

UTJECAJ PREHRANE I STILA ŽIVOTA TE DRUGIH OKOLIŠNIH ČIMBENIKA NA POJAVNOST REUMATOIDNOG ARTRITISA

EFFECTS OF DIET, LIFESTYLE, AND OTHER ENVIRONMENTAL FACTORS ON THE INCIDENCE OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Nadica Laktašić-Žerjavić¹, Dragica Soldo-Jureša², Porin Perić¹, Simeon Grazio³, Branimir Anić⁴

¹Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

²Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju
i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac, Klinička bolnica Merkur, Zagreb, Hrvatska

³Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

⁴Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju,
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Adresa autora za dopisivanje/Corresponding author:

Doc. dr. sc. Nadica Laktašić-Žerjavić, dr. med.

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta u Zagrebu

Klinički bolnički centar Zagreb

Kišpatićeva 12

10000 Zagreb

Hrvatska

Mob.: +385-91-5606957

E-mail: nadica_laktasic@yahoo.com

Primljeno/Received: 23. 1. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 9. 6. 2017.

SAŽETAK

Suočeni s dijagnozom kronične bolesti kao što je reumatoidni artritis (RA), bolesnici često razmišljaju o tome jesu li svojim dotadašnjim načinom života sami pridonijeli pojavi bolesti i što mogu učiniti da bi se izliječili. Pred javnozdravstvene sustave također se postavlja pitanje utvrđivanja okolišnih čimbenika rizika od razvoja RA te provođenja javnozdravstvenih mjera radi modificiranja tih rizičnih čimbenika, sniženja incidencije, a time i prevalencije RA kao kronične bolesti. Novije spoznaje o etiopatogenezi RA upućuju na moguće ekstrastinovijsalno podrijetlo autoprotutijela pod utjecajem okolišnih čimbenika. U ovome preglednom članku razmatrani su mogući okolišni čimbenici rizika od razvoja RA kao što su pušenje, kronične infekcije, disbioza mikrobioma pluća, gingive i crijeva, prehrana, status vitamina D, konzumiranje alkohola i kave, fizička aktivnost, debljina, kronični psihološki stres i socioekonomski status.

KLJUČNE RIJEČI: Reumatoidni artritis – etiologija, imunologija, mikrobiologija; Autoprotutijela – imunologija; Citrulin – imunologija; Ciklički peptidi – imunologija; Disbioza – imunologija, mikrobiologija; Mikrobiom – imunologija; Gastrointestinalni mikrobiom – genetika, imunologija; Periodontitis – imunologija, mikrobiologija; Bronhiektazije – imunologija; Konzumacija alkohola – štetni učinci; Pušenje – štetni učinci; Pretilost – komplikacije; Prehrana; tjelesna aktivnost; Stil života

ABSTRACT

Faced with the diagnosis of a chronic disease such as rheumatoid arthritis (RA), patients often wonder whether they themselves have contributed to the development of the disease with their lifestyle and what lifestyle modifications

are effective in order to cure the disease. On the other hand, it is important for the public health system to determine the environmental risk factors for the development of RA and to implement specific public health measures aimed at modifying those risk factors, in order to reduce the incidence and, consequently, the prevalence of RA as a chronic disease. New insights into the etiopathogenesis of RA suggest the possibility of an initial autoantibody disease origin from the extrasynovial tissue, a pathogenic process which seems to be affected by environmental risk factors. In this review we discuss the possible environmental risk factors important for the development of RA, such as cigarette smoking, chronic infections, lung, gingival, and gut dysbiosis, nutrition, vitamin D status, alcohol and coffee consumption, physical activity, obesity, chronic psychological stress, and socioeconomic status.

KEYWORDS: Arthritis, rheumatoid – etiology, immunology, microbiology; Autoantibodies – immunology; Citrulline – immunology; Peptides, cyclic – immunology; Dysbiosis – immunology, microbiology; Microbiota – immunology; Gastrointestinal microbiome – genetics, immunology; Periodontitis – immunology, microbiology; Bronchiectasis – immunology; Alcohol drinking – adverse effects; Smoking – adverse effects; Obesity – complications; Diet; Exercise; Life style

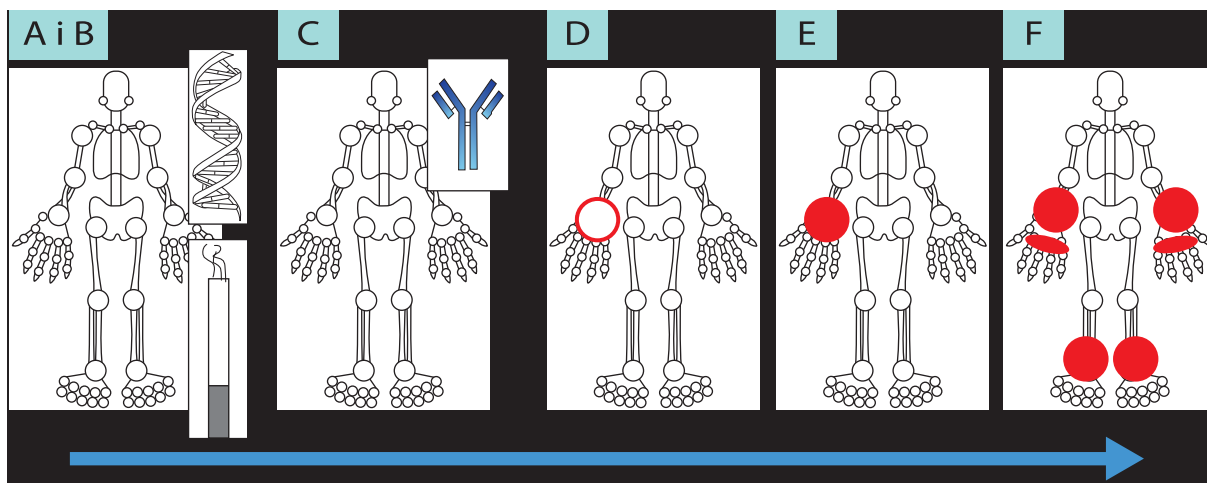
Uvod

Reumatoidni artritis (RA) kronična je autoimunska upalna reumatska bolest koju karakterizira sinovitis s posljedičnom destrukcijom hrskavice i zglobova, što dovodi do invaliditeta. Bolest se razvija postupno. Autoimunosni poremećaj nastaje tiho, prije kliničkog očitovanja bolesti. Taj proces razvoja bolesti može se podijeliti u nekoliko faza (slika 1.) i teče od osobe pod rizikom (bilo zbog genetske predispozicije i/ili utjecaja okolišnih rizičnih čimbenika), preko pojave sustavne autoimunosti (razvoja autoprotutijela), do pojave prvih simptoma bolesti u smislu boli u zglobovima, nekласificiranog artritisa i, na kraju, razvoja pune kliničke slike RA (1). Na tom putu RA pojedine faze razvoja bolesti mogu biti preskočene, a rizični čimbenici važni za prelazak iz jedne u drugu fazu mogu se razlikovati. Čini se da su okolišni čimbenici važniji za razvoj autoprotutijela (reumatoidni faktor – RF; protutijela na citrulinirane proteine – ACPA) i sustavne autoimunosti, dok je genetska predispozicija, tj. prisutnost alela zajedničkog epitopa (engl. *shared epitope* – ShEp) važnija za razvoj klinički manifestne bolesti u osoba s pozitivnim autoprotutijelima (2, 3). Aleli gena HLA-DRB1 0101, 0102, 0401, 0404, 0405 i 1001 klasificiraju se kao aleli ShEp-a, a povezuju se s povišenim rizikom od RA, težim tijekom i lošijim ishodom bolesti (2, 3).

Prisutnost protutijela na citrulinirane proteine definira klinički fenotip RA koji se naziva ACPA-pozitivni RA. Citruliniranje je konverzija aminokiseline arginina u aminokiselinu citrulin koja nije jedna od 20 standardnih aminokiselina kodiranih genetskim DNK-kodom. To znači da je citruliniranje posttranslacijski proces kataliziran porodicom enzima nazvanih peptidil-arginin deaminaze (PAD-enzimi), a potencijalno dovodi do promjene strukture, funkcije i imunogeničnosti proteina te je važna u patogenezi RA (4). Zabilježena je statistički značajno manja učestalost pozitivnosti alela ShEp-a u ACPA-pozitivnih bolesnika s artralgijom u odnosu prema ACPA-pozitivnim bolesnicima s

ranim artritisom i razvijenim RA (frekvencija 58% : 80% i 58% : 92%; u obje usporedbe $p < 0,001$). Blizanci s ACPA-pozitivnim RA češće su nosioci alela ShEp-a nego zdravi ACPA-pozitivni blizanci (3). Također, ACPA-pozitivni bolesnici s artralgijom i negativnim ShEp-om imaju niži rizik od razvoja RA nego ACPA-pozitivni bolesnici s artralgijom i pozitivnim ShEp-om. Sve navedeno upućuje na to da ShEp-negativni bolesnici imaju niži rizik od razvoja ACPA-pozitivne artralgije u RA. Čini se da pozitivnost ShEp-a utječe i na viši titar protutijela ACPA u bolesnika s ACPA-pozitivnom artralgijom te time pridonosi razvoju RA (2).

Etiologija i patogeneza reumatoidnog artritisa nisu do kraja razjašnjene pa se ne može reći počinje li bolest u sinoviji, kao poznatome primarnom ciljnom tkivu u RA, ili negdje drugdje u tijelu. Zna se da autoimunosni proces u RA počinje znatno prije (često i više godina prije) negoli nastupi klinički sinovitis (5, 6). Analiza uzoraka krvi u darivatelja krvi kod kojih se poslije razvio RA potvrdila je prisutnost protutijela ACPA i nekoliko godina prije početka bolesti (5, 6). Pozitivan nalaz izotipa IgG i IgA čvršće je povezan s povišenim rizikom od razvoja RA, dok je najveća učestalost pozitivnog nalaza izotipa IgM zabilježena u ranom RA (6, 7). Sinovija zdravih osoba s pozitivnim nalazom autoprotutijela (RF, ACPA) ne razlikuje se od sinovije zdravih osoba s negativnim nalazom autoprotutijela, odnosno pojavu specifičnih autoprotutijela ne prati istodobna pojava sinovitisa (8, 9). To pokazuje da sustavna autoimunost prethodi sinovitisu i pridonosi potvrdi hipoteze da je primarno mjesto stvaranja autoprotutijela smješteno ekstrasinovijalno, odnosno da humoralni imunosni odgovor prethodi sinovitisu. Sluznice koje su stalno izložene velikoj količini bakterija i njihovih gena (u prvom redu periodontalna sluznica, sluznica crijeva i respiratorna sluznica) smatraju se mogućim primarnim mjestom stvaranja specifičnih autoprotutijela u RA (10). Od trenutka kada smo rođeni ljudsko tijelo biva naseljeno kompleksnom i stalno promjenjivom zajednicom bakterija koja pomaže razvoju našeg



SLIKA 1. Pojedinaac može proći nekoliko faza od stanja punog zdravlja do razvijenoga reumatoidnog artritisa (prilagođeno prema referenciji 1.)

FIGURE 1. An individual may pass through several phases in the transition from health to the development of rheumatoid arthritis (modified according to reference No 1)

Faza A i B: osoba pod rizikom zbog genetske predispozicije i/ili okolišnih čimbenika.

Faza C: razvoj sustavne autoimunosti.

Faza D: prvi simptomi bolesti u obliku boli u zglobovima.

Faza E: pojava otekline zgloba i slike neklasificiranog artritisa.

Faza F: razvijeni reumatoidni artritis.

Pojedine faze razvoja bolesti mogu biti preskočene, osoba može perzistirati u određenoj fazi ili čak regresirati na prijašnju fazu razvoja bolesti.

Phase A and B: individuals at risk for RA with genetic risk factors and/or exposed to relevant environmental risk factors.

Phase C: development of systemic autoimmunity.

Phase D: joint pain without clinical arthritis.

Phase E: unclassified arthritis.

Phase F: developed RA.

Some individuals may skip phases, may halt at an intermediate phase or may even revert to an earlier phase.

imunostnog sustava i stvaranju esencijalnih nutrijenata. Mikrobiom je termin koji označava ukupnu bakterijsku zajednicu i njezine gene koji naseljavaju ljudsku kožu, usnu šupljinu, dišne puteve, gastrointestinalni trakt i genitourinarni trakt. Navedene bakterije i njihovi genomi klasificiraju se kao neutralni, simbiotski ili patogeni. Do danas je otkriven i katalogiziran gotovo cijeli ljudski mikrobiom i utvrđena je znatna individualna raznolikost bakterijskih zajednica na koju utječu prehrana, okoliš, izloženost mikrobima i geni domaćina, no veći dio te raznolikosti i dalje je nerazjašnjen (11, 12). Postavlja se pitanje možemo li promjenom okolišnih rizičnih čimbenika utjecati na promjenu mikrobioma, sniziti rizik od stvaranja specifičnih autoprotutijela i na taj način spriječiti razvoj RA.

Disbioza mikrobioma pluća i reumatoidni artritis

U novije vrijeme kronična infekcija pluća, tj. bronhiektazije kao model kronične infekcije pluća povezuju se s citruliniranjem proteina u plućima, indukcijom autoimunostnog odgovora, produkcijom autoprotutijela (RF i ACPA) te povišenim rizikom od RA (10, 13). Istraživanje pluća bolesnika s novootkrivenim, nelije-

čenim RA kompjutoriziranom tomografijom visoke rezolucije (HRCT) upozorilo je na povišenu prevalenciju supkliničkih deformacija dišnih putova prema tipu bronhiektazija, što potvrđuje tezu o ulozi bronhiektazija i promjene mikrobioma pluća (disbioza pluća), tj. kronične bakterijske infekcije u plućima u patogenezi i razvoju RA (13). Promjeni mikrobioma pluća, razvoju kronične infekcije i citruliniranju proteina u plućima pridonosi i pušenje (14). Predloženi mogući mehanizam indukcije RA u plućima bakterijskom infekcijom i pušenjem uključuje prvo indukciju stvaranja limfoidnog tkiva u bronhima (engl. *inducible bronchus-associated lymphoid tissue* – iBALT). Stvaranje iBALT-a može rezultirati lokalnom produkcijom autoprotutijela koja ulaskom u cirkulaciju dovode do razvoja sustavne autoimunosti i zatim sinovitisa (14).

Pušenje cigareta i reumatoidni artritis

Epidemiološke studije potvrdile su čvrstu povezanost pušenja i povišenog rizika od RA tako da se danas pušenje smatra najvažnijim okolišnim rizičnim čimbenikom za razvoj ponajprije ACPA/RF-pozitivnog RA. Rizik ovisi o težini pušenja te ostaje povišen i više godina nakon njegova prekida (15). Utvrđena je i znatna

interakcija pušenja i genetske predispozicije (prisutnost alela ShEp-a) na povišen rizik od ACPA-pozitivnog RA (16).

Pušači koji su nosioci obaju alela ShEp-a imaju 21 put viši rizik od RA u odnosu prema nepušačima koji nisu nosioci tih alela (16). Pušenje može inducirati citruliniranje i posljedično lokalno nakupljanje citruliniranih proteina u plućima (16). U bronhoalveolarnom lavatu pušača i bioptatu bronhalne sluznice pluća bilježi se veća aktivnost enzima PAD2 nego u nepušača, a povećana aktivnost enzima PAD2 prisutna je i u bolesnika s ranim RA (17, 18, 19). Bolesnici koji puše imaju veću aktivnost RA i slabiji odgovor na terapiju te viši kardiovaskularni rizik i češću intersticijsku bolest pluća u RA (20, 21, 22, 23).

Disbioza mikrobioma gingive, periodontalna bolest i reumatoidni artritis

Prema rezultatima opservacijskih studija, periodontalna bolest (PB) čvrsto je povezana s RA (24 – 27). PB je rezultat kronične infekcije, a posebno se povezuje s *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), gram-negativnom, anaerobnom, patogenom bakterijom. Prisutnost i količina *P. gingivalis* direktno su povezane s težinom PB-a, jer *P. gingivalis* sintetizira kolagenaze, no *P. gingivalis* sintetizira i enzim PAD te tako dovodi do citruliniranja proteina čime se objašnjava veza PB-a i povišenog rizika od RA. U ranom RA pri postavljanju dijagnoze, a prije započinjanja liječenja, u bolesnika su utvrđene disbioza (promijenjen mikrobiom) usne šupljine, odnosno infekcija *P. gingivalis* i velika učestalost umjerenog do teškog oblika PB-a (24). Gingivalna disbioza nije prisutna samo u ranom RA već i u bolesnika s dugotrajnim RA (24). Čvršća je povezanost PB-a i infekcije *P. gingivalis* s RF-pozitivnim i ACPA-pozitivnim RA, no nije jednoznačno utvrđeno da težina infekcije *P. gingivalis* korelira s visinom titra ACPA (24, 25, 27). Pojedine intervencijske studije upućuju na to da težina PB-a utječe na aktivnost RA, odnosno da liječenje PB-a može utjecati na brzinu sedimentacije eritrocita (SE) i C-reaktivnog proteina (CRP) te na aktivnost bolesti mjerenu indeksom DAS28 (engl. *Disease Activity Score*) (28, 29). Očekuju se rezultati nove intervencijske studije ESPERA (engl. *Experimental Study of Periodontitis and Rheumatoid Arthritis*) koja bi trebala potvrditi da liječenje PB-a utječe na aktivnost RA (30).

Disbioza mikrobioma crijeva i reumatoidni artritis

Najveća bakterijska zajednica nalazi se u našim crijevima, oko 1,5 kg bakterija i više od 3 milijuna bakterijskih gena koji više od 100 puta nadmašuju humani genom (11, 12, 31).

Dvije dominantne bakterijske porodice u humanim crijevima jesu *Firmicutes*, koje uključuju i klasu

Clostridia te *Bacteroidetes* (32). Animalni model upućuje na to da sustav HLA (engl. *Human leukocyte antigen*) utječe na individualnu bioraznolikost crijevnog mikrobioma (33). Prema tomu modelu prisutnost predisponirajućega gena DRB1*0401 za RA može dovesti do smanjenja omjera *Bacteroidetes* prema porodici *Firmicutes*, a ta genetski uvjetovana disbioza crijeva dovodi do tzv. artritogenih crijeva u kojima prevladava porodica *Firmicutes* (bakterije slične klostridijama). Nasuprot tomu, prisutnost zaštitnoga gena DRB1*0402 pozitivno utječe na mikrobiom crijeva, a povećana količina *Bifidobacterium* spp. dovodi do imunosne tolerancije. Ova teorija implicira da mikrobiom crijeva utječe na homeostazu crijevnog imunskog sustava potičući proinflamatorni (TH1/Th17) ili antiinflatorni (TH1/TH2) odgovor (33). Osim gena, čini se da na crijevni mikrobiom utječe prehrana, no treba naglasiti da će tek trebati do kraja razjasniti i dokazati utjecaj različitih režima prehrane i probiotika na modifikaciju crijevnog mikrobioma i razvoj upalnog artritisa.

Prehrana i reumatoidni artritis

Radi očuvanja zdravlja ljudi često mijenjaju prehranu, tj. gladuju, pridržavaju se specifičnih režima prehrane – dijeta, izbacuju pojedine namirnice ili dodaju druge namirnice i nutrijente. Suočeni s bolešću čine to radi smanjenja aktivnosti bolesti i, u konačnici, izlječenja. Dijeta se sve češće spominje kao čimbenik koji modificira rizik od RA, no većina je studija epidemiološki i/ili opservacijski temeljena na upitnicima o prehrani koje su ispunjavali sami ispitanici najčešće pri postavljanju dijagnoze. Malen je broj prospektivnih i intervencijskih studija, a rezultati su često oprečni te je stoga teško izvući čvrste zaključke. Danska prospektivna epidemiološka studija (57.053 ispitanika na kohorti Danskoga nacionalnog registra bolesnika uz prosječno praćenje od 5,3 godine) pokazala je da konzumiranje masne ribe snižava rizik od RA. Nasuprot tomu i suprotno očekivanjima, konzumiranje voća, mesa, maslinova ulja i kave, uzimanje vitamina A, E, C i D te minerala cinka, selena i željeza nije utjecalo na rizik od RA (34). Kineska studija (968 novodijagnosticiranih bolesnika s RA i 1037 zdravih kontrola koji su ispunili upitnik o prehrani tijekom posljednjih 5 godina) pokazala je da konzumiranje mliječnih proizvoda, citrusnog voća i gljiva snižava rizik od RA. Pozitivan trend sniženja rizika od RA pokazalo je konzumiranje riba i grahorica. Prema ovoj studiji, konzumiranje crvenog mesa i općenito povrća (isključen krumpir) nije mijenjalo rizik od RA, a konzumiranje krumpira taj je rizik povisivalo (možda se navedeno može objasniti činjenicom da krumpir nije dio tradicionalne kineske prehrane) (35). Rezultati većine studija ipak upućuju na protektivni učinak konzumiranja masne ribe bogate ome-

ga-3 masnim kiselinama, maslinova ulja, povrća i voća (posebno bogatog vitaminom C) te mliječnih proizvoda (36, 37, 38, 35, 39). Nema čvrstih dokaza da konzumiranje mesa povisuje rizik od razvoja RA, odnosno većina studija pokazuje neutralan učinak na rizik od RA (34, 35).

Kada je bolest već nastupila, rezultati manje intervencijske studije pokazuju da mediteranska dijeta može smanjiti aktivnost bolesti mjerenu indeksom DAS28, poboljšati funkcionalnu sposobnost mjerenu indeksom HAQ (engl. *Health Assessment Questionnaire*) te poboljšati osjećaj zdravlja mjerenu indeksom SF36 (engl. *Short Form 36 Questionnaire*), a nema jednoznačnih rezultata o utjecaju veganske i vegetarijanske dijeta na aktivnost bolesti (40, 41, 42). Unos mliječnih proizvoda koji su bogati kalcijem i proteinima važan je pri očuvanju mišićne i koštane mase u bolesnika s RA, a novije studije pokazuju da mliječni proizvodi nisu proinflamatorni te imaju brojne povoljne učinke na očuvanje zdravlja (43 – 47).

Zaključno, radi prevencije RA i smanjenja aktivnosti već razvijene bolesti može se preporučiti mediteranska prehrana koja uključuje konzumiranje ribe, maslinova ulja, povrća (ne i krumpira) i voća te mliječnih proizvoda.

Konzumiranje alkohola i reumatoidni artritis

Utvrđena je inverzna povezanost konzumiranja alkohola i rizika od RA. Konzumiranje alkohola uz pušenje i prisutnost alela ShEp-a najčvršće je povezan čimbenik s rizikom od RA, a može smanjiti učinak pušenja na povišen rizik od RA. Mehanizam je te povezanosti nerazjašnjen (mogući utjecaj na hormonski status, proinflamatorne citokine i humani mikrobiom), ovisan je o dozi unesenog alkohola i očituje se u sniženju rizika od ACPA-pozitivnog i ACPA-negativnog RA (48 – 50). Ovisnost doze alkohola i rizika od RA potvrdili su rezultati velikih skandinavskih studija (švedska EIRA i danska CACORA). Osobe s najvišom dozom konzumiranja alkohola (≥ 5 alkoholnih pića ili 80 g/tjedan etanola) imale su 40 – 50% niži rizik od razvoja RA u usporedbi s osobama koje su najmanje ili uopće nisu konzumirale alkohol ($< 0,5$ g/tjedan etanola) (48). Druga velika američka epidemiološka prospektivna studija na populaciji medicinskih sestara pokazala je da konzumiranje alkohola u dozi od 5,0 do 9,9 g/dan dovodi do 22%-tnog sniženja rizika od RA i do 31%-tnog sniženja rizika od seropozitivnog RA (49). Prema navedenim rezultatima, umjereno konzumiranje alkohola moglo bi se preporučiti u prevenciji RA, uvijek imajući na umu štetne učinke prekomjernog konzumiranja alkohola na zdravlje, koje je često povezano s pušenjem i lošim prehrambenim navikama.

Konzumiranje kofeina ili teina i reumatoidni artritis

Rezultati studija upozoravaju da konzumiranje kofeinizirane kave ne utječe na rizik od RA, dok su rezultati učinka konzumiranja čaja i dekofeinizirane kave na rizik od RA oprečni (51, 52). Pojedine studije upućuju na to da dekofeinizirana kava i čaj ne mijenjaju rizik od RA, dok druge studije pokazuju da konzumiranje dekofeinizirane kave može povisiti rizik od RA te da konzumiranje čaja može sniziti rizik od RA, uz čvršću povezanost s RF-pozitivnim oblikom bolesti (51, 52).

Vitamin D i reumatoidni artritis

Poznata je uloga vitamina D u brojnim funkcijama koje nisu uključene u homeostazu kalcija pa je tako poznata i njegova uloga u modulaciji prirođenog i stečenog imunskog odgovora (53). Limfociti T i B te stanice koje prezentiraju antigen (APC) imaju receptor za vitamin D (VDR) te enzim 1-alfa-hidroksilazu, što im omogućuje stvaranje aktivnog metabolita vitamina D, a sam aktivni vitamin D djeluje autokrano modulirajući funkciju imunskih stanica (54).

Nedostatak vitamina D prisutan je u autoimunskim bolestima pa tako i u bolesnika s RA (55). Rastuća je spoznaja o povezanosti nedostatka vitamina D s povišenim rizikom od razvoja RA i s većom aktivnosti bolesti (55, 56, 57). Prospektivna kohortna studija koja je uključila više od 29.000 ispitanica dobi od 55 do 69 godina pokazala je da je veći unos vitamina D povezan s 33% nižim rizikom od razvoja RA (RR 0,67; 95%-tni CI 0,44 – 1,00; p za trend = 0,05). Inverzna povezanost bila je očita i za vitamin D unesen hranom (RR 0,72; 95%-tni CI 0,46 – 1,14; p za trend = 0,16) i za vitamin D unesen suplementima (RR 0,66; 95%-tni CI 0,43 – 1,00; p za trend = 0,03) (57). Pojedine intervencijske studije pokazuju da nadoknada vitamina D u bolesnika s RA može utjecati na smanjenje aktivnosti bolesti, kao i na sniženje rizika od reaktivacije bolesti nakon postignute stabilne remisije (58, 59).

Tjelesna aktivnost i reumatoidni artritis

Tjelesna aktivnost utječe na sniženje rizika od razvoja RA, no da bi se taj utjecaj ostvario, ona mora biti redovita i određenog intenziteta (60). Velika švedska prospektivna studija u populaciji sredovječnih i starijih žena (30.000, mamografska kohorta) pokazala je da svakodnevna aerobna aktivnost provedena u slobodno vrijeme i duža od 20 minuta (hodanje i/ili vožnja biciklom, prosječno 40 – 60 min/dan) u kombinaciji s vježbanjem tijekom tjedna u trajanju od najmanje sat vremena snižava rizik od razvoja RA za 35% posto (RR 0,65; 95%-tni CI 0,43 – 0,96) (60). Rezultati iste studije upozoravaju na 27% povišen rizik od RA u tjelesno

neaktivnih ispitanika (60). Navedeno pridonosi rastućoj spoznaji o važnosti redovite aerobne tjelesne aktivnosti u prevenciji mnogih kroničnih bolesti uključujući i RA (61). Tjelesna aktivnost ne samo da snižava rizik od RA već i bolesnici koji su bili redovito tjelesno aktivni (aerobna aktivnost najmanje 30 minuta 3 – 5 puta na tjedan) prije nastupa RA imaju manju aktivnost bolesti mjerenu indeksom DAS28 i bolji funkcionalni status mjerenu indeksom HAQ (62). Na žalost, bolesnici s RA najčešće nisu tjelesno aktivni (više od 80% bolesnika), što je potvrdila velika multicentrična studija u kojoj je sudjelovalo više od 5000 bolesnika iz 21 zemlje. Rezultati studije pokazali su da je tjelesna neaktivnost povezana sa ženskim spolom, starijom dobi, nižom razinom obrazovanja, pretilošću, komorbiditetima, nižim funkcionalnim statusom, većom aktivnosti bolesti, boli i umorom (63). Suprotno neaktivnosti, tjelesna aktivnost u bolesnika s RA pozitivno utječe ne samo na aktivnost bolesti već i na bol, umor, funkcionalni status, mineralnu gustoću kosti, kardiovaskularni status i kvalitetu života (64). Sve navedeno upućuje na važnost promicanja redovite aerobne tjelesne aktivnosti u općoj populaciji javnozdravstvenim mjerama radi snižavanja rizika od RA i drugih kroničnih bolesti, kao i na važnost edukacije liječnika i bolesnika o višestruko pozitivnom učinku aerobne tjelesne aktivnosti u razvijenom RA.

Pretilost i reumatoidni artritis

Pretilost (indeks tjelesne mase – BMI \geq 30 kg/m²; engl. *body mass index*) povezuje se s kroničnom sustavnom upalom niskog stupnja, a adipokini kao medijatori upale i imunskog odgovora sudjeluju u patofiziologiji upalnih reumatskih bolesti (65, 66). Rezultati studija koje su pokušale utvrditi je li pretilost čimbenik rizika od razvoja RA donekle se razlikuju. U danskoj studiji debljina je potvrđena kao čimbenik rizika samo za ACPA-negativni RA uz 3 puta viši rizik od ovoga serološkog tipa bolesti u pretilih u odnosu prema osobama normalne tjelesne težine (OR = 3,45; 95%-tni CI 1,73 – 6,87), dok nije utvrđen znatno povišen rizik od ACPA-pozitivnog RA (50). Američka retrospektivna studija na populaciji ispitanika Olmsteda u Minesoti upozorila je da nije važna samo tjelesna težina pri nastupu bolesti već i anamneza pretilosti, a povezanost pretilosti i RA bila je prisutna u oba serološka oblika bolesti, nešto čvršća u RF/ACPA-pozitivnih bolesnika i u osoba s nastupom bolesti do 60. godine života (67). Druga američka epidemiološka prospektivna studija na populaciji medicinskih sestara pokazala je također trend porasta rizika od RA u žena prekomjerne tjelesne težine i pretilih žena (HR 1,37; 95%-tni CI 0,95 – 1,98 i HR 1,37; 95%-tni CI 0,91 – 2,09; p za trend = 0,068), a ta je povezanost bila snažnija u žena kod kojih

je bolest nastupila do dobi od 55 godina i koje su bile pretile tijekom 10 godina (37% povišen rizik od RA u mlađoj dobi) (68). Metaanaliza 14 studija koje su istraživale povezanost pretilosti i RA potvrdila je povišen rizik od razvoja bolesti uz čvršću povezanost u žena nego u muškaraca (26% povišen rizik od RA u pretilih žena), a neovisno o spolu rizik od seronegativnog RA povišen je za čak 47% (69). Utvrđena povezanost BMI-ja i rizika od RA bila je linearna uz 13%-tno povišenje rizika za svakih 5 kg/m² porasta BMI-ja (69).

Kronični psihološki stres i reumatoidni artritis

Kronični psihološki stres u osoba izloženih dugotrajnom i neprimjerenome mentalnom, emocionalnom ili fizičkom naporu suprimira imunoprotektivne reakcije i/ili potiče patološki imunski odgovor (70). Kronični psihološki stres prepoznat je kao važan rizični čimbenik u patogenezi autoimunskih bolesti i RA (71 – 74). On utječe ne samo na pojavnost bolesti već i na njezinu težinu (73, 74).

Socioekonomski status i reumatoidni artritis

Niži socioekonomski status (SES) povezan je s višim rizikom od razvoja RA. Razina obrazovanja kao sastavnica SES-a inverzno je povezana s rizikom od RA, posebice od RF-pozitivnog RA (75, 76). Danska je studija pokazala da osobe s najdužim formalnim obrazovanjem imaju 2 puta niži rizik od RA u usporedbi s osobama najkraćega formalnog obrazovanja (OR = 0,43; 95%-tni CI 0,24 – 0,76, p trend = 0,001) (76). Osobe lošijeg SES-a također imaju veću aktivnost bolesti pri postavljanju dijagnoze RA (77). U toj populaciji bolesnika viša je i stopa smrtnosti (75).

Zaključak

Velik broj okolišnih čimbenika utječe na rizik od razvoja RA, a taj utjecaj ovisi o serološkom profilu bolesti, tj. različit je u njezinu ACPA-pozitivnom i ACPA-negativnom obliku, što upućuje na različitu etiopatogenezu ovih dvaju oblika RA. Činjenica da okolišni čimbenici mogu utjecati na rizik od razvoja bolesti upućuje na razmišljanje o implementaciji javnozdravstvenih mjera radi njihove modifikacije, kako bi se snizila incidencija, a time i prevalencija ponajprije RF i/ili ACPA-pozitivnog RA.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

DECLARATION ON CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

1. Raza K, Gerlag DM. Preclinical inflammatory rheumatic diseases: an overview and relevant nomenclature. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014;40(4):569–80. doi:10.1016/j.rdc.2014.07.001.
2. Bos WH, Ursum J, de Vries N, Bartelds GM, Wolbink GJ, Nur-mohamed MT i sur. The role of the shared epitope in arthralgia with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP), and its effect on anti-CCP levels. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(9):1347–50. doi: 10.1136/ard.2008.089953.
3. Hensvold AH, Magnusson PK, Joshua V, Hansson M, Israelsson L, Ferreira R i sur. Environmental and genetic factors in the development of anticitrullinated protein antibodies (ACPAs) and ACPA-positive rheumatoid arthritis: an epidemiological investigation in twins. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):375–80. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203947.
4. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, Fisher B, Malmström V, Feldmann M i sur. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev.* 2010;233(1):34–54. doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00850.x.
5. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH i sur. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* 2004;50(2):380–6.
6. Kokkonen H, Mullazehi M, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Rönnelid J i sur. Antibodies of IgG, IgA and IgM isotypes against cyclic citrullinated peptide precede the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(1):R13. doi: 10.1186/ar3237.
7. Lakos G, Soós L, Fekete A, Szabó Z, Zeher M, Horváth IF i sur. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody isotypes in rheumatoid arthritis: association with disease duration, rheumatoid factor production and the presence of shared epitope. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(2):253–60.
8. van de Sande MG, de Hair MJ, van der Leij C, Klarenbeek PL, Bos WH, Smith MD i sur. Different stages of rheumatoid arthritis: features of the synovium in the preclinical phase. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(5):772–7. doi: 10.1136/ard.2010.139527.
9. de Hair MJ, van de Sande MG, Ramwadhoebe TH, Hansson M, Landewé R, van der Leij C i sur. Features of the synovium of individuals at risk of developing rheumatoid arthritis: implications for understanding preclinical rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(3):513–22. doi: 10.1002/art.38273.
10. Brusca SB, Abramson SB, Scher JU. Microbiome and mucosal inflammation as extra-articular triggers for rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(1):101–7. doi: 10.1097/BOR.0000000000000008.
11. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012;486(7402):207–14. doi: 10.1038/nature11234.
12. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C i sur. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59–65. doi: 10.1038/nature08821.
13. Quirke AM, Perry E, Cartwright A, Kelly C, De Soyza A, Eggleston P i sur. Bronchiectasis is a Model for Chronic Bacterial Infection Inducing Autoimmunity in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(9):2335–42. doi: 10.1002/art.39226.
14. Demoruelle MK, Solomon JJ, Fischer A, Deane KD. The lung may play a role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Int J Clin Rheumatol.* 2014;9(3):295–309.
15. Chang K, Yang SM, Kim SH, Han KH, Park SJ, Shin JI. Smoking and rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci.* 2014;15(12):22279–95. doi: 10.3390/ijms15122279.
16. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J i sur. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):38–46.
17. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgrén AK, Nicholas AP, Zendman AJ, Eklund A, Grunewald J i sur. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(10):1488–92. doi: 10.1136/ard.2007.075192.
18. Damgaard D, Friberg Bruun Nielsen M, Quisgaard Gaunsaek M, Palarasah Y, Svane-Knudsen V, Nielsen CH. Smoking is associated with increased levels of extracellular peptidylarginine deiminase 2 (PAD2) in the lungs. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(3):405–8.
19. Reynisdottir G, Olsen H, Joshua V, Engström M, Forsslund H, Karimi R i sur. Signs of immune activation and local inflammation are present in the bronchial tissue of patients with untreated early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1722–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208216.
20. Sokolove J, Wagner CA, Lahey LJ, Sayles H, Duryee MJ, Reimold AM i sur. Increased inflammation and disease activity among current cigarette smokers with rheumatoid arthritis: a cross-sectional analysis of US veterans. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(11):1969–1977.
21. Matthey DL, Brownfield A, Dawes PT. Relationship between pack-year history of smoking and response to tumor necrosis factor antagonists in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36(6):1180–7. doi: 10.3899/jrheum.081096.
22. Zegkos T, Kitas G, Dimitroulas T. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: assessment, management and next steps. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2016;8(3):86–101. doi: 10.1177/1759720X16643340.
23. Shaw M, Collins BF, Ho LA, Raghu G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur Respir Rev.* 2015;24(135):1–16. doi: 10.1183/09059180.00008014.
24. Scher JU, Ubeda C, Equinda M, Khanin R, Buischi Y, Viale A i sur. Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(10):3083–94. doi: 10.1002/art.34539.
25. Mikuls TR, Payne JB, Yu F, Thiele GM, Reynolds RJ, Cannon GW i sur. Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(5):1090–100. doi: 10.1002/art.38348.
26. Mercado FB, Marshall RI, Bartold PM. Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. A review. *J Clin Periodontol.* 2003;30(9):761–72.
27. Kharlamova N, Jiang X, Sherina N, Potempa B, Israelsson L, Quirke AM i sur. Antibodies to *Porphyromonas gingivalis* Indicate Interaction Between Oral Infection, Smoking, and Risk Genes in Rheumatoid Arthritis Etiology. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(3):604–13. doi: 10.1002/art.39491.
28. Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A i sur. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without

- tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol.* 2009;80:535–40.
29. Al-Katma MK, Bissada NF, Bordeaux JM, Sue J, Askari AD. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2007;13:134–7.
 30. Monsarrat P, Vergnes JN, Cantagrel A, Algans N, Cousty S, Kéroum P i sur. Effect of periodontal treatment on the clinical parameters of patients with rheumatoid arthritis: study protocol of the randomized, controlled ESPERA trial. *Trials.* 2013;14:253. doi: 10.1186/1745-6215-14-253.
 31. Scher JU, Abramson SB. The microbiome and rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(10):569–78. doi: 10.1038/nrrheum.2011.121.
 32. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR i sur. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011;473(7346):174–80.
 33. Gomez A, Luckey D, Yeoman CJ, Marietta EV, Berg Miller ME, Murray JA i sur. Loss of sex and age driven differences in the gut microbiome characterize arthritis-susceptible 0401 mice but not arthritis-resistant 0402 mice. *PLoS One.* 2012;7(4):e36095. doi: 10.1371/journal.pone.0036095.
 34. Pedersen M, Stripp C, Klarlund M, Olsen SF, Tjønneland AM, Frisch M. Diet and risk of rheumatoid arthritis in a prospective cohort. *J Rheumatol.* 2005;32(7):1249–52.
 35. He J, Wang Y, Feng M, Zhang X, Jin YB, Li X i sur. Dietary intake and risk of rheumatoid arthritis – a cross section multi-center study. *Clin Rheumatol.* 2016;35(12):2901–8.
 36. Shapiro JA, Koepsell TD, Voigt LF, Dugowson CE, Kestin M, Nelson JL. Diet and rheumatoid arthritis in women: a possible protective effect of fish consumption. *Epidemiology.* 1996;7(3):256–63.
 37. Di Giuseppe D, Wallin A, Bottai M, Askling J, Wolk A. Long-term intake of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study of women. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(11):1949–53. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-2.
 38. Linos A, Kaklamanis E, Kontomerkos A, Koumantaki Y, Gazi S, Vaiopoulos G i sur. The effect of olive oil and fish consumption on rheumatoid arthritis – a case control study. *Scand J Rheumatol.* 1991;20(6):419–26.
 39. Pattison DJ, Symmons DP, Young A. Does diet have a role in the aetiology of rheumatoid arthritis? *Proc Nutr Soc.* 2004;63(1):137–43.
 40. Sköldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(3):208–14.
 41. Sköldstam L. Fasting and vegan diet in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1986;15(2):219–21.
 42. Müller H, de Toledo FW, Resch KL. Fasting followed by vegetarian diet in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Scand J Rheumatol.* 2001;30(1):1–10.
 43. Rozenberg S, Body JJ, Bruyère O, Bergmann P, Brandi ML, Cooper C i sur. Effects of Dairy Products Consumption on Health: Benefits and Beliefs – A Commentary from the Belgian Bone Club and the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. *Calcif Tissue Int.* 2016;98:1–17. doi: 10.1007/s00223-015-0062-x.
 44. Labonte ME, Couture P, Richard C, Desroches S, Lamarche B. Impact of dairy products on biomarkers of inflammation: a systematic review of randomized controlled nutritional intervention studies in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr.* 2013;97:706–17. doi: 10.3945/ajcn.112.052217.
 45. Labonte ME, Cyr A, Abdullah MM, Lepine MC, Vohl MC, Jones P i sur. Dairy product consumption has no impact on biomarkers of inflammation among men and women with low-grade systemic inflammation. *J Nutr.* 2014;144:1760–7. doi: 10.3945/jn.114.200576.
 46. Albus E, Sinning K, Winzer M, Thiele S, Baschant U, Hannemann A i sur. Milk Fat Globule-Epidermal Growth Factor 8 (MFG-E8) is a Novel Anti-inflammatory Factor in Rheumatoid Arthritis in Mice and Humans. *J Bone Miner Res.* 2016;31(3):596–605. doi: 10.1002/jbmr.2721.
 47. Arntz OJ, Pieters BC, Oliveira MC, Broeren MG, Bennink MB, de Vries M i sur. Oral administration of bovine milk derived extracellular vesicles attenuates arthritis in two mouse models. *Mol Nutr Food Res.* 2015;59(9):1701–12. doi: 10.1002/mnfr.201500222.
 48. Källberg H, Jacobsen S, Bengtsson C, Pedersen M, Padyukov L, Garred P i sur. Alcohol consumption is associated with decreased risk of rheumatoid arthritis: results from two Scandinavian case-control studies. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(2):222–7. doi: 10.1136/ard.2007.086314.
 49. Lu B, Solomon DH, Costenbader KH, Karlson EW. Alcohol consumption and risk of incident rheumatoid arthritis in women: a prospective study. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(8):1998–2005. doi: 10.1002/art.38634.
 50. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Pedersen BV, Wiik A, Wohlfahrt J, Frisch M. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(4):R133.
 51. Karlson EW, Mandl LA, Aweh GN, Grodstein F. Coffee consumption and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(11):3055–60.
 52. Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Merlino L, Mudano AS, Burma M i sur. Coffee, tea, and caffeine consumption and risk of rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2002;46(1):83–91.
 53. Laktašić-Zerjavić N, Korsić M, Crncević-Orlić Z, Anić B. [Vitamin D: vitamin from the past and hormone of the future]. *Liječ Vjesn.* 2011;133(5–6):194–204.
 54. Aranow C. Vitamin D and the Immune System. *J Investig Med.* 2011;59(6):881–6. doi: 10.231/JIM.0b013e31821b8755.
 55. Lee YH, Bae SC. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(5):827–33.
 56. Song GG, Bae SC, Lee YH. Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2012;31(12):1733–9. doi: 10.1007/s10067-012-2080-7.
 57. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004;50(1):72–7.
 58. Chandrashekar S, Patted A. Role of vitamin D supplementation in improving disease activity in rheumatoid arthritis: An exploratory study. *Int J Rheum Dis.* 2015 Oct 20. doi: 10.1111/1756-185X.12770. [U tisku].
 59. Yang J, Liu L, Zhang Q, Li M, Wang J. Effect of vitamin D on the recurrence rate of rheumatoid arthritis. *Exp Ther Med.* 2015; 10(5):1812–6.

60. Di Giuseppe D, Bottai M, Askling J, Wolk A. Physical activity and risk of rheumatoid arthritis in women: a population-based prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:40. doi: 10.1186/s13075-015-0560-2.
61. The World Health Organization [Internet]. Global recommendations on physical activity for health. World Health Organization; 2010. Dostupno na: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44399/1/9789241599979_eng.pdf. [Pristupljeno: 5. 12. 2016.].
62. Sandberg ME, Wedrén S, Klareskog L, Lundberg IE, Opava CH, Alfredsson L i sur. Patients with regular physical activity before onset of rheumatoid arthritis present with milder disease. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1541–4. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205180.
63. Sokka T, Häkkinen A, Kautiainen H, Maillefert JF, Toloza S, Mørk Hansen T i sur; QUEST-RA Group. Physical inactivity in patients with rheumatoid arthritis: data from twenty-one countries in a cross-sectional, international study. *Arthritis Rheum*. 2008;59(1):42–50. Doi: 10.1002/art.23255.
64. Verhoeven F, Tordi N, Prati C, Demougeot C, Mougin F, Wendling D. Physical activity in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2016;83(3):265–70. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.10.002.
65. Gomez R, Conde J, Scotece M, Gomez-Reino JJ, Lago F, Gualillo O. What's new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases? *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(9):528–36.
66. Derdemezis CS, Voulgari PV, Drosos AA, Kiortsis DN. Obesity, adipose tissue and rheumatoid arthritis: coincidence or more complex relationship? *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(4):712–27.
67. Crowson CS, Matteson EL, Davis JM 3rd, Gabriel SE. Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(1):71–7. doi: 10.1002/acr.21660.
68. Lu B, Hiraki LT, Sparks JA, Malspeis S, Chen CY, Awosogba JA i sur. Being overweight or obese and risk of developing rheumatoid arthritis among women: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(11):1914–22. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205459.
69. Feng J, Chen Q, Yu F, Wang Z, Chen S, Jin Z, Cai Q, Liu Y, He J. Body Mass Index and Risk of Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(8):e2859. Doi: 10.1097/MD.0000000000002859.
70. Dhabhar FS. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol Res*. 2014;58(2–3):193–210. doi: 10.1007/s12026-014-8517-0.
71. Herrmann M, Schölmerich J, Straub RH. Stress and rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2000;26:737–63.
72. Malysheva O, Pierer M, Wagner U, Baerwald CG. [Stress and rheumatoid arthritis]. *Z Rheumatol*. 2010;69(6):539–43. doi: 10.1007/s00393-010-0662-9.
73. Cutolo M, Straub RH. Stress as a risk factor in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Neuroimmunomodulation*. 2006;13(5–6):277–82.
74. Bengtsson C, Theorell T, Klareskog L, Alfredsson L. Psychosocial stress at work and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Psychother Psychosom*. 2009;78(3):193–4. doi: 10.1159/000209351.
75. Ghawi H, Crowson CS, Rand-Weaver J, Krusemark E, Gabriel SE, Juhn YJ. A novel measure of socioeconomic status using individual housing data to assess the association of SES with rheumatoid arthritis and its mortality: a population-based case-control study. *BMJ Open*. 2015;5(4):e006469. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006469.
76. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Frisch M. Socioeconomic status and risk of rheumatoid arthritis: a Danish case-control study. *J Rheumatol*. 2006;33(6):1069–74.
77. Massardo L, Pons-Estel BA, Wojdyla D, Cardiel MH, Galarza-Maldonado CM, Sacnun MP i sur. Early rheumatoid arthritis in Latin America: low socioeconomic status related to high disease activity at baseline. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(8):1135–43. doi: 10.1002/acr.21680.