



Ispitivanje odnosa između pušenja cigareta i reumatoidnog artritisa u usporedbi s osteoartritisom: osmogodišnja prospektivna, klinička, opservacijska kohortna studija

Examination of the relationship between cigarette smoking and rheumatoid arthritis: An eight-year prospective, clinical, observational cohort study

Dražen Bedeković^{1,2}, Ivica Bošnjak¹, Damir Kirner^{1,2}, Višnja Prus¹, Srđan Novak^{3,4}

¹Zavod za bolesti srca i krvnih žila, Klinika za internu medicinu, KBC Osijek, Osijek

²Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera, Osijek

³Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju, KBC Rijeka, Rijeka

⁴Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet Rijeka, Sveučilište Rijeka, Rijeka

Deskriptori

REUMATOIDNI ARTRITIS – epidemiologija, komplikacije;
PUŠENJE – epidemiologija, štetni učinci;
KARDIOVASKULARNE BOLESTI – epidemiologija, etiologija, smrtnost;
OSTEOARTRITIS – epidemiologija;
ČIMBENICI KARDIOVASKULARNOG RIZIKA

Descriptors

ARTHRITIS, RHEUMATOID – complications, epidemiology;
SMOKING – adverse effects, epidemiology;
CARDIOVASCULAR DISEASES – epidemiology, etiology, mortality; OSTEOARTHRITIS – epidemiology;
HEART DISEASE RISK FACTORS

SAŽETAK. *Ciljevi.* Bolesnici s reumatoidnim artritisom (RA) imaju povećan rizik mortaliteta i morbiditeta zbog kardiovaskularnih bolesti (KVB). Bolesnici s RA imaju 50 – 60% veću vjerojatnost da će razviti KVB nego opća populacija. U ovom smo istraživanju ispitali kako pušenje kao tradicionalni čimbenik rizika za kardiovaskularne bolesti utječe na rizik od kardiovaskularnih bolesti pacijenata s RA. *Metode.* Provedeno je osmogodišnje prospektivno kliničko kohortno istraživanje u Kliničkome bolničkom centru (KBC) Osijek putem planiranih ambulantnih vizita na koje su pozivani ispitanici. Istraživanje je uključivalo 201 ispitanika, 124 s reumatoidnim artritisom (RA) kao ispitivanu skupinu i 77 s osteoartritisom (OA) kao kontrolnu skupinu. Istraživanje je završilo 137 ispitanika, 82 s RA i 55 s OA. Prosječna dob na početku istraživanja ispitanika u skupini s RA bila je 59,78 (37 – 81) godina, dok je ona u skupini s OA bila 64,23 (27 – 80) godine. Tijekom istraživanja preminulo je 58 sudionika (41 s RA i 17 s OA). Usporedili smo prevalenciju pušenja i njezinu povezanost s rizikom od kardiovaskularnih bolesti pacijenata s RA. *Rezultati.* U skupini s RA pušenje je značajno bilo više nego u skupini s OA ($p = 0,0001$). Tijekom razdoblja praćenja trendovi prevalencije pušenja u obje skupine nisu se značajnije promijenili. Pušenje je bilo povezano s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti u skupini s RA i za sadašnje i za bivše pušače ($p = 0,028$ i $p = 0,016$). *Zaključak.* Naši rezultati upućuju na to da pušači imaju veću vjerojatnost da će razviti RA i KVB, a razlog na kojem se temelji trend nastavka pušenja cigareta u bolesnika s RA ostaje nejasan. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se razjasnio trend nastavka pušenja u bolesnika s RA.

SUMMARY. *Objectives.* Patients with rheumatoid arthritis (RA) are at an increased risk of mortality and morbidity due to cardiovascular disease (CVD). RA patients are 50–60% more likely than the overall population to develop CVD. In this investigation, we examined how smoking affected RA patients' CVD risk. *Methods.* An eight-year follow-up prospective, clinical cohort research was conducted, at the University Hospital Osijek through special outpatient visits to which participants were invited. The study included 201 participants, 124 with rheumatoid arthritis (RA) as investigation group and 77 with osteoarthritis (OA) as control group. The investigation was finished for 137 participants, 82 with RA and 55 with OA. The average participants age at the beginning of the investigation for RA group was 59.78 years, while that of the OA group was 64.23 years. During the course of the investigation, 58 participants (41 with RA and 17 with OA) passed away. We compared the prevalence of smoking and how it relates to RA patients' risk for cardiovascular disease. *Results.* In the RA group, smoking was more common than in the OA group ($p=0.0001$). During the follow-up period, trends in the prevalence of smoking in both groups did not significantly alter. Smoking was associated with an increased risk of CVD in the RA group for both current and former smokers ($p=0.028$ and $p=0.016$, respectively). *Conclusion.* Our findings imply that smokers are more likely to develop RA and CVD, the reason underlying the trend of continued cigarette smoking in patients with RA remains unclear. Further studies are needed to clarify the trend of continued smoking in patients with RA.

Kardiovaskularne bolesti (KVB) produljuju trajanje hospitalizacije, broj posjeta liječnicima te rizike obolijevanja i umiranja kod bolesnika s kroničnim upalnim bolestima, posebice reumatoidnim artritisom (RA). Osim toga, KVB povećava troškove liječenja pacijenata s RA i predstavlja značajan financijski izdatak za

Adresa za dopisivanje:

Dražen Bedeković, <https://orcid.org/0000-0002-8076-4398>
Zavod za kardiovaskularne bolesti, Klinika za internu medicinu, KBC Osijek,
J. Huttlera 4, 31000 Osijek; e-pošta: debedekovic@yahoo.com

Primljeno 16. travnja 2025., prihvaćeno 9. veljače 2026.

zdravstveni sustav.^{1,2} Većina studija i metaanaliza pokazuje da bolesnici s RA imaju 50 – 60% veći rizik od razvoja KVB-a u usporedbi s općom populacijom.¹⁻³ Osim toga, bolesnici s RA imaju povećani rizik od smrtnosti zbog KVB-a, osobito zbog kronične ishemijske bolesti srca, akutnog infarkta miokarda i akutne cerebrovaskularne bolesti.^{2,3}

Za procjenu rizika od kardiovaskularne smrti i nefatalnih događaja u općoj populaciji na temelju čimbenika rizika koristi se nekoliko alata. Europsko kardiolško društvo (ESC) (2021.) preporučuje upotrebu algoritma za predviđanje rizika sustavne procjene koronarnog rizika verzija 2 (SCORE 2) za procjenu rizika od kardiovaskularnih bolesti u europskoj populaciji.⁴ ESC preporučuje da se za pacijente s RA procjena relativnog rizika dobivena iz rezultata SCORE 2 pomnoži s 1,4 za muškarce i 1,5 za žene ako su ispunjena dva od tri sljedeća kriterija: trajanje RA >10 godina, pozitivan reumatoidni faktor (RF) ili anticitrulinska protutijela (anti-CCP) ili prisutnost izvanzglobnih manifestacija RA.⁴ Tradicionalni čimbenici rizika za KVB uključuju promjenjive čimbenike kao što su arterijska hipertenzija, dislipidemija, inzulinska rezistencija ili dijabetes, pušenje cigareta i niska tjelesna aktivnost, te nepromjenjive čimbenike kao što su genetsko naslijeđe, rasa, dob i spol.⁴ Iako se postotak pušača u zapadnim razvijenim zemljama smanjuje, još uvijek je prilično visok u istočnoj Europi i još uvijek ima značajan utjecaj na kardiovaskularni rizik i smrtnost od KVB-a.^{4,5}

U ovoj prospektivnoj kohortnoj kliničkoj studiji istraživali smo prevalenciju pušenja cigareta u bolesnika s RA i analizirali odnos između pušenja cigareta i KVB-a u bolesnika s dijagnosticiranim RA (ispitivana skupina) i osteoartritisom (OA) (kontrolna skupina), kod bolesnika koji prethodno nisu imali dijagnosticiranu KVB ili simptomatsko zatajenje srca (HF), uz usporedbu s općom populacijom Hrvatske.

Materijali i metode

Za ovo istraživanje odabrani su ispitanici iz Zavoda za reumatologiju KBC-a Osijek. Od uključenih bolesnika, 124 s dijagnosticiranim RA bilo je uključeno u ispitnu skupinu, dok je 77 s OA raspoređeno u kontrolnu skupinu. Pacijenti su odabrani iz baze podataka Zavoda (nije bila digitalna u vrijeme probira). Ručno smo pretražili bazu podataka i uključili sve prihvatljive pacijente prema kriterijima uključivanja i isključivanja navedenim u nastavku. Vrijeme za uključivanje trajalo je godinu dana. Ispitanici su praćeni u prosjeku osam godina i 4±3 mjeseca između 2008./9. i 2016./17.

Ispitanici i njihove obitelji upućeni su da prijave sve promjene u svom zdravstvenom statusu, uključujući pojavu kardiovaskularnih bolesti ili novih čimbenika rizika za kardiovaskularne bolesti, bilo koju drugu bolest, kirurški zahvat ili pogoršanje RA (dostavljen je

popis) telefonom, e-poštom ili osobnim posjetom u bilo kojem trenutku tijekom istraživanja. Kriteriji uključivanja u ovo istraživanje bili su sljedeći: dijagnoza RA i OA za bolesnike u ispitivanoj, odnosno kontrolnoj skupini, od strane reumatologa prema klasifikacijskim kriterijima Američkoga reumatološkog društva (American College of Rheumatology),⁶ davanje potpisanoga informiranog pristanka te stalno prebivalište u jednoj od pet županija istočne Hrvatske. Kriteriji za isključenje bili su sljedeći: dijagnoza bilo kojeg oblika KVB-a ili simptomatskoga srčanog zatajivanja prije uključivanja, odbijanje sudjelovanja nakon inicijalne (uključne) vizite, trajni prestanak boravka u jednoj od pet županija istočne Hrvatske tijekom razdoblja istraživanja ili nedostupnost tijekom ispitivanja. Dijagnosticirane KVB za isključenje bile su: bilo koji tip infarkta miokarda ili angine pektoris, značajna koronarna bolest dokazana dijagnostičkim testovima, simptomatska ili asimptomatska ishemijska kardiomiopatija, moždani udar ili prolazni ishemijski napad, akutna ili kronična disekcija ili aneurizma aorte, penetrantni ulkus aorte ili intramuralni hematoma, simptomatska ili asimptomatska periferna arterijska bolest. Svi pacijenti kod kojih se sumnjalo na KVB na temelju zabilježenih ili otkrivenih znakova, simptoma ili pretraga također su bili isključeni.

Svi uključeni ispitanici (ispitna i kontrolna skupina) prošli su početnu (uključnu) i završnu vizitu (ako su bili dostupni), dok su ispitanici u ispitivanoj skupini bili dolazili na godišnje vizite za procjenu aktivnosti RA. Prilikom prve vizite, svi ispitanici su ispunili sveobuhvatni pripremljeni obrazac (CRF): upitnik, fizikalni pregled i laboratorijske pretrage. Vizite su obuhvaćale ispunjavanje upitnika koji je napisan na hrvatskom jeziku i sadrži pitanja o cjelokupnom zdravstvenom stanju; fizikalni pregled, uključujući mjerenje krvnog tlaka tri puta u razmacima od deset minuta (za analizu je korištena prosječna vrijednost), težine, visine te opsega struka i bokova; procjenu općeg zdravlja i intenziteta boli pomoću vizualno analognih ljestvica; popunjavanje *Disease Activity Score 28* s izmjerenim vrijednostima C-reaktivnog proteina (DAS28-CRP) (samo za RA skupinu), indeks težine OA za šake (samo za OA skupinu), Lequesneov indeks za OA kuka i koljena (samo za OA skupinu) i hrvatsku verziju Upitnika za procjenu zdravlja (HAQ) obje skupine; elektrokardiografiju učinjenu pomoću 12-kanalnog elektrokardiografa te uzimanje uzorka venske krvi za laboratorijsku analizu brzine sedimentacije eritrocita i C-reaktivnog proteina, ukupnog kolesterola, lipoproteina visoke gustoće, lipoproteina niske gustoće, triglicerida, kreatinina, glukoze u krvi i razine glikoziliranog hemoglobina (skupine RA i OA).⁷⁻⁹ Oralni test opterećenja glukozom također je proveden kada je bilo indicirano. Mjerene su razine RF i anti-CCP (samo za završna vizita) kod ispitanika s RA. Sve obrasce ispunio

TABLICA 1. INCIDENCIJA I PREVALENCIJA ZA ŽIVE PUŠAČE I UMRLE PUŠAČE NA ZAVRŠNOJ VIZITI
 TABLE 1. INCIDENCE AND PREVALENCE FOR SMOKERS ALIVE AND DECEASED AT FINAL VISIT

Prevalencija (%) Prevalence (%)	RA* Uključna vizita 2008./9. (N=124) RA* Inclusion visit 2008/9 (N=124)	OA** Uključna vizita 2008./9. (N=77) OA** Inclusion visit 2008/9 (N=77)	RA* Završna vizita 2016./17. (N=82) RA* Final visit 2016/17 (N=82)	OA** Završna vizita 2016./17. (N=55) OA** Final visit 2016/17 (N=55)
Muški spol / Male sex	20,2	14,3	19,5	18,2
Ženski spol / Female sex	79,8	85,7	80,5	81,8
Pušenje ikada / Smoking ever	46,8	27,3	52,4	25,5
Trenutno pušenje / Present smoking	21,8	14,3	29,3	10,9
Pušači – preminuli / Smokers – deceased	36,6 (N=41)	29,4 (N=17)
Incidencija (%) / Incidence (%)				
KVB – živi / CVD – alive	31,7	30,9
Značajne infekcije – živi / Significant infection – alive	9,8	9,1
Maligne bolesti – živi / Neoplastic disease – alive	7,3	10,9
Ukupno preminuli / Total deceased	33,1 (N=124)	22,1 (N=77)
Preminuli od KVB-a / CVD deceased	70,7 (N=41)	58,8 (N=17)
Ukupno KVB (živi + preminuli) / Total CVD (alive + deceased)	43,9 (N=123)	37,5 (N=72)
Ukupno maligne bolesti (živi + preminuli) / Neoplastic disease total (alive + deceased)	8,9 (N=123)	11,1 (N=72)
Ukupno značajne infekcije (živi + preminuli) / Significant infection total (alive + deceased)	9,8 (N=123)	6,9 (N=72)

RA*: reumatoidni artritis / rheumatoid arthritis; OA**: osteoartritis / osteoarthritis, KVB/CVD: kardiovaskularne bolesti / cardiovascular diseases

je liječnik na temelju dobivenih informacija. Na završnoj viziti upotrebljavani su obrasci (CRF) za završnu vizitu: upitnik o svim dijagnosticiranim kardiovaskularnim bolestima, čimbenicima rizika za kardiovaskularne bolesti, bolestima koje nisu povezane s kardiovaskularnim bolestima, korištenim lijekovima i kiruškim zahvatima koje su ispitanici imali tijekom razdoblja istraživanja. Detaljni pregledi i opširne laboratorijske pretrage učinjeni u inicijalnoj (uključnoj) viziti i u završnoj viziti.

Za ispitanike koji su umrli ili postali nedostupni tijekom razdoblja ispitivanja napravljen je poseban obrazac; ako je ispitanik preminuo, zabilježen je uzrok i vrijeme smrti te podatci o poznatim čimbenicima rizika za KVB.

Statističke metode

Deskriptivna statistika korištena je za opisivanje i sažimanje podataka studije. Za testiranje naših hipoteza primijenjena je inferencijalna statistika. Za analizu odnosa između kvalitativnih varijabli korišten je hi-kvadrat test neovisnosti. Fisherov egzaktni test ko-

rišten je kada nisu ispunjene pretpostavke za hi-kvadrat test. Razina značajnosti postavljena je tako da se $p < 0,05$ smatra statistički značajnim.

Etički standardi:

Ovo ispitivanje provedeno je u skladu s Helsinškom deklaracijom, a odobreno od strane etičkih povjerenstava KBC-a Osijek i Medicinskog fakulteta Osijek (br. 602-04/21-08/07).

Informirani pristanak za sudjelovanje:

Pisani informirani pristanak dobiven je od svih sudionika.

Rezultati

Od 201 ispitanika uključenog u ovo ispitivanje između 2008./9. i 2016./17., 124 je imalo RA, a 77 ih je imalo OA. Ukupno 137 ispitanika (82 s RA i 55 s OA) završilo je ispitivanje. Razlozi nezavršavanja ispitivanja bili su smrt (58 ispitanika; 41 s RA i 17 s OA), odbijanje nastavka ispitivanja ili preseljenje (6 ispitanika; 1 s RA i 5 s OA).

TABLICA 2. PREVALENCIJA SMRTNOSTI MEĐU PUŠAČIMA
TABLE 2. PREVALENCE OF DEATHS AMONG SMOKERS

	RA* % (N=41)	OA** % (N=17)	Ukupno / Total % (N=58)
Pušači / Smokers	36,6	29,4	34,5
Muški spol / Male sex	22	17,6	20,7
Ženski spol / Female sex	78	82,4	79,3

RA*: reumatoidni artritis / rheumatoid arthritis;
OA**: osteoartritis / osteoarthritis

TABLICA 3. PREVALENCIJA PUŠAČA NA PRVOJ VIZITI, RA – OA
TABLE 3. PREVALENCE OF SMOKERS AT INITIAL VISIT, RA – OA

Prevalencija RA* – OA** 2008./9. Prevalence RA* – OA** 2008/9.	Statistički značajna razlika / Statistically significant difference	χ^2	P
Pušenje ikada / Smoking ever	Da – RA* je veći / Yes – RA* is higher	7,573	0,006
Pušenje trenutno / Present smoking	Ne / No	1,737	0,187

RA*: reumatoidni artritis / rheumatoid arthritis;
OA**: osteoartritis / osteoarthritis

TABLICA 4. PREVALENCIJA PUŠAČA I INCIDENCIJA BOLESTI
NA ZAVRŠNOJ VIZITI, RA – OA

TABLE 4. PREVALENCE OF SMOKERS AND INCIDENCE
OF DISEASES AT FINAL VISIT, RA – OA

RA* – OA** 2016./17.	Statistički značajna razlika / Statistically significant difference	χ^2	P
KVB incidencija CVD incidence	Ne / No	0,01	0,912
Pušenje ikada prevalencija / Smoking ever prevalence	Da – RA* je veći / Yes – RA* is higher	9,866	0,002
Pušenje trenutno prevalencija / Present smoking prevalence	Da – RA* je veći / Yes – RA* is higher	6,488	0,011
Značajne infekcije incidencija / Significant infection incidence	Ne / No	0,17	0,896
Maligne bolesti incidencija / Neoplastic disease incidence	Ne / No	NA	0,543

RA*: reumatoidni artritis / rheumatoid arthritis;
OA**: osteoartritis / osteoarthritis;
KVB/CVD: kardiovaskularne bolesti / cardiovascular diseases

Ispitnu (RA) skupinu pri inicijalnoj viziti činilo je 25 muškaraca i 99 žena, dok je kontrolnu (OA) skupinu činilo 11 muškaraca i 66 žena. Prosječna dob ispitanika u skupini s RA bila je 59,78 (37 – 81) godina, dok je ona u skupini s OA bila 64,23 (27 – 80) godine. Od ispitanika s RA, 90,2% bilo je pozitivno na RF.

U završnoj viziti RA grupa uključivala je 82 ispitanika, a OA grupa 55 ispitanika. Prosječna dob ispitanika u skupini s RA bila je 65,5 (45 – 90) godina, dok je ona u skupini s OA bila 71,2 (36 – 89) godina.

Pedeset i osam od 201 ispitanika uključenih u ispitivanje umrlo je tijekom osmogodišnjeg razdoblja praćenja. Od toga je 41 (9 muškaraca i 32 žene) bio u skupini s RA, dok je 17 (tri muškarca i 14 žena) bilo u skupini s OA. Prosječna dob umrlih ispitanika u trenutku smrti bila je 74,3 godine (71,6 godina za skupinu s RA i 76,9 godina za skupinu s OA), pri čemu je kardiovaskularna bolest bila uzrok smrti za 39 od 58 umrlih (29 od 41 za skupinu s RA i 10 od 17 za skupinu s OA).

Tijekom cijelog ispitivanja bilo je konstantno više pušača u skupini s RA nego u skupini s OA (tablica 1).

Dodatno, bilo je značajno više pušača u skupini s RA nego u općoj populaciji ($p = 0,0001$). Pušenje cigareta bilo je češće među umrlima u skupini s RA nego među umrlima u skupini s OA (tablica 2).

Ni u jednoj skupini trendovi u prevalenciji pušenja nisu se značajno mijenjali tijekom istraživanja (tablice 3 i 4). U skupini s RA trenutni pušači ($p = 0,028$) i osobe s poviješću pušenja ($p = 0,016$) imale su značajno veći rizik od KVB-a (tablica 5).

Unatoč trendu prema višoj smrtnosti od pušenja u skupini s RA (33,1%) u usporedbi s skupinom s OA (22,1%) i višoj smrtnosti od KVB-a u skupini s RA (70,7%) u usporedbi s skupinom s OA (58,8%), rezultat nije bio statistički značajan, vjerojatno zbog male veličine uzorka (tablica 6).

Rasprava

Pušenje uzrokuje sustavno proupalno stanje utječući na imunološki sustav, stanične i humoralne komponente.^{9,10} Čini se da kronično pušenje cigareta remeti staničnu regulatornu aktivnost, upalne odgovore i morfološke, fiziološke, biokemijske i enzimske odgovore svojim utjecajem na urođene i adaptivne imunološke odgovore.¹⁰⁻¹² Prema Bracke i suradnicima, pušenje je povećalo ekspresiju mišjih plućnih makrofaga i enzima matrične metaloproteinaze dendritičnih stanica (MMP)-12 (makrofagna elastaza).¹³ Dodatno je MMP-12 povezan s patofiziologijom RA.^{14,15} Za razliku od osteoartritisa, sinovijalno tkivo kod RA imalo je više razine glasničke RNA14 MMP-12 i prekomjernu ekspresiju MMP-12, kod transgenih kunića značajno je pogoršalo artritne lezije i dovelo do značajnog si-

TABLICA 5. POVEZANOST PUŠENJA CIGARETA I INCIDENCIJE KARDIOVASKULARNIH BOLESTI

TABLE 5. ASSOCIATION BETWEEN CIGARETTE SMOKING AND CVD INCIDENCE

	RA* 2016./17.	χ^2	p	OA** 2016./17.	χ^2	p
KVB incidencija i pušenje ikada / CVD incidence and smoking ever	Da / Yes	4,849	0,028	Ne / No	..	0,322
KVB incidencija i trenutno pušenje / CVD incidence and present smoking	Da / Yes	5,781	0,016	Ne / No	..	0,369

RA*: reumatoidni artritis / rheumatoid arthritis; OA**: osteoartritis / osteoarthritis; KVB/CVD: kardiovaskularne bolesti / cardiovascular diseases

TABLICA 6. USPOREDBA KVB-A I PUŠENJA CIGARETA (ŽIVI + PREMINULI) NA ZAVRŠNOJ VIZITI

TABLE 6. COMPARISON OF CVD AND CIGARETTE SMOKING (ALIVE + DECEASED) AT THE FINAL VISIT

2016./17. N = RA* 123 N = OA** 72	RA* – živi RA* – alive	RA* – preminuli RA* – deceased	OA** – živi OA** – alive	OA** – preminuli OA** – deceased	Statistički značajna razlika Statistically significant difference	χ^2	P
Ukupna incidencija KVB-a (živi + preminuli) / CVD total incidence (alive + deceased)	26	28	17	10	Ne No	0,767	0,381
Pušenje ikada prevalencija /Smoking ever prevalence	43	15	14	5	Da RA* > OA** Yes RA* > OA**	8,196	0,004

RA*: reumatoidni artritis / rheumatoid arthritis; OA**: osteoartritis / osteoarthritis; KVB: kardiovaskularne bolesti / cardiovascular diseases

novijalnog zadebljanja, formiranja panusa, izražene infiltracije makrofaga u ranoj fazi i značajnog oštećenja zglobne hrskavice u kasnijoj fazi.^{14,15} Također, studije su pokazale da su pušači imali više razine proMMP-2 i proMMP-9 nego nepušači. Također je sugerirano da MMP-9 proizveden od sinovijalnih fibroblasta RA može izravno doprinijeti oštećenju zglobova kod RA.^{16,17}

Kronična izloženost dimu često rezultira leukocitozom sa smanjenom funkcijom leukocita,^{10,18,19} a dugotrajno pušenje snižava serumske imunoglobuline i razine odgovora specifičnih protutijela.¹⁹ Unatoč ovim otkrićima, više razine autoantitijela, osobito antinuklearnih i anti-RF, mogle bi objasniti zašto postoji veća vjerojatnost za razvoj autoimunskih poremećaja poput RA.¹¹

Više razine fibrinogena, CRP-a, ICAM-1, E-selektina i proupalnih citokina (npr. TNF-, IL-1, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13) u pušača, što je u korelaciji s trenutnom i prošlom izloženosti pušenju, dokaz su indukcije upalnog odgovora.²⁰⁻²⁵ TNF-, IL-1 i IL-6 ključni su u etiopatogenezi RA, ali i KVB-a.^{25,26}

Autoantitijela protiv citruliniranih proteina mogu potaknuti autoimunski odgovor i mogu se naći u mnogih pacijenata s RA.²⁷ Poznato je da pušenje uzrokuje imunosne odgovore koji su HLA-DR-ograničeni na autoantigene modificirane citrulinacijom. Pušači su jasno izloženi većem riziku od stvaranja anti-CCP protutijela, a kod genetski predisponiranih osoba sa

zajedničkim epitopom HLA-DRB1 gena, čini se da je ovaj rizik u korelaciji s težinom stanja.²⁸⁻³⁰

Pušenje cigareta značajan je čimbenik rizika za KVB. Aktivni pušači i pasivni pušači imaju 50%, odnosno 30% šanse da će umrijeti zbog pušenja. Prosječni životni vijek pušača skraćuje se za otprilike deset godina.⁴ Pušenje u kombinaciji s RA povećava rizik od KVB-a za otprilike 25 – 50%.^{31,32} U ovom je ispitivanju prevalencija pušenja u skupini s RA (ispitna) bila značajno viša nego u skupini s OA (kontrolna) i općoj populaciji Hrvatske, koja je jedna od najviših u Europi (31,1%).³³ Osim toga, prevalencija pušenja cigareta među umrlima u skupini s RA bila je viša nego među umrlima u skupini s OA, kao i kod svih umrlih i živih sudionika s KVB-om ukupno.

Trendovi u prevalenciji pušenja cigareta u ispitivanoj i kontrolnim skupinama nisu se značajno mijenjali tijekom ispitivanja. Ovo sugerira da pušači imaju povećan rizik od RA. Trend kontinuiranog pušenja u bolesnika s RA može se objasniti pokušajima smanjenja stresa uzrokovanog simptomima RA. Pušenje cigareta važan je promjenjivi čimbenik rizika za RA. Korelacija između pušenja cigareta i RA dokazana je u epidemiološkim, *in vivo* i studijama na životinjama.³⁴ Pušenje povećava rizik od razvoja RA za otprilike 40 – 50% s određenim učinkom ovisnim o dozi, što je u skladu s našim rezultatima.³⁴⁻³⁶ Prethodne studije su pokazale da i sadašnji i bivši pušači s RA imaju teže simptome, teža oštećenja zglobova i slabiji odgovor na terapiju od

oni koji nikad nisu pušili.³⁶⁻³⁸ Međutim, razlog u pozadini trenda kontinuiranog pušenja cigareta kod bolesnika s RA ostaje nejasan. Među pušačima u skupini RA u ovom ispitivanju, sadašnji i bivši pušači, ispitanici koji su završili ispitivanje i umrli ispitanici pokazali su značajno povećanu incidenciju KVB-a, što je u skladu s postojećim spoznajama o povezanosti pušenja i KVB-a.⁴

Ograničenja

Ovo ispitivanje ima neka ograničenja. Prvo, podatci o pušačkim navikama dobiveni su pomoću upitnika za samoprocjenu koje su istraživači ispunili informacijama dobivenim od ispitanika; stoga se dani odgovori nisu mogli potvrditi. Drugo, podatci za preminule dobiveni su iz kartona mrtvozornika, koji nisu napisali liječnici. Međutim, te podatke koristi Nacionalni institut za zdravstvo i smatraju se važećima za službena statistička izvješća; posebno, statističke analize mortaliteta služe samo za prikazivanje veličine problema, jer je uzorak bio premalen i relevantne statističke analize nisu se mogle provesti.

Zaključci

Provedeno je samo nekoliko studija kako bi se istražila korelacija između pušenja, RA i KVB-a. Pušenje u dalje predstavlja najveći javnozdravstveni problem u svijetu, posebice u istočnoj Europi gdje je prevalencija pušača među najvišima u Europi. Stoga su potrebna daljnja istraživanja kako bi se razjasnila povezanost između RA i pušenja. Štoviše, liječnici bi trebali nastojati poticati i educirati pacijente s RA o važnosti prestanka pušenja.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: DB, VP

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: DB, IB, DK, VP

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: DB, VP

KRITIČKA REVIZIJA: VP, SN

LITERATURA

- John H, Kitas G, Toms T, Goodson N. Cardiovascular comorbidity in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23:71–82.
- Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2015; 11(12):693–704.
- Siebert S, Lyall DM, Mackay DF, Porter D, McInnes IB, Sattar N i sur. Characteristics of rheumatoid arthritis and its association with major comorbid conditions: cross-sectional study of 502 649 UK Biobank participants. *RMD Open.* 2016;2:e000267.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M i sur. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227–337.
- Meune C, Touzé E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology.* 2009;48:1309–13.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS i sur. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315–24.
- DAS-score. nl. Disease activity score in rheumatic arthritis. Dostupno na: <http://www.das-score.nl> [Pristupljeno: 12. siječnja 2009.].
- Lequesne M. Indices of severity and disease activity for osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1991;20(6 Suppl 2):48–54.
- Kirwan JR, Reeback JS. Stanford health assessment questionnaire modified to assess disability in British patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1986;25:206–9.
- Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2002;2:372–7.
- Holt PG, Keast D. Environmentally induced changes in immunological function: Acute and chronic effects of inhalation of tobacco smoke and other atmospheric contaminants in man and experimental animals. *Bacteriol Rev.* 1977;41:205–16.
- Harel-Meir M, Sherer Y, Shoenfeld Y. Tobacco smoking and autoimmune rheumatic diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007;3:707–15.
- Bracke K, Cataldo D, Maes T, Gueders M, Noël A, Foidart JM i sur. Matrix metalloproteinase-12 and cathepsin D expression in pulmonary macrophages and dendritic cells of cigarette smoke-exposed mice. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005;138: 169–79.
- Liu Y, Aryee MJ, Padyukov L, Fallin MD, Hesselberg E, Runarsson A i sur. Epigenome-wide association data implicate DNA methylation as an intermediary of genetic risk in rheumatoid arthritis. *Nat Biotechnol.* 2013;31:142–7.
- Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S i sur. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature.* 2003;421:384–8.
- Raitio A, Tuomas H, Kokkonen N. Levels of matrix metalloproteinase-2, -9 and -8 in the skin, serum and saliva of smokers and non-smokers. *Arch Dermatol Res.* 2005;297:242–8.
- Xue M, McKelvey K, Shen K, Minhas N, March L, Park SY i sur. Endogenous MMP-9 and not MMP-2 promotes rheumatoid synovial fibroblast survival, inflammation and cartilage degradation. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(12):2270–9.
- Kawada T. Smoking-induced leukocytosis can persist after cessation of smoking. *Arch Med Res.* 2004;35:246–50.

19. Johnson JD, Houchens DP, Kluwe WM, Craig DK, Fisher GL. Effects of mainstream and environmental tobacco smoke on the immune system in animals and humans: A review. *Crit Rev Toxicol.* 1990;20:369–95.
20. Cozen W, Diaz-Sanchez D, Gauderman JW. Th1 and Th2 cytokines and IgE levels in identical twins with varying levels of cigarette consumption. *J Clin Immunol.* 2004;24:617–22.
21. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun.* 2010;34:258–65.
22. Yoshida Y, Tanaka T. Interleukin 6 and rheumatoid arthritis. *Biomed Res Int.* 2014;2014:698313.
23. Klimiuk PA, Fiedorczyk M, Sierakowski S, Chwiecko J. Soluble cell adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1, and sE-selectin) in patients with early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2007;36:345–50.
24. Klimiuk PA, Sierakowski S, Latosiewicz R, Cylwik JP, Cylwik B, Skowronski J *i sur.* Soluble adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with distinct variants of rheumatoid synovitis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:804–9.
25. Gibbons LJ, Hyrich KL. Biologic therapy for rheumatoid arthritis: Clinical efficacy and predictors of response. *BioDrugs.* 2009;23:111–24.
26. Bedeković D, Bošnjak I, Šarić S, Kirner D, Novak S. Role of Inflammatory Cytokines in Rheumatoid Arthritis and Development of Atherosclerosis: A Review. *Medicina.* 2023;59:1550.
27. 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;233:34–54.
28. 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 Rheumatol.* 2006;54:38–46.
29. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 1987;30:1205–13.
30. Matthey DL, Dawes PT, Clarke S. Relationship among the HLA-DRB1 shared epitope, smoking, and rheumatoid factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2002;47:403–7.
31. Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, Mangoni AA. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(2): e0117952.
32. Castellanos-De La Hoz J, Amaya-Amaya J, Molano-Gonzalez N. The influence of cigarette smoking on disease activity and joint erosions in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:387–97.
33. Stevanović R, Capak K, Benjak T. Croatian Health Statistics Yearbook 2018. Zagreb: Croatian Institute of Public Health; 2019;X:337.
34. 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.
35. Di Giuseppe D, Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16.
36. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A *i sur.* Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:70–81.
37. Heliövaara M, Aho K, Aromaa A, Knekt P, Reunanen A. Smoking and risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1993; 20:1830–5.
38. Corrao S, Messina S, Pistone G, Calvo L, Scaglione R, Licata G *i sur.* Heart involvement in Rheumatoid Arthritis: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013;167:2031–8.

