

# Brži od reume

## *Faster than Rheumatism*

**MIROSLAV MAYER**

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC-a Zagreb

**SAŽETAK** \_\_\_\_\_ Upalne su reumatske bolesti prevalentne i znatan su teret oboljelima, ali i društvu u cjelini. Uz izravnu štetu kronične su bolesti opterećene posljedicama autoimunosne upale, a tu su i znatni i učestali komorbiditeti, komplikacije bolesti, diferentne terapije, zatim troškovi apsentizma, prezentizma, prerane smrtnosti i invaliditeta te visoke cijene lijekova, nemedikamentne terapije i pomagala. Gubitak godina i kvalitete života znatan je. Promoviranje fizičke aktivnosti i bavljenja sportom te borba protiv sedentarnog načina života mogu bitno pridonijeti primarnoj prevenciji. Redovito vježbanje dokazano pozitivno utječe na dugoročnu aktivnost upalnih reumatskih bolesti, održavanje stanja remisije, poboljšanje kvalitete života, teške komorbiditete te, posljedično, na konačne ishode. Poznavanje utjecaja vježbanja i fizičke aktivnosti na mehanizme, tijek i ishod upalnih reumatskih bolesti bitno je jer je i dalje nedostatna svijest pacijenata, ali i medicinskog osoblja o velikoj važnosti redovitog vježbanja i fizičke aktivnosti.

**KLJUČNE RIJEČI:** upalne reumatske bolesti, fizička aktivnost, osteoporoza, kardiovaskularni rizik, reumatoidni artritis, sustavni eritemski lupus, spondiloarthritis

**SUMMARY** \_\_\_\_\_ As a result of their high prevalence, inflammatory rheumatic diseases are a significant burden for patients and the society at large. Besides the immediate damage caused by the chronic disease weighed down by the consequences of the chronic autoimmune inflammation, there are also important and frequent comorbidities, complications and various therapies, including the high costs of pharmacotherapy and non-pharmacologic therapy and aids, absenteeism, presentism, premature mortality and disability. The quality of life and life expectancy are reduced considerably. Promoting physical activity and sports, as well as combating a sedentary lifestyle may have significant effect on primary disease prevention. Regular exercise has been shown to have a positive effect on long-term activity of inflammatory rheumatic diseases, maintenance of remission and improvement of the quality of life, serious comorbidities and consequently the final outcomes. It is important to understand the effects of exercise and physical activity on the mechanisms, course and outcome of inflammatory rheumatic diseases considering the lack of awareness that patients and medical professionals still have about the great importance of regular exercise and physical activity.

**KEY WORDS:** inflammatory rheumatic diseases, physical activity, osteoporosis, cardiovascular risk, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, spondyloarthritis



### Uvod

Upalne reumatske bolesti (URB) poput reumatoidnog artritisa, upalnih spondiloartropatija i sustavnih autoimunosnih bolesti veziva važan su javnozdravstveni problem. U nekim razvijenim državama svijeta njihova ukupna prevalencija raste. To vidimo na primjeru reumatoidnog artritisa u SAD-u i u Danskoj (1, 2). Fizička neaktivnost četvrti je po redu globalni uzrok smrtnosti, a uzmu li se u obzir samo najčešće bolesti povezane s inaktivitetom poput koronarne bolesti, moždanog udara, karcinoma dojke, karcinoma kolona i dijabetesa, čak i bez reumatskih bolesti govorimo o jednom od najvećih uzročnika globalnih zdravstvenih troškova (3). Debljina, koja postaje pandemijski problem, a dijelom je uvjetovana sedentarnim načinom života i fizičkom neaktivnošću, u nekim se studijama jasno pokazala kao uzrok znatnog porasta incidencije reumatoidnog artritisa (4, 5). Kada se govori o utjecaju fizičke aktivnosti na URB, postavlja

se pitanje može li vježba bitno utjecati na imunosni sustav s obzirom na to da su navedeni entiteti autoimunosne upalne bolesti. U brojnim istraživanjima pokazano je da fizička aktivnost utječe i na prirodene i na specifične stečene mehanizme. Zanimljivo je da trajanje i intenzitet fizičke aktivnosti mogu utjecati na promjene u pojedinom dijelu imunosnog sustava. Stanice NK pokazuju povećanu aktivnost i brojnost nakon kratke aktivnosti, naglašenu regulatornu aktivnost pri ponovljenom vježbanju, a smanjenu aktivnost i brojnost pri vrlo intenzivnom vježbanju. Maratonci i veslači imaju veću citolitičku aktivnost stanica NK (6, 7). Dugo je poznato da vježba povećava broj cirkulirajućih neutrofila, primarno demarginalizacijom stanica sa stijenka krvnih žila, a dijelom povećanjem otpuštanja neutrofila iz koštane srži. Taj se učinak pripisuje povišenim razinama katekolamina i kortizola tijekom vježbanja (8). Aerobno vježbanje, za razliku od anaerobnih vježba, možda znatnije utječe na kemotaksiju

neutrofila (9). Umjerena vježba, prema drugim studijama, utječe poticajno na fagocitozu, kemotaksiju i oksidativni prasak, a ekstremna i jako naporna vježba može smanjiti sposobnost fagocitoze i oksidativnog prasaka. Kemotaksija se pritom zbiva normalno (10). Tijekom fizičke aktivnosti razina mišićnog IL-6 poraste kratkotrajno i do 100 puta, a da se ne uočavaju upalne promjene koje vidimo kada tom porastu prethodi porast TNF-alfa. Pri pretjeranoj fizičkoj aktivnosti, ako se pojača i sinteza topljivog receptora IL-6, sam citokin djeluje proinflamatorno. Protuupalni učinci IL-6 u vježbi saстоje se od stimulacije produkcije IL-10 i sinteze antagonista receptora za IL-1 koji inhibira interleukin 1-β. IL-6 stimulira proliferaciju mioblasta i ključan je u održavanju trofike mišića te njihovoj regeneraciji nakon ozljeda. Pleotropni učinci IL-6 moraju se tumačiti i u svjetlu složenih putova signalizacije cis i trans-mehanizmom zbog čega IL-6 može djelovati i na stanice s receptorima IL-6 ili bez njih. Osim toga, IL-6 je samo jedna od 500-tinjak signalnih molekula koje izlučuju mišići tijekom aktivacije ili stimulacije, a vježba utječe na njihov cjelokupni spektar te će biti potrebna još brojna istraživanja da se razjasni točna uloga pojedinih citokina i kemokina (11). Fizička aktivnost utječe i na mehanizme stečenog imunskog odgovora. Vježba povećava prolazno broj T-stanica, ali njihov broj pada nakon vježbanja na niže vrijednosti od polaznih s tim da se smanjuje broj Th1-stanica i povećava broj regulatornih stanica T. *In vitro* se smanjuje mitogeni potencijal T-stanica. Kao posljedica svih navedenih procesa i porasta beta-endorfina vježba utječe na sniženje razine imunoglobulina u plazmi (12). Zaključno možemo reći da fizička aktivnost sigurno znatno utječe na imunski sustav, a da njezini vrsta, intenzitet i trajanje mogu imati različiti učinak na pojedine sastavnice.

## Reumatoidni artritis

U nastavku je naveden dio dosadašnjih spoznaja o utjecaju fizičke aktivnosti na pojavnost, tijek i ishode nekih od najvažnijih URB-a. U središtu pozornosti istraživanja jest reumatoidni artritis (RA) koji je najbolje definirana upalna reumatska bolest. Riječ je o tipičnoj sustavnoj upalnoj autoimunskoj bolesti s dominantnom afekcijom perifernih zglobova. Obilježena je i znatnim izvanzglobnim očitovanjima i komplikacijama, iziskuje ranu i agresivnu imunomodulacijsku terapiju kako bi se izbjegla trajna oštećenja, invaliditet i prerana smrtnost uz velik gubitak godina kvalitetnog života. Fizička neaktivnost poznati je problem u RA, no i sam nedostatak fizičke aktivnosti povezan je s rizikom od razvoja RA, što je pokazano u velikoj švedskoj kohorti žena gdje je relativni rizik bio statistički niži u žena koje su vježbale u slobodno vrijeme (RR 0,65 (0,43 – 0,96)). Sniženje rizika bilo je izraženije u žena koje su hodale ili vozile bicikl više od 20 min na dan i vježbale više od jedanput na tjedan (13).

Prethodna fizička aktivnost može statistički značajno pozitivno utjecati i na aktivnost u ranom RA, funkcionalnu sposobnost mjerenu upitnikom HAQ (engl. *Health Assessment Questionnaire*) i na boli mjerene vizualnom analognom skalom, što je pokazano u studiji Sandberga i suradnika na švedskoj kohorti EIRA (14). S obzirom na znatno povišen kardiovaskularni rizik pacijenata s RA, koji je 1,5 do 2 puta viši od rizika u općoj populaciji, važna je i preventivna uloga vježbanja (15). Jasno je utvrđen utjecaj fizičke aktivnosti na profil čimbenika kardiovaskularnog rizika u pacijenata s RA primjenom upitnika IPAQ (engl. *International Physical Activity Questionnaire*) i u manjoj presječnoj studiji Metsiosa i suradnika gdje su pokazane znatne razlike u sistoličkom tlaku, lipidogramu, razini homocisteina, apolipoproteina B, von Willebrandova čimbenika i inhibitora aktivatora plazminogena tipa I među grupama fizički aktivnih i neaktivnih pacijenata (16). Vazodilatatorni učinak vježbe i utjecaj na smanjenje aktivacije endotela, kao i na smanjenu agregaciju trombocita dodatno se mogu postići aerobnom vježbom i vježbama otpora te povećanom fizičkom aktivnošću. U intervencijskoj studiji Metsiosa i suradnika pokazano je da uz navedene učinke takav strukturirani program vježbanja tijekom 3 do 6 mjeseci pokazuje i redukciju aktivnosti bolesti mjerenu s DAS 28 (engl. *Disease Activity Score*) (17, 18). Iako nemamo većih i dugotrajnijih studija u pogledu RA i kardiovaskularnog rizika, iz skromnih i neizravnih dokaza trebali bismo preporučiti pacijentima trajno provođenje programa vježbanja uz praćenje učinka na individualnu aktivnost bolesti i čimbenike kardiovaskularnog rizika.

U reumatološkoj edukaciji godinama se provlačila teza da bolesnici s RA ne smiju vježbati jer bi lako moglo doći do dodatnog ubrzanja oštećenja do kojih dovodi bolest. Zbog toga je pacijentima bilo savjetovano suzdržavanje od fizičke aktivnosti. No, u studiji de Jonga i suradnika na oko 300 pacijenata tijekom dvije godine jasno je pokazana prednost strukturiranog programa vježbanja koje je uključivalo 20 minuta vožnje biciklom, 20 minuta strukturiranih vježba i 20 minuta sporta u dva termina na tjedan. Programom se održavao puls na 70 do 90% maksimalno predviđenoga. Pacijenti u programu intenzivnog vježbanja imali su nakon dvije godine statistički značajno bolje funkcionalne ishode (mjerene upitnikom MACTAR (engl. *McMaster Toronto Arthritis Patient Preference Disability Scale*)) i znatno veće poboljšanje mišićne snage, a nije bilo statistički značajne radiografske razlike u progresiji bolesti tijekom dviju godina praćenja. No s obzirom na minimalnu razliku u prosječnom pogoršanju rezultata u drugoj godini na velikim zglobovima, koja je tek u vrlo malog broja pacijenata dosegla minimalno znatnu razinu, autori sugeriraju prilagodbu programa prema opterećenju najviše oštećenih zglobova. Vježba u toj studiji nije

povećala aktivnost bolesti ni uporabu glukokortikoida, kao ni nesteroidnih antireumatika (19). Van den Ende i suradnici pokazali su u Leidenu, u manjoj studiji na 64 pacijenta primljena u bolnicu zbog pogoršanja bolesti, prednosti intenziviranoga jednomjesečnog programa kombiniranih vježba u odnosu prema standardnom pristupu s obzirom na poboljšanje funkcionalnih ishoda i mišićne snage, a da nije došlo do povećanja aktivnosti bolesti (20). Umor se kao važan višezročni simptom javlja u RA s prevalencijom od 40 do 70% pacijenata ovisno o mjernim instrumentima. Fizička neaktivnost korelira s umorom u pacijenata s RA te je jedan od čimbenika rizika od razvoja umora (21). Postoje vrlo ograničeni podaci o utjecaju vježbanja na umor u RA. Neuberger je u studiji s 200 pacijenata oboljelih od RA demonstrirao da aerobni program vježbâ pod nadzorom ili uz samoedukaciju videomaterijalom ima korisne učinke te da, među ostalim, i statistički značajno smanjuje umor u oboljelih (22). Do slične spoznaje došlo se i u malom objavljenom radu koji je analizirao utjecaj intenzivne fizičke aktivnosti kod 8 mladih pacijenata i blage aktivnosti u 8 starijih pacijenata (23). I temeljem skromnih navedenih podataka možemo savjetovati pacijentima vježbe radi smanjenja umora. Što se tiče osteoporoze u RA, zasad nema dovoljno dobrih metodološki uvjerljivih studija koje bi pokazale da vježbe statistički značajno utječu na razvoj osteoporoze iako je iz nekih studija jasno da i u kratkim razdobljima od dvije godine postoji tendencija neznatnom povećanju koštane mase (24) pa su potrebne dugotrajnije opservacijske studije koje bi potvrdile taj potencijalno važan dodatni učinak vježbe. Za razliku od kosti, potpuno je jasan učinak vježbanja na mišićnu masu i snagu. Progresivne vježbe uz otpor konzistentno su u studijama pokazale učinkovitost u stimulaciji povećanja mišićne mase pacijenata s RA, što može utjecati na smanjenje učestalosti i težine sarkopenije (25, 26).

## Sustavni eritemski lupus

Uz reumatoidni artritis, kao model dominantno zglobnog URB-a, u nastavku su prikazane studije koje su istraživale utjecaj fizičke aktivnosti na razvoj, težinu i ishode sustavnog eritemskog lupusa (SLE) koji je tipični složeni sustavni višeorganski kronični URB. SLE je obilježen znatnim organskim izvanzglobnim manifestacijama i komplikacijama same bolesti i terapije, koje dovode do znatno povećanog mortaliteta oboljelih te prolaznih ili trajnih oštećenja brojnih organskih sustava. U ranoj fazi bolesti dominiraju komplikacije aktivne bolesti, a u kasnoj fazi posljedice bolesti, ali i nužne agresivne i diferentne terapije uz znatnu izloženost glukokortikoidima. Agresivna je terapija uz bolju strategiju primjene imunomodulatora i imunosupresiva te redukciju izloženosti glukokortikoidima dovela do smanjenja smrtnosti, osobito u ranijim faza-

ma bolesti, no dugoročno preživljenje još ne zadovoljava (27). Usprkos nedostatnim dokazima u literaturi većina se eksperata slaže da su vježbanje i fizička aktivnost veoma bitni u liječenju SLE-a, što se odrazilo i na smjernice Europske lige protiv reumatizma (EULAR) za liječenje SLE-a iz 2008., koje su istaknule potencijalne prednosti vježbanja i održavanja tjelesne težine u svih oboljelih, a osobito u onih koji imaju povišen kardiovaskularni rizik (28). Vježba se pokazala učinkovitom u prevenciji kardiovaskularnih bolesti, održavanju kondicije, podizanju kvalitete života, umora i redukcije psihičkih tegoba u SLE-u. U više je članaka upozoreno na znatno smanjenu fizičku aktivnost i prevalenciju fizičke neaktivnosti u oboljelih od SLE-a (12, 29 – 31). U nedavnoj studiji Margiotte i suradnika na oko 100 pacijenata sa SLE-om 60% pacijenata nije zadovoljilo preporuke o potrebnoj fizičkoj aktivnosti Svjetske zdravstvene organizacije, a u sedentarnim su aktivnostima pacijenti proveli 3 sata (0 do 10 sati)! Umor i aktivnost bolesti uz kasno propisivanje antimalarika bili su povezani s nedostatnom fizičkom aktivnošću (32). Mancuso i suradnici u svojoj su studiji na 50 pacijenata sa SLE-om pokazali da su zglobni simptomi i umor najčešća subjektivna zapreka za vježbanje. U toj je studiji uporabom Paffenbargerova indeksa utvrđeno da je manje od pola pacijenata (46%) sudjelovalo u umjerenom do intenzivnoj fizičkoj aktivnosti, a samo je trećina zadovoljavala normu fizičke aktivnosti. Najviše kalorija na dan pacijenti su trošili hodanjem (33). Umor je jedan od najčešćih simptoma u SLE-u i javlja se u najmanje 80% bolesnika tijekom bolesti, a očituje se i u bolesnika koji nemaju aktivnu bolest. Depresija i poremećaji sna usko su vezani uz umor. Malo je studija koje su se bavile utjecajem fizičke aktivnosti na umor pri SLE-u. U metaanalizi Wua i suradnika utvrđeno je da bi u pacijenata s blagim SLE-om najmanje 20 minuta umjerenog intenziteta vježbanja barem 3 puta na tjedan moglo smanjiti umor i utjecati na vitalnost. Program vježbanja koji je trajao 12 tjedana imao je bolje učinke od programa u trajanju od 8 tjedana (34). Prema belgijskoj studiji Avauxa i suradnika, nenadzirano i nadzirano vježbanje podjednako reduciraju zbroj FFS-a (engl. *Five-Factor Score*) težine umora u oboljelih od SLE-a (35). Kardiovaskularni pobol i smrtnost ne smanjuju se u pacijenata sa SLE-om usprkos smanjenom letalitetu. Tomu pridonose velika prevalencija konvencionalnih čimbenika kardiovaskularnog rizika u oboljelih, uključivo preti-lost, hipertenziju, metabolički sindrom, neaktivnost, ali i čimbenici rizika vezani uza samu bolest kao što su upalna aktivnost, pridružen antifosfolipidni sindrom, dugotrajno liječenje glukokortikoidima, bubrežno zatajivanje, lupusna disautonomija koju prati kronotropna nesposobnost srca i usporen oporavak pulsa nakon fizičkog naprezanja

(36, 37). Miozzi je sa suradnicima upozorila na skupini pacijenata s blagim SLE-om bez anamneze koronarne bolesti da se strukturiranim programom vježbanja tijekom 12 tjedana može utjecati na povećanje kronotropne rezerve, oporavak pulsa nakon naprezanja i sniziti stupanj disautonomije (38). Benatti je sa suradnicima istražio utjecaj vježbe na 33 fizički neaktivna pacijenta s blagim lupusom, bez prethodne kardiovaskularne bolesti, koji nisu primali statine ili antihipertenzive. Aerobni program vježbâ u trajanju od 12 tjedana, dva puta na tjedan, nije doveo do poboljšanja u lipidogramu, osim redukcije proteina Apo-B (39). Zašto vježbanje u SLE-u ne dovodi do znatnijih promjena u lipidogramu nije razjašnjeno, ali čini se da su za taj učinak odgovorni proinflamatorni citokini koji se izlučuju u aktivnoj bolesti, ponajprije interferon-gama i čimbenik tumorske nekroze-alfa što smanjuju aktivnost lipaze lipoproteina u plazmi, a to smanjuje sintezu HDL-a (40, 41). Upalni su citokini u SLE-u sukrovci za razvoj osteopenije odnosno osteoporozе, od kojih pati više od pola oboljelih (42). Osteoporotske su frakture česte i denzitometrijska je procjena za pacijente s lupusom nepouzdana (43). Na manjem broju ispitanica u studiji Kipena i suradnika demonstrirano je povećanje koštane mase vrata bedrene kosti u onih koje su redovito vježbale (44).

## Spondiloartritis

U nedavnome velikom sustavnom pregledu literature iz 2017. godine izdvojeno je 29 studija nefarmakoloških intervencija u spondiloartritisu, a samo u 9 izdvojenih studija rizik od *biassa* bio je nizak. Sve su studije bile malene, a pokazale su da redovita vježba popravlja funkciju – bol i pokretljivost kralježnice. Učinak je uglavnom bio malen. Vježbe izdržljivosti i snage pokazale su znatno bolji učinak na aktivnost bolesti mjerenu standardnim pokazateljima ASDAS-om (engl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) i BASDAI-jem (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) nego nevjebanje. Vježbe u vodi imale su bolji učinak na bol u odnosu prema vježbama na suhome. Zanimljivo je da vježbe uz terapiju inhibitorima TNF-a nisu pridonijele učinku (45). U Cochraneovu pregledu učinkovitosti fizioterapijskih intervencija pri ankilozantnom spondilitisu iz malog je broja studija jasno pokazano da su kućni programi vježbanja, kao i nadzirano vježbanje bolji od nikakve intervencije. Nadzirana grupna fizikalna terapija imala je bolje ishode od vježbanja kod kuće. Kombinirana vježba u toplicama, nakon koje je nastavljena grupna fizioterapija, bolja je od same grupne fizioterapije (46). Aktualne smjernice EULAR-a/ASAS-a (engl. *Assessment in Ankylosing Spondylitis*) za postupanje s pacijentima oboljelim od spondiloartritisa iz 2016. g. ističu važnost redovite vježbe i fizikalne terapije za probrane skupine pacijenata (47). Poznato je da

je fizička aktivnost smanjena kod pacijenata sa spondiloartritisima u odnosu prema općoj populaciji te da je redukcija proporcionalna aktivnosti bolesti i nastalim oštećenjima (48). Unatoč tomu nije jasno istražena uloga redovitog vježbanja na komplikacije bolesti, a ni na pridružene pobole, ponajprije na povišen kardiovaskularni rizik, osteoporozu i osteoporotske frakture, premda bismo očekivali pozitivne učinke zbog prijašnjih spoznaja temeljenih na istraživanjima drugih URB-a.

## Zaključak

Vježba i fizička aktivnost utječu na pojavnost URB-a u populaciji. Redovito vježbanje pokazuje pozitivne učinke na regulatorne mehanizme imunskog sustava. Smanjena fizička aktivnost i fizička neaktivnost uz sjedilački način života mogu pridonijeti porastu učestalosti ne samo degenerativnih bolesti nego i URB-a. Zbog toga su potrebne kontinuirane javnozdravstvene akcije i individualno savjetovanje osoba kod kojih postoje jasni indikatori smanjene fizičke aktivnosti. U osoba koje su već oboljele od nekog URB-a fizička neaktivnost utječe na povišen rizik od kardiovaskularnog pobola i smrtnosti, smanjenje mišićne mase i razvoj osteoporozе. Od postavljanja dijagnoze URB-a bitno je pacijente poticati na povećanu fizičku aktivnost pri čemu je važno osigurati prikladnu farmakološku terapiju i procijeniti postojeće kardiovaskularne rizike te oštećenja muskuloskeletnog sustava. Važne su i sklonosti i želje pacijenta te njegova prethodna rekreativna i sportska aktivnost. Za razliku od zdrave populacije, u pacijenata s URB-om najbolje je započeti s klasičnom nadziranom medicinskom rehabilitacijom vođenom od fizijatra, a u nastavku se fizička aktivnost može stupnjevat i strukturiranim programima vježbâ u kući, još bolje uz nadzor kineziologa ili fizioterapeuta te redovite kontrole reumatologa i fizijatra. U pacijenata s izrazito visokim kardiovaskularnim rizikom ili komorbiditetom treba prije intenziviranja vježbanja provesti kompletnu kardiološku reevaluaciju i optimizirati farmakoterapiju. Specifična stanja u URB-u kao što su fotosenzitivnost ili Raynaudov sindrom, vaskulitisi ili vaskulopatije s perifernom ishemijom, teške kožne promjene u sklopu lupusa, psorijaze ili suhoća očiju i sluznica pri Sjögrenovu sindromu mogu znatno utjecati na izbor i način izvođenja vježbâ i sportske rekreativne aktivnosti. Povećanje fizičke aktivnosti u URB-u može bitno utjecati na aktivnost bolesti, održavanje remisije, komorbiditete, pa i smrtnost. Cilj bi trebao biti da bolesnici s upalnim reumatskim bolestima redovito vježbaju barem umjerenim intenzitetom najmanje dva do tri puta na tjedan kombinirajući aerobne vježbe, vježbe snaženja i izdržljivosti te istezanja. Za pacijente sa seronegativnim spondiloartritisima prednost imaju vježbe u vodi.



## LITERATURA

1. A Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: Results from Olmsted County, Minnesota, 1955–2007. *Arthritis Rheum* 2010;62:1576–82. DOI: 10.1002/art.27425.
2. Pedersen JK, Svendsen AJ, Hørslev-Petersen K. Incidence of Rheumatoid Arthritis in the Southern part of Denmark from 1995 to 2001. *Open Rheumatol J* 2007;1:18–23. DOI: 10.2174/1874312900701010018.
3. Ding D, Lawson KD, Kolbe-Alexander TL i sur. The economic burden of physical inactivity: a global analysis of major non-communicable diseases. *Lancet* 2016;388:1311–24. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30383-X.
4. Symmons DP, Bankhead CR, Harrison BJ i sur. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis. Results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum* 1997;40:1955–61. DOI: 10.1002/art.1780401106.
5. Crowson CS, Matteson EL, Davis JM, Gabriel SE. Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2013;65:71–7. DOI: 10.1002/acr.21660.
6. Pedersen BK, Ullum H. NK cell response to physical activity: possible mechanisms of action. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26:140–6.
7. Suzui M, Kawai T, Kimura H i sur. Natural killer cell lytic activity and CD56(dim) and CD56(bright) cell distributions during and after intensive training. *J Appl Physiol* 2004;96:2167–73. DOI: 10.1152/jappphysiol.00513.2003.
8. Summers C, Rankin SM, Condliffe AM, Singh N, Peters AM, Chilvers ER. Neutrophil kinetics in health and disease. *Trends Immunol* 2010;31:318–24. DOI: 10.1016/j.it.2010.05.006.
9. Wolach B, Falk B, Gavrieli R, Kodesh E, Eliakim A. Neutrophil function response to aerobic and anaerobic exercise in female judoka and untrained subjects. *Br J Sports Med* 2000;34:23–7. DOI: 10.1136/bjism.34.1.23.
10. Ortega E, Collazos ME, Maynar M, Barriga C, De la Fuente M. Stimulation of the phagocytic function of neutrophils in sedentary men after acute moderate exercise. *Eur J Appl Physiol* 1993;66:60–4.
11. Muñoz-Cánoves P, Scheele C, Pedersen BK, Serrano AL. Interleukin-6 myokine signaling in skeletal muscle: a double-edged sword? *FEBS J* 2013;280:4131–48. DOI: 10.1111/febs.12338.
12. Sharif K, Watad A, Bragazzi NL, Lichtbroun M, Amital H, Shoenfeld Y. Physical activity and autoimmune diseases: Get moving and manage the disease. *Autoimmun Rev* 2018;17:53–72. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.11.010.
13. 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.
14. Sandberg ME, Wedrén S, Klareskog L i sur. Patients with regular physical activity before onset of rheumatoid arthritis present with milder disease. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1541–4. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205180.
15. Mackey RH, Kuller LH, Moreland LW. Update on Cardiovascular Disease Risk in Patients with Rheumatic Diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2018;44:475–87. DOI: 10.1016/j.rdc.2018.03.006.
16. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Panoulas VF i sur. Association of physical inactivity with increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:188–94. DOI: 10.1097/HJR.0b013e3283271ceb.
17. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Veldhuijzen van Zanten JJ i sur. Individualised exercise improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:748–51. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203291.
18. Crilly MA, Wallace A. Physical inactivity and arterial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2013;42:27–33. DOI: 10.3109/03009742.2012.697915.
19. de Jong Z, Munneke M, Zwinderman AH i sur. Is a long-term high-intensity exercise program effective and safe in patients with rheumatoid arthritis? Results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:2415–24. DOI: 10.1002/art.11216.
20. van den Ende CHM, Breedveld F, le Cessie S, Dijkmans B, de Mug AW, Hazes J. Effect of intensive exercise on patients with active rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2000;59:615–21. DOI: 10.1136/ard.59.8.615.
21. Katz P. Fatigue in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2017;19:25. DOI: 10.1007/s11926-017-0649-5.
22. Neuberger GB, Aaronson LS, Gajewski B i sur. Predictors of exercise and effects of exercise on symptoms, function, aerobic fitness, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2007;57:943–52. DOI: 10.1002/art.22903.
23. Rall LC, Meydani SN, Kehayias JJ, Dawson-Hughes B, Roubenoff R. The effect of progressive resistance training in rheumatoid arthritis. Increased strength without changes in energy balance or body composition. *Arthritis Rheum* 1996;39:415–26. DOI: 10.1002/art.1780390309.
24. Häkkinen A, Sokka T, Kotaniemi A i sur. Dynamic strength training in patients with early rheumatoid arthritis increases muscle strength but not bone mineral density. *J Rheumatol* 1999;26:1257–63.
25. Marcora SM, Lemmey AB, Maddison PJ. Can progressive resistance training reverse cachexia in patients with rheumatoid arthritis? Results of a pilot study. *J Rheumatol* 2005;32:1031–9.
26. Häkkinen A, Pakarinen A, Hannonen P i sur. Effects of prolonged combined strength and endurance training on physical fitness, body composition and serum hormones in women with rheumatoid arthritis and in healthy controls. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:505–12.
27. Mayer M. Obilježja smrtnosti oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa. *Reumatizam* 2009;56:44–9.

28. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J i sur. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008;67:195–205. DOI: 10.1136/ard.2007.070367.
29. Ayán C, Martín V. Systemic lupus erythematosus and exercise. *Lupus* 2007;16:5–9. DOI: 10.1177/0961203306074795.
30. O'Dwyer T, Durcan L, Wilson F. Exercise and physical activity in systemic lupus erythematosus: A systematic review with meta-analyses. *Semin Arthritis Rheum* 2017;47:204–15. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.04.003.
31. Ayán C, de Pedro-Múñez A, Martínez-Lemos I. Effects of physical exercise in a population with systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Semergen* 2018;44:192–206. DOI: 10.1016/j.semereg.2017.12.002.
32. Margiotta DPE, Basta F, Dolcini G i sur. Physical activity and sedentary behavior in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *PLoS One* 2018;13:e0193728. DOI: 10.1371/journal.pone.0193728.
33. Mancuso C, Perna M, Sargent A, Salmon J. Perceptions and measurements of physical activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011;20:231–42. DOI: 10.1177/0961203310383737.
34. Wu ML, Yu KH, Tsai JC. The Effectiveness of Exercise in Adults With Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-Analysis to Guide Evidence-Based Practice. *Worldviews Evid Based Nurs* 2017;14:306–15. DOI: 10.1111/wvn.12221.
35. Avaux M, Hoellinger P, Nieuwland-Husson S, Fraselle V, Depresseux G, Houssiau FA. Effects of two different exercise programs on chronic fatigue in lupus patients. *Acta Clin Belg* 2016;71:403–6. DOI: 10.1080/17843286.2016.1200824.
36. Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:77–95. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2012.12.002.
37. Chung CP, Avalos I, Oeser A i sur. High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease characteristics and cardiovascular risk factors. *Ann Rheum Dis* 2007;66:208–14. DOI: 10.1136/ard.2006.054973.
38. Miossi R, Benatti FB, Lúciade de Sá Pinto A i sur. Using exercise training to counterbalance chronotropic incompetence and delayed heart rate recovery in systemic lupus erythematosus: A randomized trial. *Arthritis Care Res* 2012;64:1159–66. DOI: 10.1002/acr.21678.
39. Benatti FB, Miossi R, Passarelli M i sur. The effects of exercise on lipid profile in systemic lupus erythematosus and healthy individuals: a randomized trial. *Rheumatol Int* 2015;35:61–9. DOI: 10.1007/s00296-014-3081-4.
40. Rosenson RS, Brewer HB, Davidson WS i sur. Cholesterol efflux and atheroprotection: Advancing the concept of reverse cholesterol transport. *Circulation* 2012;125:1905–19. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.066589.
41. Greenberg AS, Nordan RP, McIntosh J, Calvo JC, Scow RO, Jablons D. Interleukin 6 reduces lipoprotein lipase activity in adipose tissue of mice in vivo and in 3T3-L1 adipocytes: a possible role for interleukin 6 in cancer cachexia. *Cancer Res* 1992;52:4113–6.
42. Sun YN, Feng XY, He L i sur. Prevalence and possible risk factors of low bone mineral density in untreated female patients with systemic lupus erythematosus. *Biomed Res Int* 2015;2015:510514. DOI: 10.1155/2015/510514.
43. Lai EL, Huang WN, Chen HH i sur. Ten-year fracture risk by FRAX and osteoporotic fractures in patients with systemic autoimmune diseases. *Lupus* 2019;28:945–53. DOI: 10.1177/0961203319855122.
44. Kipen Y, Briganti E, Strauss B, Will R, Littlejohn G, Morand E. Three year followup of bone mineral density change in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26:310–7.
45. Regel A, Sepriano A, Baraliakos X i sur. Efficacy and safety of non-pharmacological and non-biological pharmacological treatment: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD Open* 2017;3:e000397. DOI: 10.1136/rmdopen-2016-000397.
46. Dagfinrud H, Hagen KB, Kvien TK. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD002822. DOI: 10.1002/14651858.CD002822.pub3.
47. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R i sur. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:978–91. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210770.
48. O'Dwyer T, O'Shea F, Wilson F. Physical activity in spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int* 2015;35:393–404. DOI: 10.1007/s00296-014-3141-9.



#### ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Doc. dr. sc. Miroslav Mayer, internist reumatolog  
Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju  
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta  
Sveučilišta u Zagrebu i KBC-a Zagreb  
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb  
e-mail: miro.mayer@gmail.com

#### PRIMLJENO/RECEIVED:

22. 7. 2019./July 22, 2019

#### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

24. 7. 2019./July 24, 2019

