruola-

Tabella V - Confronto dei risultati del presente studio con quelli riportati in letteratura.

Riferimento bibliografico	N. pazienti	N. pazienti con comorbidità	Percentuale donne	Frequenza delle comorbidità (%)
2	288	156 (54,2%)	83%	Ipertensione 22% Altre malattie cardiovascolari 11% Diabete 6% Gastropatie 12%
18	450	259 (57,5%)	70%	Malattie cardiovascolari 43,3% Diabete 5,3% Malattia peptica 8,7%
1	186	50 (26,9%)	60%	Ipertensione 16% Altre malattie cardiovascolari 13% Diabete 6% Gastropatie 6%
Presente studio	427	336 (78,7%)	73%	Ipertensione 14,5% Altre malattie cardiovascolari 13,6% Diabete 7,6% Gastropatie 9,1%

mento di un numero sufficiente di casi e, soprattutto, limitano di molto la generabilità dei risultati. Questo è particolarmente importante alla luce dei nostri dati che indicano come più di 2/3 dei pazienti con AR ricoverati presentano una o più comorbidità.

Il nostro studio soffre di alcune limitazioni. In primo luogo la diagnosi di AR descritta nella SDO è stata accettata senza un controllo delle cartelle cliniche per verificare se tutte le diagnosi fossero state poste in accordo con i criteri ACR. Questa verifica è tanto più importante in quanto la diagnosi non è stata posta esclusivamente in ambiente reumatologico. Inoltre, l'accuratezza con la quale sono indagate e registrate le comorbidità può variare in dipendenza del tipo di reparto nel quale il paziente è stato ricoverato, dell'anno di riferimento, e dell'attenzione richiesta dalla prima diagnosi. È infatti innegabile che la progressiva familiarità con il sistema di calcolo delle prestazioni in base ai DRG ha portato i clinici a enfatizzare la presenza di diagnosi secondarie. Inoltre se la prima diagnosi è particolarmente complessa e richiede importanti risorse, è più facile che diagnosi secondarie vengano meno valorizzate (22). Nel nostro studio abbiamo considerato come comorbidità ogni diagnosi aggiuntiva senza indagare se questa fosse correlata alla terapia dell'AR o meno. È presumibile che una parte delle malattie classificate come comorbidità quali gastriti, ulcere peptiche, ipertensione, e diabete, non si sarebbero verificate se l'AR non fosse stata trattata farmacologicamente. In base a

queste osservazioni, alcuni autori hanno escluso le malattie trattamento-correlate ed anche le manifestazioni extra-articolari dell'AR dal computo delle comorbidità. Trattandosi di una valutazione centrata sulle SDO, non siamo stati in grado di differenziare questi aspetti nel nostro studio.

Le comorbidità possono essere misurate con diverse scale di valutazione: due tra quelle più frequentemente utilizzate sono il "Charlson Comorbidity Instrument", basato su 17 categorie diagnostiche ciascuna delle quali è pesata per il rischio di mortalità, e lo "Index of Coexistent Diseases", che considera la severità e frequenza di 14 comorbidità calcolando anche la disabilità associata a ciascuna di esse (23). Rispetto alla semplice presenza di comorbidità, questi indici sembrano in grado di meglio predire la mortalità cumulativa in pazienti con varie malattie acute e croniche. Nel nostro studio, l'adozione dell'Index of Coexistent Diseases, l'indice più adatto per le malattie croniche a bassa mortalità, è stato impedito dalla assenza di dati relativi alla disabilità nelle SDO.

In conclusione, le comorbidità sono un importante elemento da considerare nella valutazione di pazienti con AR sia per quanto riguarda la prognosi, sia per il consumo di risorse sanitarie. Esse rappresentano inoltre un importante fattore confondente negli studi epidemiologici e un elemento spesso trascurato nei trial farmacologici. Una analisi delle comorbidità, preferibilmente basata su un indice validato, dovrebbe far parte della valutazione del paziente con AR.

RIASSUNTO

Per studiare il tipo e la frequenza delle comorbidità in un gruppo di pazienti con artrite reumatoide ricoverati, sono state analizzate le diagnosi elencate nella scheda di dimissione ospedaliera. Nel periodo 1/1/1997-31/12/2000 sono stati ricoverati 427 pazienti con diagnosi di AR; di essi 91 (21,3%) non presentavano comorbidità mentre 336 (78,6%) ne presentavano almeno una. Le comorbidità più frequenti erano quelle cardiovascolari (34,6%), gastrointestinali (24,5%), genito-urinarie (18,7%) e respiratorie (17%). I pazienti con comorbidità erano significativamente più vecchi di quelli senza comorbidità ($64,2 \pm 3,2$ anni vs. $57,2 \pm 4,2$ anni; $p < 0,001$), erano più frequentemente di sesso maschile ($p = 0,004$), e necessitavano di un più lungo periodo di ricovero ($22,7$ giorni vs. $12,5$ giorni; $p < 0,001$).

Parole chiave - Artrite reumatoide, scheda di dimissione ospedaliera, comorbidità, ricovero.

Key words - *Rheumatoid arthritis, hospital discharge record, comorbidity, hospitalization.*

BIBLIOGRAFIA

- Kroot EJJA, van Gestel AM, Swinkels HL, Albers MMC, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Chronic comorbidity in patients with early rheumatoid arthritis: a descriptive study I. *J Rheumatol* 2001; 28: 1511-7.
- Berkanovic E, Hurwicz M. Rheumatoid arthritis and comorbidity. *J Rheumatol* 1990; 17: 888-92.
- National Center for Health Statistics: *Current Estimates from the National Health Interview Survey: United States 1985*. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 1986; DHHS publication no. (PHS) 89-1250. (Advance data from vital and health statistics, no. 170).
- Hudson JI, Goldenberg DL, Pope HJ Jr, Keck PE Jr, Schlesinger L. Comorbidity of fibromyalgia with medical and psychiatric disorders. *Am J Med* 1992; 92: 363-7.
- Havlik RJ, Yancik R, Long S, Ries L, Edwards B. The National Institute on Aging and the National Cancer Institute SEER collaborative study on comorbidity and early diagnosis of cancer in the elderly. *Cancer* 1994; 74: 2101-6.
- Piccirillo JF, Feinstein AR. Clinical symptoms and comorbidity: significance for the prognostic classification of cancer. *Cancer* 1996; 77: 834-42.
- Satariano WA. Comorbidity and functional status in older women with breast cancer: implications for screening, treatment, and prognosis. *J Gerontol* 1992; 47: 24-31.
- Yancing R, Havlik RJ, Wesley MN, Ries L, Long S, Rossi WK, Edwards BK. Cancer and comorbidity older patients: a descriptive profile. *Ann Epidemiol* 1996; 6: 339-412.
- Schellevis FG, Van de Lisdonk EH, Van der Velden J, Hoo SH, Van Eijk JT, Van Weel C. Consultation rates and incidence intercurrent morbidity among patients with chronic diseases general practice. *Br J Pract* 1994; 44: 259-62.
- Redelmeier DA, Tan SH, Booth GL. The treatment of unrelated disorders in patients with chronic medical diseases. *N Engl J Med* 1998; 338: 1516-20.
- Verbrugge LM, Lepkowski JM, Imanaka Y. Comorbidity and its impact on disability. *Milbank Q* 1989; 67: 450-84.
- Verbrugge LM, Lepkowski JM, Konkol LL. Levels of disability among US adults with arthritis. *J Gerontol* 1991; 46: S71-S83.
- Verbrugge LM, Gates DM, Ike RW. Risk factors for disability among US adults with arthritis. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 167-82.
- Yelin E. Arthritis. The cumulative impact of a common chronic condition. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 489-97.
- Yelin EH, Felts WR. A summary of the impact of musculoskeletal conditions in the United States. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 750-5.
- Statistics NCfH. Prevalence of selected impairments, United States, 1997. DHHS publication (PHS) 81-1562; Washington: US Government Printing Office; 1981.
- Cimmino MA, Parisi M, Moggiana GL, Maio T, Meola GS. Prevalence of self-reported peripheral joint pain and swelling in an Italian population: the Chiavari study. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 35-40.
- Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Comorbidity in arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 2475-9.
- Classificazione delle malattie, traumatismi e cause di morte 9° revisione 1975 metodi e norme serie C N 10 vol I.
- Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 481-94.
- Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Silman AJ, Symmons DPM. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2010-9.
- Redelmeier DA, Tan SH, Booth GL. The treatment of unrelated disorders in patients with chronic medical diseases. *New Engl J Med* 1998; 338: 1516-20.
- Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon MW. A comparison of two comorbidity instruments in arthritis. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 1137-42.