

## Κάπνισμα και ρευματοειδής αρθρίτιδα

Ν.Γ. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ<sup>1</sup>  
Ν. ΤΣΙΦΕΤΑΚΙ<sup>2</sup>  
Β. ΓΑΛΑΝΟΠΟΥΛΟΥ<sup>1</sup>  
Π.Β. ΒΟΥΛΓΑΡΗ<sup>2</sup>  
Α.Α. ΔΡΟΣΟΣ<sup>2</sup>



### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μία χρόνια φλεγμονώδης συστηματική νόσος που προσβάλλει κυρίως τον αρθρικό υμένα. Η αιτιολογία της νόσου είναι άγνωστη, όμως στην παθογένεια της νόσου διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο γενετικοί, περιβαλλοντικοί, ορμονικοί και ψυχολογικοί παράγοντες. Το κάπνισμα είναι ένας περιβαλλοντικός παράγοντας που φαίνεται ότι αυξάνει δύο με τέσσερις φορές το σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης οροθετικής ΡΑ. Επίσης, οι καπνιστές εμφανίζουν πιο βαριά και καταστροφική νόσο από τους μη καπνιστές, υψηλότερους δείκτες φλεγμονής, αυξημένο αρθρικό δείκτη και ενεργότητα της νόσου, καθώς και βαρύτερη πρόγνωση από τους μη καπνιστές. Ο μηχανισμός με τον οποίο το κάπνισμα επηρεάζει την παθογένεια της νόσου δεν είναι γνωστός. Μελέτες όμως έδειξαν ότι ο χρόνιος αντιγονικός ερεθισμός του αναπνευστικού συστήματος από τα συστατικά του καπνού προκαλεί κιτριλλινοποίηση των πρωτεϊνών που αναγνωρίζονται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, σε άτομα που φέρουν το ρευματοειδή επίτοπο, τα οποία ενεργοποιούν τα CD4+ T λεμφοκύτταρα και, ακολούθως, μέσω των μορίων CD40 ligand, ενεργοποιούν τα Β λεμφοκύτταρα, τους ινοβλάστες και άλλα κύτταρα και έτσι διαιωνίζεται η χρόνια φλεγμονή με αποτέλεσμα ιστική βλάβη και καταστροφή των αρθρώσεων.

Ελληνική Ρευματολογία 2007, 18(1):76-88

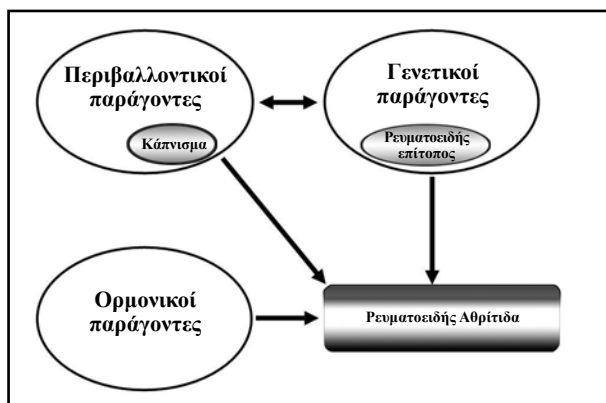
**Όροι ευρετηρίου:** ρευματοειδής αρθρίτιδα, παθογένεια, κάπνισμα, CD40 ligand, περιβαλλοντικοί παράγοντες.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ), είναι μία χρόνια, αυτοάνοση,

<sup>1</sup>Ρευματολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο «Γ. Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

<sup>2</sup>Ρευματολογική Κλινική, Τομέας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων



**Εικόνα 1.** Η παθογένεια της ΡΑ είναι πολυπαράγοντική. Γενετικοί, περιβαλλοντικοί και ορμονικοί παράγοντες αλληλοεπιδρούν και είναι υπεύθυνοι για την έναρξη και την εξέλιξη της νόσου.

φλεγμονώδης, συστηματική νόσος, άγνωστη αιτιολογία, που προσβάλλει κυρίως τον αρθρικό υμένα των διαρθρώσεων. Η χρονιότητα της φλεγμονής οδηγεί σε προοδευτική καταστροφή των προσβεβλημένων αρθρώσεων, με συνέπεια την απώλεια της λειτουργικότητάς τους<sup>1</sup>. Η μειωμένη λειτουργικότητα των ασθενών, σε συνδυασμό με την παρουσία πολυάριθμων εξωαρθρικών εκδηλώσεων και τον αυξημένο κίνδυνο αθηροσκλήρωσης που εμφανίζουν, οδηγεί σε αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα των ασθενών αυτών<sup>2-4</sup>. Η ΡΑ είναι η πλέον διαδεδομένη φλεγμονώδης αρθρίτιδα, προσβάλλοντας περίπου το 0,5-1% του πληθυσμού<sup>5</sup>, ενώ η επίπτωση της νόσου υπολογίζεται περίπου σε 2-4 περιστατικά ανά 10.000 κατοίκους<sup>6,7</sup>. Αν και το αίτιο της νόσου είναι άγνωστο, θεωρείται ότι γενετικοί, ορμονικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην έναρξη, εγκατάσταση και διαιώνιση της φλεγμονής. Ένας από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, που φαίνεται ότι εμπλέκονται στη διαδικασία αυτή, είναι και το κάπνισμα (εικόνα 1).

Η συνήθεια του καπνίσματος ήρθε στην Ευρώπη από τους πρώτους αποίκους του Νέου Κόσμου και σταδιακά έγινε η πλέον διαδεδομένη συνήθεια σε όλο τον κόσμο, σε όλες τις φυλές και στα δύο φύλα. Η συνήθεια αυτή αρχικά θεωρούνταν ακίνδυνη για τον ανθρώπινο οργανισμό, έως το

1950, οπότε δημοσιεύθηκε από τους Doll και συν. η πρώτη επιδημιολογική μελέτη που έφερε τον καρκίνο του πνεύμονα στην πρώτη θέση μεταξύ των θανάτων από καρκίνο, εκτοπίζοντας από τη θέση αυτή τον καρκίνο του πεπτικού σωλήνα<sup>8</sup>. Ο ίδιος ερευνητής συσχέτισε τα παραπάνω επιδημιολογικά ευρήματα με την αύξηση της συνήθειας του καπνίσματος<sup>9,10</sup>. Η ιδέα ότι το κάπνισμα θα μπορούσε να προκαλέσει καρκίνο ή άλλα νοσήματα αντιμετωπίστηκε με σκεπτικισμό και μόλις κατά την τελευταία δεκαετία έγινε αποδεκτή η συσχέτισή του με την παθογένεια και την εξελικτική πορεία πολλών νοσημάτων, κυρίως των καρδιαγγειακών. Σε πρόσφατη αμερικανική μελέτη, το ποσοστό των καπνιστών βρέθηκε 22,4%, έναντι 24,1% των πρώην και 53,6% των μη καπνιστών<sup>11</sup>.

## ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΚΑΙ ΣΧΕΤΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΡΑ

Η θετική συσχέτιση της συνήθειας του καπνίσματος με την ανάπτυξη καρκίνου ή καρδιαγγειακών νοσημάτων οδήγησε στην εμφάνιση μελετών που προσπαθούσαν να συσχετίσουν τη συνήθεια αυτή με την εμφάνιση αυτοάνοσων ρευματικών νοσημάτων και κυρίως της ΡΑ. Οι πρώτες πληροφορίες που αποκτήθηκαν για τη συσχέτιση του καπνίσματος με το σχετικό κίνδυνο εμφάνισης ΡΑ δεν προήλθαν από μελέτες ειδικά σχεδιασμένες για το κάπνισμα. Κυρίως αφορούσαν τον πιθανό προστατευτικό ρόλο των αντισυλληπτικών δισκίων στην ανάπτυξη της ΡΑ και απλά συμπεριέλαβαν και το κάπνισμα σε αυτές<sup>12-14</sup>. Από αυτές, δύο πρόδρομες μελέτες παρουσίασαν αποδείξεις για μικρή αύξηση του σχετικού κινδύνου για ανάπτυξη ΡΑ, ενώ μία αναδρομική μελέτη υποθέτει τον προστατευτικό ρόλο του καπνίσματος. Έτσι, στη Nurse Health Study<sup>12</sup> ο σχετικός κίνδυνος για την εμφάνιση ΡΑ στους καπνιστές ήταν μικρός (OR 1,3), αλλά στατιστικά μη σημαντικός, και στην Oxford Family Planning Clinics Survey<sup>13</sup> ο σχετικός κίνδυνος ήταν υψηλότερος για όσους κάπνιζαν περισσότερα από 15 τσιγάρα ημερησίως (OR 2,4). Αντίθετα, σε Ολλανδική αναδρομική μελέτη, το κάπνισμα συσχετίζεται με τον κίνδυνο

ανάπτυξης PA μόνο στο 60% του αντίστοιχου των μη καπνιστών.<sup>14</sup>

Η πρώτη μελέτη που ήταν ειδικά σχεδιασμένη για την επίδραση του καπνίσματος στο σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης PA προήλθε από τη Φινλανδία και δημοσιεύτηκε το 1993<sup>15</sup>. Σε αυτήν την πρόδρομη μελέτη, οι Heliovaara και συν. διαπίστωσαν αυξημένο σχετικό κίνδυνο για ανάπτυξη οροθετικής νόσου, τόσο στους πρώην (OR 2,6) όσο και στους ενεργά καπνιστές άνδρες (OR 3,8). Δεν παρουσίασαν αυξημένο σχετικό κίνδυνο για ανάπτυξη οροθετικής νόσου οι γυναίκες καπνίστριες. Επίσης, οι καπνιστές και των δύο φύλων δεν παρουσίασαν αυξημένο σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης οροαρνητικής νόσου. Παρόμοια αποτελέσματα για υψηλό σχετικό κίνδυνο εμφάνισης οροθετικής νόσου στους άνδρες καπνιστές, αλλά όχι και στις γυναίκες, εμφάνισαν και πιο πρόσφατες μελέτες<sup>16-18</sup>. Επίσης, μελέτη ασθενών με βαριά PA, που χρειάστηκαν νοσοκομειακή περίθαλψη, διαπίστωσε ότι το βαρύ κάπνισμα συσχετίζεται με την εμφάνιση σοβαρής νόσου<sup>19</sup>. Οι συγγραφείς των παραπάνω μελετών υποστήριξαν ότι όχι μόνο η παρουσία του καπνίσματος, αλλά και η βαρύτητά του, ευθύνονται για την ανάπτυξη της νόσου και, επομένως, οι γυναίκες που καπνίζουν λιγότερα τσιγάρα βρίσκονται σε μικρότερο κίνδυνο να εμφανίσουν PA. Για το λόγο αυτό έγιναν μελέτες που αφορούσαν αποκλειστικά γυναικείου πληθυσμού.

Μελέτη ειδικά σχεδιασμένη για τη συσχέτιση του καπνίσματος με το σχετικό κίνδυνο εμφάνισης PA στις γυναίκες παρουσίασαν οι Karlson και συν. στη Women's Health Cohort Study<sup>20</sup>. Η μελέτη ήταν αναδρομική, αφορούσε γυναίκες επαγγελματιών υγείας και κατ' αυτή διαπιστώθηκε αυξημένος σχετικός κίνδυνος εμφάνισης PA στις καπνίστριες. Επίσης, μελέτη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υποστηρίζει ότι η διάρκεια, αλλά και η ένταση του καπνίσματος, συσχετίζονται με αυξημένο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης PA<sup>21</sup>. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη, όπου διαπιστώνεται ότι αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οροθετικής PA εμφανίζουν τόσο οι ενεργείς, όσο και οι πρώην καπνίστριες. Η ένταση του καπνίσμα-

τος, αλλά και η διάρκειά του, συσχετίζονται άμεσα με την ανάπτυξη της νόσου, ακόμα και μετά από μακροχρόνια διακοπή του καπνίσματος<sup>22</sup>.

Ισχυρή συσχέτιση του καπνίσματος με την εμφάνιση PA διαπιστώθηκε σε μελέτη διδύμων από τους Silman και συν.<sup>23</sup> Η μελέτη έγινε μέσω ερωτηματολογίου και αφορούσε 79 μονοζυγώτες και 71 διζυγώτες του ίδιου φύλου. Τα ζεύγη των διδύμων μελετήθηκαν ως προς το ιστορικό του καπνίσματος και βρέθηκε υψηλός σχετικός κίνδυνος εμφάνισης PA τόσο στους μονοζυγώτες (OR 1,2) όσο και στους δυζυγώτες (OR 2,5). Η ασυμφωνία στο ιστορικό του καπνίσματος, για άτομα που έχουν κοινή γενετική προδιάθεση για PA, υποστηρίζει την υπόλοιπη βιβλιογραφία, που υποθέτει κάποιον ρόλο του καπνίσματος στην επιδεκτικότητα της νόσου.

#### Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΤΗΣ PA

Όλες οι μελέτες που ασχολήθηκαν με την επίδραση του καπνίσματος στο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης PA συμφωνούν στο ότι οι καπνιστές αναπτύσσουν οροθετική νόσο<sup>12-22</sup>. Επίσης, είναι γνωστό ότι η παρουσία του ρευματοειδή παράγοντα (RF) δεν είναι απλώς ένα από τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR) για την κατάταξη της PA<sup>24</sup>, αλλά και ένας κακός προγνωστικός δείκτης για την πορεία της νόσου<sup>25,26</sup>. Αυτή η σχέση, μάλιστα, είναι ισχυρότερη όταν συνυπάρχουν οι ισότυποι IgG-RF και IgA-RF<sup>27,28</sup>. Επομένως, ήταν αναμενόμενο το ενδιαφέρον των ερευνητών να στραφεί και στην επίδραση της συνήθειας του καπνίσματος στην ενεργότητα και τη βαρύτητα της νόσου.

Η πρώτη μελέτη που προσπάθησε να διερευνήσει τη σχέση του καπνίσματος με τους παράγοντες βαρύτητας της νόσου ήταν η μελέτη των Saag και συν.<sup>29</sup>, οι οποίοι μελέτησαν 336 ασθενείς. Από τη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι το κάπνισμα έχει σχέση με την παρουσία θετικού RF, τον αυξημένο αριθμό επώδυνων αρθρώσεων, την παρουσία ρευματοειδών οζιδίων, τη μεγαλύτερη πρωινή δυσκαμψία και τις περισσότερες

ακτινολογικές βλάβες. Ο δείκτης επιφανείας του σώματος βρέθηκε αντιστρόφως συσχετιζόμενος με τις αρθρικές βλάβες. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση το κάπνισμα βρέθηκε να συσχετίζεται με τη βαρύτητα των ακτινολογικών αλλοιώσεων, ανεξάρτητα από δημογραφικούς, κοινωνικούς και άλλους παράγοντες συμπεριφοράς.

Οι Wolfe και συν., αν και αρχικά είχαν διαπιστώσει ότι το κάπνισμα ήταν σημαντικός παράγοντας κινδύνου για αυξημένη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα στους ασθενείς με ΡΑ<sup>30</sup>, δεν ανέφεραν κάποια επίδραση της συνήθειας αυτής στην πορεία των ακτινολογικών βλαβών. Ακολούθησε μελέτη του ιδίου, κατά την οποία ελέγχθηκε η συσχέτιση της διάρκειας και της έντασης του καπνίσματος με την παρουσία θετικού RF, καθώς και η συσχέτιση του καπνίσματος με μία σειρά παραγόντων που επηρεάζουν τη βαρύτητα και την ενεργότητα της νόσου. Ελέγχθηκαν 640 ασθενείς και διαπιστώθηκε ότι το κάπνισμα είχε συσχέτιση με την παρουσία υψηλών τίτλων RF, καθώς και με την παρουσία ρευματοειδών οζιδίων, πνευμονικής νόσου και ακτινολογικών διαβρώσεων<sup>31</sup>.

Τα παραπάνω ευρήματα επιβεβαιώθηκαν και από τους Masdottir και συν., που μελέτησαν 63 γυναίκες με ΡΑ. Κατά τη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι το βαρύ κάπνισμα έχει σχέση με την παρουσία των IgM-RF και IgA-RF ισότυπων, η συνύπαρξη των οποίων χαρακτηρίζει σοβαρή νόσο. Οι βαριές καπνίστριες εμφάνισαν σοβαρότερη νόσο, όπως αυτή χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη επιβάρυνση του Health Assessment questionnaire (HAQ) score, αυξημένους τίτλους ισότυπων RF, παρουσία ρευματοειδών οζιδίων, μειωμένη συσφικτική ικανότητα και περισσότερες ακτινολογικές βλάβες<sup>32</sup>.

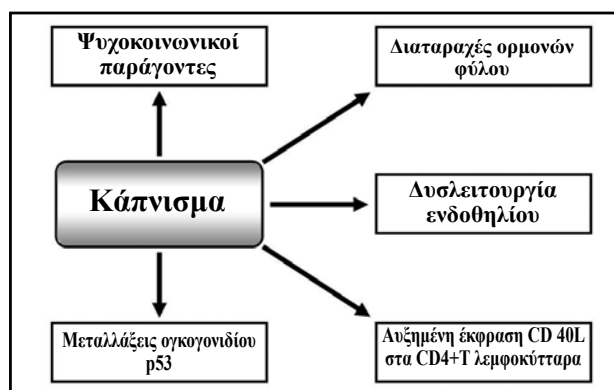
Σε αντίθεση με τις προηγούμενες μελέτες τοποθετείται η μελέτη της Harrison. Σύμφωνα με αυτή, μελετήθηκαν 486 ασθενείς με φλεγμονώδη πολυαρθρίτιδα πρώιμης έναρξης και βρέθηκε ότι οι καπνιστές είχαν καλύτερη έκβαση από τους μη καπνιστές, μετά από διάστημα παρακολούθησης τριών ετών<sup>33</sup>. Βέβαια, θα πρέπει να σημειωθεί ότι μόνο το 67% των ασθενών πληρούσε τα κριτήρια

του ACR για τη ΡΑ. Έτσι, λοιπόν, είναι πιθανόν το κάπνισμα να μην επηρεάζει τις άλλες οροαρνητικές ή αντιδραστικές αρθρίτιδες.

Η επίδραση του καπνίσματος στην κλινική εικόνα των ασθενών με ΡΑ επιβεβαιώθηκε από δύο μελέτες των Matthey και συν. Η πρώτη από αυτές διαπίστωσε βαρύτερη νόσο σε γυναίκες καπνίστριες και συσχέτισε τη βαρύτερη εικόνα της ΡΑ και το κάπνισμα με την παρουσία πολυμορφισμού στη θέση M1 της γλουταθειόνης S-τρανσφεράσης (GSTM1)<sup>34</sup>. Η δεύτερη μελέτη συσχέτισε το κάπνισμα με την οροθετικότητα, την παρουσία ρευματοειδών οζιδίων και την ομοζυγότητα για το γονίδιο HLA-DRB1\*0401<sup>35</sup>.

Πρόσφατη μελέτη, σε Έλληνες ασθενείς με πρώιμη ΡΑ<sup>36</sup>, έδειξε ότι οι καπνιστές εμφανίζουν τη νόσο σε μικρότερη ηλικία από τους μη καπνιστές. Επίσης, οι καπνιστές εμφανίζουν ενεργότερη και βαρύτερη νόσο από τους μη καπνιστές, αλλά και από τους πρώην καπνιστές. Αυτό εκφράζεται μέσω των περισσότερων επώδυνων και οιδηματωδών αρθρώσεων, του υψηλότερου δείκτη ενεργότητας της νόσου (DAS-28), του μεγαλύτερου ακτινολογικού Larsen-score και της παρουσίας ρευματοειδών οζιδίων. Η βαρύτερη και ενεργότερη εικόνα της νόσου φαίνεται ότι διατηρείται κατά την πορεία του χρόνου, παρά την πρώιμη έναρξη της θεραπευτικής αγωγής. Η παραπάνω μελέτη επιβεβαίωσε τη συχνότερη παρουσία του IgA-RF ισότυπου στους καπνιστές και συσχέτισε την ενεργότητα και τη βαρύτητα της νόσου με την ένταση της καπνιστικής συνήθειας. Έτσι, φαίνεται ότι βαρείς καπνιστές (περισσότερα από 20 πακέτα ανά έτος) εμφανίζουν υψηλότερο DAS-28, καθώς και μεγαλύτερο Larsen-score, ανεξάρτητα από την παρουσία του RF.

Παραπλήσια αποτελέσματα διαπιστώθηκαν σε πρόσφατη μελέτη από την Ισλανδία<sup>37</sup>, όπου, σε ασθενείς με πρώιμη ΡΑ, το κάπνισμα συσχετίστηκε με βαρύτερη και ενεργότερη οροθετική νόσο. Η παρουσία του IgM-RF δεν έδειξε πτωχότερη πρόγνωση, εκτός και εάν συνοδεύονταν από την παρουσία και του IgA-RF ισότυπου. Αν και οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν ότι η



**Εικόνα 2.** Ο ρόλος του καπνίσματος στην παθογένεια της ΡΑ. Το κάπνισμα διαταράσσει τις ορμόνες του φύλου, τη λειτουργία του ενδοθηλίου και την έκφραση των CD40L στα CD4+ T λεμφοκύτταρα. Επιπρόσθετα, επηρεάζει ψυχοκοινωνικούς παράγοντες και προκαλεί μεταλλάξεις της πρωτεΐνης p53.

συχνότερη εξωαρθρική εκδήλωση των καπνιστών είναι η παρουσία ρευματοειδών οζιδίων<sup>29,31,35-38</sup>, έχει δείχθει ότι οι καπνιστές αναπτύσσουν συχνότερα ρευματοειδή αγγειίτιδα<sup>39</sup>, ενώ υποστηρίζεται ότι η κατανάλωση τσιγάρων διεγείρει την έναρξη της διάμεσης πνευμονικής νόσου σε ασθενείς με ΡΑ<sup>40</sup>.

### ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΡΑ

Η ΡΑ είναι μία αυτοάνοση νόσος στην παθογένεια της οποίας εμπλέκονται γενετικοί, περιβαλλοντικοί και ορμονικοί παράγοντες. Σειρά μελετών έχει δείξει αυξημένο σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης οροθετικής νόσου μεταξύ των καπνιστών. Επίσης, το κάπνισμα δείχνει να επηρεάζει τη βαρύτητα της ΡΑ, όπως αυτή μπορεί να καταδειχθεί μέσω της οροθετικότητας, της διαβρωτικής νόσου, της παρουσίας ρευματοειδών οζιδίων και της αγγειίτιδας<sup>41</sup>. Θα ήταν, όμως, πολύ πρόωρο να υποθέσουμε ότι το κάπνισμα προκαλεί ΡΑ, κυρίως γιατί δεν έχει βρεθεί ο παθογενετικός μηχανισμός που θα οδηγούσε στην εμφάνιση της νόσου. Από συγγραφείς παρουσιάζονται μόνο υποθέσεις ότι αυτό θα μπορούσε να συμβεί μέσω της παραγωγής αυτοαντισωμάτων, κυρίως του RF<sup>42</sup> και των

αντισωμάτων έναντι κυκλικών κίτρουλλινομένων πεπτιδίων (aCCP)<sup>43</sup>. Άλλες πάλι υποθέσεις προτείνουν ότι, εκτός από την παραγωγή αυτοαντισωμάτων, το κάπνισμα θα μπορούσε να επηρεάσει την παθογένεια της νόσου μέσω τροποποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος, της μετάλλαξης του ογκογονιδίου p53, των αντιοιστρογονικών ιδιοτήτων του, της επίδρασης των προϊόντων του καπνίσματος στο ενδοθήλιο των αγγείων και άλλων ψυχοκοινωνικών παραγόντων<sup>39</sup> (εικόνα 2).

### ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Η ΡΑ χαρακτηρίζεται από την παραγωγή αυτοαντισωμάτων, ειδικών ή μη ειδικών για τη νόσο. Αν και υπάρχουν ενδείξεις για την επίδραση του καπνίσματος στα μη ειδικά για τη νόσο αυτοαντισώματα (αντιπυρηνικά αντισώματα, αντισώματα κατά εκκυλισμάτων του πυρήνα), η προσοχή των ερευνητών εστίαστηκε στην παραγωγή των ειδικών για τη νόσο αυτοαντισωμάτων. Το καλύτερα μελετημένο αυτοαντίσωμα είναι ο RF, για τον οποίο μελέτες υποθέτουν ότι πιθανόν να επάγεται η παραγωγή του από το κάπνισμα. Το ερώτημα που γεννάται από αυτήν την υπόθεση είναι κατά πόσο το κάπνισμα είναι ανεξάρτητος παράγοντας εμφάνισης RF, τόσο σε ασθενείς με ΡΑ όσο και στο γενικό πληθυσμό. Ήδη από το 1973, μια επισκόπηση πληθυσμού από τη Δυτική Αυστραλία έδειξε ότι οι νέοι άνδρες καπνιστές έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν θετικό RF από ό,τι οι μη καπνιστές<sup>44</sup>. Αξιοσημείωτο είναι ότι το ίδιο αποτέλεσμα δεν ίσχυε για τις γυναίκες και τους ηλικιωμένους άνδρες. Ακολούθησε, το 1990, μία Σκανδιναβική μελέτη που επίσης έδειξε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης RF ανάμεσα στους καπνιστές χωρίς ΡΑ. Οι συγγραφείς της παραπάνω μελέτης θεώρησαν «ψευδώς θετικό» τον εμφανιζόμενο RF και τον απέδωσαν σε συνύπαρξη αναπνευστικών νοσημάτων<sup>45</sup>. Ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης υψηλών τίτλων και των δύο ισότυπων RF, σε καπνιστές που δεν νοσούσαν από ΡΑ, επιβεβαιώθηκε και από μία μακροχρόνια πρόδρομη μελέτη<sup>46</sup>. Τα παραπάνω δεδομένα θα μπορούσαν να εξηγηθούν από το ότι το κάπνισμα προκαλεί χρόνια

αντιγονικό ερεθισμό στο αναπνευστικό σύστημα. Η άποψη αυτή ενισχύεται και από το γεγονός της εύρεσης στον ορό των καπνιστών ασθενών με ΡΑ, αυξημένων επιπέδων του IgA-RF, μίας εκκριτικής ανοσοσφαιρίνης<sup>32,46</sup>.

Ο Matthey ερευνήσε την πιθανότητα η συσχέτιση μεταξύ της παραγωγής του RF και του καπνίσματος να επηρεάζεται από την παρουσία του ρευματοειδούς επίτοπου. Η μελέτη αυτή, χωρίς να συνδέσει άμεσα το κάπνισμα με την παρουσία του επίτοπου, έδειξε ότι η καπνιστική συνήθεια αυξάνει την πιθανότητα παραγωγής του RF σε ασθενείς με την παρουσία του DRB1\*0401<sup>47</sup>.

Η ανάπτυξη της ΡΑ συσχετίζεται, επίσης, με αντισώματα έναντι αποαμινωμένων πρωτεϊνών, όπως τα αντισώματα έναντι κυκλικών κιτρουλλινωμένων πεπτιδίων. Η κιτρουλλινοποίηση είναι μία μεταμεταγραφική τροποποίηση της αργινίνης από τη δράση του ενζύμου της αποαμίνωσης της αργινίνης και θεωρείται ότι τα κιτρουλλινωμένα υπόλοιπα μπορεί να είναι νεοεπίτοποι που διασπούν την ανοσολογική ανοχή και οδηγούν στην εμφάνιση ΡΑ<sup>48</sup>. Τα αντισώματα έναντι κιτρουλλινωμένων πρωτεϊνών (aCCP) συναντώνται περίπου στα 2/3 των ασθενών με ΡΑ, έχουν πολύ υψηλή ειδικότητα για τη νόσο και είναι σπάνια σε υγιή πληθυσμό<sup>49</sup>. Έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να προηγούνται της εμφάνισης της νόσου κατά αρκετά χρόνια<sup>50,51</sup>. Πρόσφατη μελέτη υποθέτει ότι το κάπνισμα επάγει την αποαμίνωση των πεπτιδίων, έτσι ώστε με την παρουσία ρευματοειδούς επίτοπου να οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης aCCP θετικής ΡΑ<sup>52</sup>.

### ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΚΑΙ ΣΥΝ-ΔΙΕΓΕΡΓΙΚΑ ΜΟΡΙΑ CD40/CD40 LIGAND (CD40L)

Η παραγωγή των αυτοαντισωμάτων εξαρτάται από τη διέγερση των ειδικών, για την παραγωγή τους, Β λεμφοκυττάρων από διεγερμένα Τ λεμφοκύτταρα. Η ικανότητα των Τ κυττάρων να μεταδίδουν σήματα σε άλλα είδη κυττάρων γίνεται μέσω μίας γλυκοπρωτεΐνης 33kDa, η οποία εκφράζεται παροδικά μόνο στα ενεργοποιημένα CD4+ κύτταρα και όχι στα μη ενεργοποιημένα. Το

μόριο αυτό λέγεται συνδέτης του CD40 (CD40L) και η παρουσία του είναι απαραίτητη προϋπόθεση για τη διακυτταρική επικοινωνία, η οποία πραγματοποιείται μέσω της σύνδεσής του με το μόριο CD40<sup>53</sup>. Το μόριο CD40 είναι μία φωσφορυλιωμένη γλυκοπρωτεΐνη που ανήκει στην υπερ-οικογένεια του υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF) και εκφράζεται σε διαφόρου τύπου κύτταρα, όπως στα Β κύτταρα, στα ενδοθηλιακά, στα δενδριτικά κύτταρα και στους ινοβλάστες. Η αλληλεπίδραση των CD40L+/CD4+ Τ κυττάρων με το CD40 μόριο των Β κυττάρων οδηγεί σε διαφοροποίηση των Β κυττάρων, παραγωγή ανοσοσφαιρινών, αλλαγή των ισοτύπων και σχηματισμό Β κυττάρων μνήμης<sup>54</sup>.

Τα Β κύτταρα που παράγουν υψηλής συγγένειας RF απαντώνται στα αυτοάνοσα νοσήματα όπως η ΡΑ, αλλά εξαλείφονται στα υγιή άτομα. Μελέτες σε διαγονιδιακά ποντίκια που παράγουν ανθρώπινο IgM-RF έδειξαν ότι η παραγωγή του εξαρτάται από τη σύνδεση του CD40 με το CD40L<sup>55</sup>. Επίσης, είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ΡΑ εκφράζουν λειτουργικό μόριο CD40L στα ενεργοποιημένα Τ κύτταρα<sup>54,56</sup>. Πρόσφατη μελέτη των Harding και συν., που αφορούσε την έρευνα για τον κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων, διαπίστωσε υψηλότερα επίπεδα της δυάδας CD40/CD40L στους καπνιστές από ό,τι στους μη καπνιστές<sup>57</sup>.

Το μόριο CD40 δεν απαντάται μόνο στα Β κύτταρα. Σύνδεση του CD40L με το CD40 των μονοκυττάρων προάγει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, καθώς και μονοξειδίου του αζώτου. Τα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος, σε κατάσταση ηρεμίας, εκφράζουν ελάχιστα το μόριο CD40. In vitro ερεθισμός τους με ιντερφερόνη γ ή ιντερλευκίνη (IL) 3 αυξάνει σημαντικά την έκφραση του CD40. Περαιτέρω ερεθισμός τους, μετά από σύνδεση με το CD40L, επάγει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNFα, IL-6, IL-8 και IL-1β)<sup>58</sup>. Επίσης, τα μονοκύτταρα του αρθρικού υμένα ασθενών με ΡΑ, εκφράζουν λειτουργικό CD40, που εμπλέκεται στην αυτόματη παραγωγή TNFα<sup>59</sup>.

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του CD40 των ινο-

βλαστών και του CD40L που εκφράζεται στα ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα εμπλέκονται άμεσα στη νεοαγγειογένεση της ρευματοειδούς υμενίτιδας, αυξάνοντας την παραγωγή του αυξητικού παράγοντα του ενδοθηλίου των αγγείων (vascular endothelial growth factor – VEGF)<sup>60</sup>. Σύνδεση του CD40L με το CD40 των δένδριτικών κυττάρων αυξάνει τη διαφοροποίηση και την ενεργοποίησή τους, ενώ αναστέλλει την απόπτωσή τους<sup>61</sup>. Ασθενείς με αυξημένη έκφραση του CD40L βρέθηκε ότι έχουν υψηλότερη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη. Το γεγονός αυτό δείχνει ότι η παρουσία του συνδέεται με ενεργή νόσο και, πιθανώς, με κακή πρόγνωση<sup>53</sup>.

Επομένως, ο χρόνιος αντιγονικός ερεθισμός των T κυττάρων από τα συστατικά του τσιγάρου θα μπορούσε να επιφέρει αυξημένη έκφραση του CD40L στην επιφάνειά τους, με αποτέλεσμα την παραγωγή αυτοαντισωμάτων, προφλεγμονωδών κυτταροκινών και την επέκταση της αρθρικής φλεγμονής.

### ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΚΑΙ ΟΓΚΟΓΟΝΙΔΙΟ P53

Το κατασταλαπτικό γονίδιο των όγκων p53, κωδικοποιεί μία πυρηνική φωσφοπρωτεΐνη 53kDa, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στη σύνθεση, επιδιόρθωση και αποπτωτικές λειτουργίες του κυτταρικού κύκλου. Όταν το κυτταρικό DNA βλάπεται, η πρωτεΐνη p53 σταματάει την ανάπτυξη του κυττάρου μεταξύ των φάσεων G1/S, μέχρις ότου επιδιορθωθεί η ζημιά. Εάν η βλάβη είναι σημαντική, εισάγει την απόπτωση του κυττάρου. Μεταλλάξεις στο p53 εκδηλώνονται με μεγαλύτερη κυτταρική ημιζωή και ανώμαλη απόπτωση<sup>62</sup>.

Στη ΡΑ, τα κύτταρα που κυρίως επηρεάζονται από τη μετάλλαξη του p53 είναι οι ινοβλάστες του αρθρικού υμένα και, κυρίως, αυτοί που βρίσκονται στη θέση της εισβολής της φλεγμονής στον αρθρικό χόνδρο<sup>39</sup>. Ανοσοϊστοχημικές μέθοδοι ανίχνευσαν την παρουσία μεταλλάξεων του p53 στην πλειοψηφία των ασθενών με ΡΑ, σε αντίθεση με αυτούς που έπασχαν από οστεοαρθρίτιδα ή κάποια αντιδραστική αρθρίτιδα<sup>63</sup>. Ο καπνός του τσιγάρου είναι ένα μείγμα από ισχυρά μεταλλαξιο-

γόνα συστατικά, μερικά από τα οποία προκαλούν βλάβη στο DNA, μέσω μεταβολών του p53<sup>62</sup>.

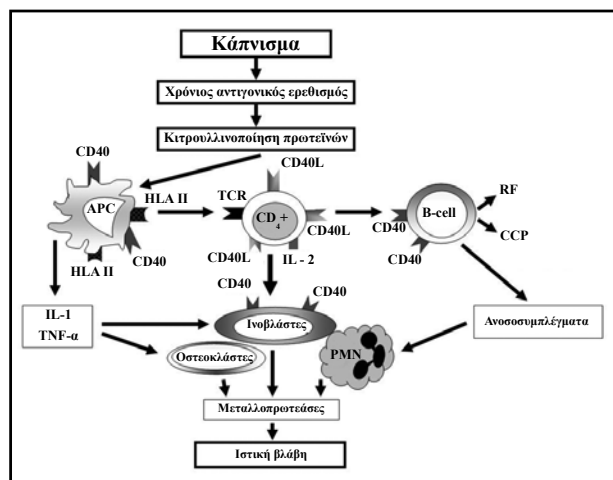
### ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΗ ΡΑ

Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει την επίδραση των εισπνεόμενων από το κάπνισμα ουσιών στο ενδοθήλιο των αγγείων, αλλά και στη γλοιότητα του αίματος, που επηρεάζουν την εξέλιξη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Παρομοίως επηρεάζουν έμμεσα ή άμεσα τόσο την παθογένεια (έναρξη και διαίωνιση της φλεγμονής) όσο και τη γενική πορεία και εξέλιξη της νόσου, αυξάνοντας τη νοσηρότητα αλλά και τη θνησιμότητα της νόσου μέσω καρδιαγγειακών συμβαμάτων<sup>30</sup>.

Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου είναι ένα πρώιμο συμβάν κατά την έναρξη της παθογένειας της ΡΑ<sup>64</sup>, ενώ επίσης επιφέρει την ανάπτυξη πρώιμης αρτηριοσκληρυνσης στους ασθενείς με ΡΑ<sup>65,66</sup>. Η πρώιμη, αλλά και επιταχυνόμενη, αρτηριοσκληρυνση των καπνιστών ενισχύεται από τις αλλαγές του μεταβολισμού των λιπιδίων, που οδηγούν σε μείωση των λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας και αύξηση αυτών της χαμηλής πυκνότητας<sup>67</sup>. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που οφείλεται στο κάπνισμα είναι δόσοεξαρτώμενη και παρατηρείται αναστροφή του φαινομένου μετά από τη διακοπή του καπνίσματος<sup>66</sup>.

Το κάπνισμα διαταράσσει την ισορροπία μεταξύ της θρομβοξάνης A2 που είναι αγγειοσυσπαστική και προθρομβωτική ουσία και της προστακυκλίνης που, αντίθετα, είναι αγγειοδιασταλτική και αντιθρομβωτική ουσία. Η ισορροπία διαταράσσεται υπέρ της θρομβοξάνης A2. Η προθρομβωτική διάθεση των καπνιστών υποβοηθείται και από την αναστολή της ουσίας P, η οποία επάγει την απελευθέρωση του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου, με αποτέλεσμα την ελάττωση της ικανότητας για άμεση ινοδόλυση<sup>39,68</sup>. Επίσης, η προθρομβωτική κατάσταση των καπνιστών ενισχύεται από την αυξημένη γλοιότητα του αίματος που προκαλείται από το κάπνισμα<sup>69</sup>.

Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και η αυξημένη προθρομβωτική διάθεση των καπνιστών με ΡΑ παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της



**Εικόνα 3.** Σχηματική παράσταση ιστικής βλάβης στη ΡΑ και ο ρόλος του καπνίσματος. Το κάπνισμα δημιουργεί ένα χρόνια αντιγονικό ερεθισμό (φλεγμονή) στο βλεννογόνο του αναπνευστικού συστήματος, που έχει σαν αποτέλεσμα την κιτροϋλινοποίηση κάποιων πρωτεϊνών, οι οποίες δουν αντιγονικά. Έτσι, σε ένα άτομο που φέρει το ρευματοειδή επίτοπο, η κιτροϋλινοποιημένη αυτή πρωτεΐνη προσλαμβάνεται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα που ενεργοποιούν με τη σειρά τους τα CD4+ T βοηθητικά κύτταρα, τα οποία μέσω CD40L ενεργοποιούν τους ινοβλάστες και τα Β λεμφοκύτταρα. Τα τελευταία παράγουν αυτοαντισώματα, όπως RF και αντι-CCP, και, μέσω ανοσοσυμπλεγμάτων, ενεργοποιούν τα πολυμορφοπύρνηνα. Από την άλλη μεριά, οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (IL-1, TNFα), οι οποίες εκκρίνονται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, δρουν σε ινοβλάστες και οστεοκλάστες, η ενεργοποίηση των οποίων προκαλεί ιστική καταστροφή (APC = αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο, B-cell = Β κύτταρο, PMN = πολυμορφοπύρνηνα).

ρευματοειδούς αγγειϊτιδίας, η οποία απαντάται συχνότερα στους καπνιστές -ιδιαίτερα αυτή των ονυχοφόρων φαλάγγων<sup>70</sup>.

Τέλος, έχει παρατηρηθεί ότι το κάπνισμα αυξάνει τον συνολικό αριθμό των λευκοκυττάρων

του αίματος και ότι οι βαρείς καπνιστές παρουσιάζουν ανωμαλίες στα κυκλοφορούντα λεμφοκύτταρα<sup>71</sup>.

### ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΚΑΙ ΟΡΜΟΝΕΣ ΤΟΥ ΦΥΛΟΥ

Το κάπνισμα ως ένα βαθμό επιδρά στις ορμόνες του φύλου, που με τη σειρά τους επηρεάζουν τη δραστηριότητα της νόσου. Η χορήγηση οιστρογόνων μπορεί να καταστείλει την πειραματική αρθρίτιδα σε διαγονιδιακά ποντίκια<sup>72</sup>. Παρομοίως, και στον άνθρωπο η χορήγηση οιστρογόνων βοηθά στον περιορισμό της δραστηριότητας της νόσου<sup>73</sup>. Το κάπνισμα, έχοντας αντιοιστρογονικές ιδιότητες, είναι αναμενόμενο ότι μπορεί να προκαλέσει έξαρση της νόσου. Από την άλλη μεριά, μελέτες έδειξαν ότι άνδρες και γυναίκες ασθενείς με ΡΑ έχουν χαμηλά επίπεδα ανδρογόνων σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες<sup>74,75</sup>, αναπτύσσοντας, έτσι, την υπόθεση ότι τα χαμηλά επίπεδα ανδρογόνων είναι μία αιτία εμφάνισης της νόσου<sup>76</sup>. Οι καπνιστές εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων<sup>77</sup> και έτσι θα μπορούσε να υποτεθεί η άποψη ότι το κάπνισμα θα μπορούσε να καταστείλει την ανοσολογική απάντηση και να μετριάσει την ενεργότητα της νόσου<sup>78</sup>.

### ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΚΑΙ ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Οι καπνιστές συνήθως είναι άνδρες και νεότεροι σε ηλικία από ό,τι οι μη καπνιστές. Επίσης, η κατανάλωση αλκοόλ και καφέ, η φτωχή διατροφή και η χαμηλή κοινωνική τάξη, παράγοντες που συσχετίζονται με την εμφάνιση ΡΑ, συνδυάζονται με το κάπνισμα<sup>17,39,79</sup>. Αντίθετα, υπάρχει η άποψη ότι οι καπνιστές τείνουν να είναι περισσότερο αδύνατοι και λιγότερο κινητοποιημένοι από ό,τι οι μη καπνιστές, με αποτέλεσμα να καταπονούν λιγότερο τις αρθρώσεις τους και να επιβραδύνουν την καταστροφή τους<sup>39,41</sup>.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Το κάπνισμα είναι ένας περιβαλλοντικός παράγοντας που φαίνεται ότι αυξάνει 2-4 φορές το σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης οροθετικής ΡΑ. Επίσης,



οι καπνιστές εμφανίζουν ενεργότερη και βαρύτερη νόσο από τους μη καπνιστές, έχοντας υψηλότερους δείκτες φλεγμονής, υψηλότερο αρθρικό δείκτη, υψηλότερο DAS-28 score, υψηλότερο ακτινολογικό Larsen-score, χειρότερο HAQ-score και συχνότερη παρουσία ρευματοειδών οζιδίων. Οι μηχανισμοί με τους οποίους το κάπνισμα ή τα συστατικά του τσιγάρου επηρεάζουν την παθογένεια της ΡΑ δεν είναι γνωστοί. Θεωρείται ότι ο χρόνιος αντιγονικός ερεθισμός του αναπνευστικού συστήματος από τα συστατικά του καπνού αυξάνει την ενεργοποίηση των CD4+ κυττάρων και την έκφραση του συν-διεγερτικού μορίου CD40L, στην επιφάνειά τους, το οποίο, συνδεδεμένο με το μόριο CD40 των Β κυττάρων, προκαλεί την ενεργοποίηση των τελευταίων και την παραγωγή ειδικών για τη νόσο αυτοαντισωμάτων (IgG-RF, IgA-RF και aCCP). Η «συνομιλία» των CD4+ Τ κυττάρων με τα μονοκύτταρα μέσω του συστήματος CD40/CD40L οδηγεί στην παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και ιδιαίτερα του TNFα, ενώ η αλληλεπίδραση του CD40L με το CD40 των ινοβλαστών προάγει την νεοαγγειογένεση στην περιοχή της φλεγμονής (εικόνα 3). Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και η προθρομβωτική διάθεση των καπνιστών επεκτείνουν τη φλεγμονή και προάγουν τα καρδιαγγειακά συμβάντα. Η ανώμαλη απόπτωση που προκαλείται από μεταλλάξεις του ογκογονιδίου p53 επιδρά κυρίως στους ινοβλάστες, στη θέση της εισβολής της φλεγμονής στον χόνδρο. Αντικρουόμενες απόψεις υπάρχουν ως προς την επίδραση του καπνίσματος στην παθογένεια της ΡΑ, μέσω ορμονικών και ψυχοκοινωνικών παραγόντων.

Πάντως, ανεξάρτητα από την επίδραση που φαίνεται να έχει το κάπνισμα στο σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης της ΡΑ και στην ενεργότητα και βαρύτητα της νόσου, που βρίσκεται ακόμα σε φάση έρευνας, η αποδεδειγμένη πρόωρη αρτηριοσκλήρυνση, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και η εμφάνιση καρκίνου, που προκαλούνται και στο γενικό πληθυσμό, πρέπει να θεωρηθούν αρκετά ώστε να πειστούν οι ασθενείς με ΡΑ να προχωρήσουν στη διακοπή της συνήθειας αυτής.

## ABSTRACT

### Smoking and rheumatoid arthritis

N.G. Papadopoulos<sup>1</sup>, N. Tsifetaki<sup>2</sup>,  
V. Galanopoulou<sup>1</sup>, P.V. Voulgari<sup>2</sup>,  
A.A. Drosos<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Rheumatology Division, "G. Papageorgiou" Hospital, Thessaloniki; <sup>2</sup>Rheumatology Clinic, Department Of Internal Medicine, Medical School, University Of Ioannina

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, inflammatory, systemic disease, mainly affecting the synovial membrane. The etiology of the disease is unknown, but multiple factors are involved, such as genetics, environmental, hormonal and psychological factors. Smoking is an environmental factor which presents an increase in the relative risk for RA development, up to 2-4 times. In addition, smokers with RA developed more severe and aggressive disease with a worse outcome, when compared to RA in non-smokers. The mechanisms in which smoking may influence RA disease pathogenesis are not well understood. However, recent studies suggest that smoking may cause a chronic inflammatory respiratory process with antigenic stimulation leading to protein citrullination. These citrullinated proteins, acting as antigen, are recognized by antigen-presenting cells which lead to CD4+ T cell activation and proliferation. These cells express the CD40 ligand in their surface, which stimulates B cells, fibroblasts and osteoclasts, and that leads to tissue damage and joint destruction.

Hellenic Rheumatology 2007; 18(1):76-88

**Key words:** *rheumatoid arthritis, pathogenesis, smoking, CD40 ligand, environmental factors.*

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gravallese EM. Bone destruction in arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl.2):ii84-ii86.
2. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum* 2003; 48:54-58.
3. Pincus T, Callahan LF. The "side effects" of rheumatoid arthritis: joint destruction, disability and early mortality. *Br J Rheumatol* 1993;

- 32(Suppl.1):28-37.
4. Georgiadis AN, Papavasiliou EC, Lourida ES, Alamanos Y, Kostara C, Tselepis AD, et al. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment – a prospective, controlled study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8:R82.
  5. Gabriel SE, Crowson CS, O’Fallon WM. The epidemiology of Rheumatoid Arthritis in Rochester, Minnesota, 1955-1985. *Arthritis Rheum* 1999; 42:415-420.
  6. Linos A, Worthington JW, O’Fallon WM, Kurland LT. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota: A study of incidence, prevalence, and mortality. *Am J Epidemiol* 1980; 111:87-98.
  7. Drosos AA, Alamanos I, Voulgari PV, Psychos DN, Katsaraki A, Papadopoulos I, et al. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis in northwest Greece 1987-1995. *J Rheumatol* 1997; 24:2129-2133.
  8. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung: preliminary report. *Br Med J* 1950; 2(4682):739-748.
  9. Doll R. On the etiology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1950; 11:638-640.
  10. Daff ME, Doll R, Kennaway EL. Cancer of the lung in relation to tobacco. *Br J Cancer* 1951; 5:1-20.
  11. Strine TW, Okoro CA, Chapman DP, Balluz LS, Ford ES, Ajani UA, et al. Health-related quality of life and health risk behaviors among smokers. *Am J Prev Med* 2005; 28:182-187.
  12. Hernandez-Avila M, Liang MH, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, et al. Reproductive factors, smoking and the risk for rheumatoid arthritis. *Epidemiology* 1990; 1:285-291.
  13. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Yeates D. Oral contraceptives, cigarette smoking and other factors in relation to arthritis. *Contraception* 1987; 35:457-464.
  14. Hazes JM, Dijkmans BA, Vandenbroucke JP, De Vries RR, Cats A. Lifestyle and the risk of rheumatoid arthritis: cigarette smoking and alcohol consumption. *Ann Rheum Dis* 1990; 49:980-982.
  15. Heliövaara M, Aho K, Aromaa A, Knekt P, Reunanen A. Smoking and risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993; 20:1830-1835.
  16. Uhlig T, Hagen KB, Kvien TK. Current tobacco smoking, formal education, and the risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26:47-54.
  17. Symmons DP, Bankhead CR, Harrison BJ, Brennan P, Barrett EM, Scott DG, et al. 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; 40:1955-1961.
  18. Krishnan E, Sokka T, Hannonen P. Smoking-gender interaction and risk for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003; 5:R158-R162.
  19. Hutchinson D, Shepstone L, Moots R, Lear JT, Lynch MP. Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:223-227.
  20. Karlson EW, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum* 1999; 42:910-917.
  21. Criswell LA, Merlino LA, Cerhan JR, Mikuls TR, Mudano AS, Burma M, et al. Cigarette smoking and the risk of rheumatoid arthritis among postmenopausal women: results from the Iowa Women’s Health Study. *Am J Med* 2002; 112:465-471.
  22. Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW. Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am J Med* 2006; 119:503.e1-9.
  23. Silman AJ, Newman J, Mcgregor AJ. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis. Results from a nationwide study of disease-discordant twins. *Arthritis Rheum* 1999; 39:732-735.
  24. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mcshane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-324.
  25. Quinn MA, Green MS, Emery P. Evaluation and management of early inflammatory arthritis severity. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:463-69.
  26. Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, Nance EP, Pincus T. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *J Rheumatol* 1989; 16:585-591.
  27. Houssien DA, Jonsson T, Davies E, Scott DL. Clinical significance of IgA rheumatoid factor

- subclasses in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24:2119-2122.
28. Houssein DA, Jonsson T, Davies E, Scott D. Rheumatoid factor isotypes, disease activity and the outcome of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1998; 27:46-53.
  29. Saag KG, Cerhan JR, Kolluri S, Ohashi K, Hunninghake GW, Schwartz DA. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:463-469.
  30. Wolfe F, Mitchell DM, Silbey JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 34:481-494.
  31. Wolfe F. The effect of smoking on clinical, laboratory, and radiographic status in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27:630-637.
  32. Masdottir B, Jonsson T, Manfredottir V, Vikingsson A, Brekkan A, Valdimarsson H. Smoking, rheumatoid factor isotypes and severity of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000; 39:1202-1205.
  33. Harrison BJ, Silman AJ, Wiles NJ, Scott DG, Symmons DP. The association of cigarette smoking with disease outcome in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:323-330.
  34. Matthey DL, Hutchinson D, Dawes PT, Nixon NB, Clarke S, Fisher J, et al. Smoking and disease severity of rheumatoid arthritis: association with polymorphism at glutathione S-transferase M1 locus. *Arthritis Rheum* 2002; 46:640-646.
  35. Matthey DL, Dawes PT, Fisher J, Brownfield A, Thomson W, Hajeer AH, et al. Nodular disease in rheumatoid arthritis: association with cigarette smoking and HLA-DRB1/TNF gene interaction. *J Rheumatol* 2002; 29:2313-2318.
  36. Papadopoulos NG, Alamanos Y, Voulgari PV, Epagelis EK, Tsifetaki N, Drosos AA. Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients? *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23:861-866.
  37. Manfredsdottir VF, Vikingsdottir T, Jonsson T, Geirsson AJ, Kjartansson O, Heimisdottir M, et al. The effects of tobacco smoking and rheumatoid factor seropositivity on disease activity and joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006; 45:734-740.
  38. Nyhall-Wahlin BM, Jacobsson LT, Petersson IF, Turesson C; Barfot Study Group. Smoking is a strong risk factor for rheumatoid nodules in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:601-606.
  39. Albano SA, Santana-Sahagun E, Weismann MH. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 31:146-159.
  40. Westedt ML, Hazes JM, Breedveld FC, Sterk PJ, Dijkman JH. Cigarette smoking and pulmonary diffusion defects in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1998; 18:1-4.
  41. Harrison BJ. Influence of cigarette smoking on disease outcome in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14:93-97.
  42. Houssien DA, Scott DL, Jonsson T. Smoking, rheumatoid factors, and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:175-176.
  43. Gorman JD. Smoking and rheumatoid arthritis: another reason to just say no. *Arthritis Rheum* 2006; 54:10-13.
  44. Mathews JD, Whittingham S, Hooper BM, Mackay IR, Stenhouse NS. Association of autoantibodies with smoking, cardiovascular morbidity, and death in the Busselton population. *Lancet* 1973; 2(7832):754-758.
  45. Tuomi T, Heliovaara M, Palosuo T, Aho K. Smoking, lung function and rheumatoid factors. *Ann Rheum Dis* 1990; 49:753-756.
  46. Jonsson T, Thorsteinsson J, Valdimarsson H. Does smoking stimulate rheumatoid factor production in non-rheumatic individuals? *APMIS* 1998; 106:970-974.
  47. Matthey DL, Dawes PT, Clarke S, Fisher J, Brownfield A, Thomson W, et al. Relationship among the HLA-DRB1 shared epitope, smoking, and rheumatoid factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 47:403-407.
  48. Lundberg K, Nijenhuis S, Vossenaar ER, Palmblad K, Van Venrooij WJ, Klareskog L, et al. Citrullinated proteins have increased immunogenicity and arthritogenicity and their presence in arthritic joints correlates with disease severity. *Arthritis Res Ther* 2005; 7:R458-R467.
  49. Schellekens GA, Visser H, De Jong BA, Van Den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, et

- al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000; 43:155-163.
50. Rantapaa-Dahlqvist S, De Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2741-2749.
  51. Nielen MM, Van Schaardenburg D, Reesink HW, Van De Stadt RJ, Van Der Horst-Bruinsma IE, De Koning MH, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004; 50:380-386.
  52. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Bengtsson C, Grunewald J, Ronnelid J, et al. 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; 54:38-46.
  53. Berner B, Wolf G, Hummel KM, Muller GA, Reuss-Borst MA. Increased expression of CD40 ligand (CD154) on CD4+ T cells as a marker of disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:190-195.
  54. Clark LB, Foy TM, Noelle RJ. CD40 and its ligand. *Adv Immunol* 1996; 63:43-78.
  55. Kyburz D, Corr M, Brinson DC, Von Damm A, Tighe H, Carson DA. Human rheumatoid factor production is dependent on CD40 signaling and autoantigen. *J Immunol* 1999; 163:3116-3122.
  56. Macdonald KP, Nishioka Y, Lipsky PE, Thomas R. Functional CD40 ligand is expressed by T cells in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1997; 100:2404-2414.
  57. Harding SA, Sarma J, Josephs DH, Cruden NL, Din JN, Twomey PJ, et al. Upregulation of the CD40/CD40 ligand dyad and platelet-monocyte aggregation in cigarette smokers. *Circulation* 2004; 109:1926-1929.
  58. Alderson MR, Armitage RJ, Tough TW, Strockbine L, Fanslow WC, Spriggs MK. CD40 expression by human monocytes: regulation by cytokines and activation of monocytes by the ligand of CD40. *J Exp Med* 1993; 178:669-674.
  59. Sekine C, Yagita H, Miyasaka N, Okumura K. Expression and function of CD40 in rheumatoid arthritis synovium. *J Rheumatol* 1998; 25:1048-1053.
  60. Cho CS, Cho ML, Min SY, Kim WU, Min DJ, Lee SS, et al. CD40 engagement on synovial fibroblast up regulates production of vascular endothelial growth factor. *J Immunol* 2000; 164:5055-5061.
  61. Caux C, Massacrier C, Vanbervliet B, Dubois B, Van Kooten C, Durand I, et al. Activation of human dendritic cells through CD40 cross-linking. *J Exp Med* 1994; 180:1263-1272.
  62. Sionov RV, Haupt Y. Apoptosis by p53: mechanisms, regulation, and clinical implications. *Springer Semin Immunopathol* 1998; 19:345-362.
  63. Tak PP, Smeets TJ, Boyle DL, Kraan MC, Shi Y, Zhuang S, et al. p53 overexpression in synovial tissue from patients with early and longstanding rheumatoid arthritis compared with patients with reactive arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:948-953.
  64. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001; 344:907-916.
  65. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
  66. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88:2149-2155.
  67. Axelsen M, Eliasson B, Joheim E, Lenner RA, Taskinen MR, Smith U, et al. Lipid intolerance in smokers. *J Intern Med* 1995; 237:449-455.
  68. Murray JJ, Nowak J, Oates J, Fitzgerald GA, et al. Platelet-vessel wall interactions in individuals who smoke cigarettes. *Ann Exp Med Biol* 1990; 273:189-198.
  69. Ernst E, Matrai A, Schmolzl C, Magyarosy I. Dose-effect relationship between smoking and blood rheology. *Br J Haematol* 1987; 65:485-487.
  70. Struthers GR, Scott DL, Delamere JP, Sheppard H, Kitt M, et al. Smoking and rheumatoid vasculitis. *Rheumatol Int* 1981; 1:145-146.
  71. Hughes DA, Haslam PL, Townsend PJ, Turner-Warwick M. Numerical and functional alterations in circulatory lymphocytes in cigarette

- smokers. *Clin Exp Immunol* 1985; 61:459-466.
72. Holmdahl R, Jansson L, Andersson M. Female sex hormones suppress development of collagen-induced arthritis in mice. *Arthritis Rheum* 1986; 29:1501-1509.
73. Hall GM, Daniels M, Huskinsson EC, Spector TD. A randomized controlled trial of the effect of hormone replacement therapy on disease activity in postmenopausal rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53:112-116.
74. James WH. Rheumatoid arthritis, the contraceptive pill, and androgens. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:470-474.
75. Masi AT. Sex hormones and rheumatoid arthritis: cause or effect relationships in complex of pathophysiology? *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13:227-240.
76. James WH. Oral contraceptives, rheumatoid arthritis, and androgens. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:279.
77. Khaw KT, Tazuke S, Barrett-Connor E. Cigarette smoking and levels of adrenal androgens in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1988; 318:1705-1709.
78. Grossman CJ. Regulation of the immune system by sex steroids. *Endocr Rev* 1984; 5:435-455.
79. Heliövaara M, Aho K, Knekt P, Impivaara O, Reunanen A, Aromaa A. Coffee consumption, rheumatoid factor, and the risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 631-635.