

Dušanka Martinović Kaliterna<sup>1</sup>  
Daniela Marasović Krstulović<sup>1</sup>  
Katarina Matić  
Dijana Perković<sup>1</sup>  
Mislav Radić<sup>1</sup>  
Ivanka Marinović<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju  
Klinički bolnički centar Split

<sup>2</sup>Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju  
Klinički bolnički centar Split

## **Postojanje zemljopisnih klastera reumatoidnog artritisa na osnovu podrijetla prema podacima tercijarnog centra**

### **The existence of geographical clusters of rheumatoid arthritis according to their origin in a tertiary care based register**

Adresa za dopisivanje:  
**dr.sc. Daniela Marasović Krstulović**  
Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju  
Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Split  
Šoltanska 1 ♦ 21000 Split  
daniela.marasovic.krstulovic@st.t-com.hr

#### **Sažetak**

Cilj rada je bio istražiti epidemiološka obilježja bolesnika s reumatoidnim artritismom (RA) na području srednje Dalmacije uz moguće izdvajanje zemljopisnih klastera. Anketari osposobljeni za provođenje telefonskog upitnika ispitali su podrijetlo 197 osoba oboljelih od RA koji su kontroliraju pri Odjelu za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Split. Za statističku analizu pojavnosti klastera primjenjen je Poisson-ov izračun vjerojatnosti. Potvrđena su četiri klastera, od kojih je najveći zabilježen na području Sinjske kra-

jine. Omjer žena naspram muškaraca bio je 5,79:1. Najveći broj oboljelih od RA pripadao je dobnoj skupini od 50 do 59 godina starosti (30,45%). Rezultati ukazuju na varijacije unutar regije s istaknutim klasterima RA u sjevernom dijelu srednje Dalmacije, što upućuje na postojanje posebnih genetskih ili okolišnih čimbenika. Učestalost bolesti u žena naspram muškaraca bila je veća u odnosu na dosadašnja izvješća, dok je zahvaćenost dobnih skupina 50-59 bila sukladna podacima iz novije literature.

#### **Ključne riječi**

reumatoidni artritis, zemljopisni klaster, Dalmacija

## Summary

The objective was to analyse epidemiological tendencies of rheumatoid arthritis (RA) in Dalmatia County in order to identify possible spatial clusters of RA. Patient-interviewers were trained to administer telephone surveys. 197 RA patients controlled at Rheumatology and immunology department of Clinical hospital of Split were mapped to place of residence by telephone survey. Statistical evidence of clustering was determined by calculating Poisson probabilities in putative areas. Four clus-

ters were identified; the largest one was in the region of Sinj. The female/male ratio was 5.79:1. Majority of RA patients were among age 50 to 59 (30.45%). The results show inter-regional variations with the marked clusters in the north of Dalmatia suggesting that clusters with higher incidence of RA have specific genetic and environmental background. Prevalence of RA in female was higher than in current literature, while the age of onset 50-59 years is similar with data from recent studies.

## Keywords

rheumatoid arthritis, geographical cluster, Dalmatia

## Uvod

Reumatoidni artritis (RA) je česta upalna reumatska bolest prisutna u gotovo svim etničkim skupinama. Češća je u žena u odnosu na muškarce (3:1). Zanimljivo je da je u populacijama američkih indijanaca zabilježena veća pojavnost RA: u Pima-Indijanaca 5,3% te u Chippewa-Indijanaca 6,8% za razliku od jugoistočne Azije, uključujući Kinu i Japan gdje se bilježi vrlo niska pojavnost RA od 0,2-0,3% (1).

U Europi se RA javlja u 0,5%-1% stanovnika. Zadnjih desetljeća uočena je manja pojavnost u žena, što se povezuje s primjenom oralnih kontraceptiva i njihovim zaštitnim učinkom u razvoju RA (2,3). Podaci iz literature nedvojbeno ukazuju na povećan rizik RA u pušača, dok su težina bolesti i mortalitet povezani s pojedinim genima tkivne podudarnosti klase II (4). Važni podaci o incidenciji, prevalenciji i mortalitetu u RA dolaze iz populacijskih studija (5-6) provedenih u brojnim zemljopisnim područjima i u etnički različitih skupina (4,7).

Pojavnost RA povezana je s genetskom podložnosti i utjecajem okolišnih čimbenika. Genetski zapis odgovoran je za 50-60% ukupne podložnosti za RA, što se uglavnom odnosi na kompleks humanih leukocitnih antigena (HLA) (8). Uočena je visoka pojavnost RA u jednojajčanih blizanca, također je prepoznata i obiteljska sklonost bolesti (9-11).

Kočimbenik razvoja RA je svakako pušenje koje pridonosi citrulinizaciji peptida u plućima. Protutijela na citrulinirane peptide usko su vezana s razvojem RA, posebice u nosioca HLA-DRB1 gena (12).

Među RA bolesnicima s područja srednje Dalmacije koji se liječe na Odjelu za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Split, uočeno je da postoji veći broj bolesnika koji prebivalištem ili porijeklom pripadaju određenom zemljopisnom uzorku, gdje se posebno ističe Sinj i područje oko Sinja.

## Cilj rada

Cilj ovoga rada je ispitati pojavnost reumatoidnog artritisa u pojedinim dijelovima srednje Dalmacije, te razli-

čitosti u javljanju reumatoidnog artritisa između spolova i dobnih skupina.

## Ispitanici i metode

U istraživanje su bili uključeni bolesnici s potvrđenom dijagnozom RA koji su ispunjavali kriterije Američkog reumatološkog društva iz 1987. (13), te se kontroliraju pri Odjelu za reumatologiju i kliničku imunologiju Interne klinike KBC-a Split. Rabljeni su podaci iz povijesti bolesti bolesnika. U ispitivanom razdoblju je zabilježeno 326

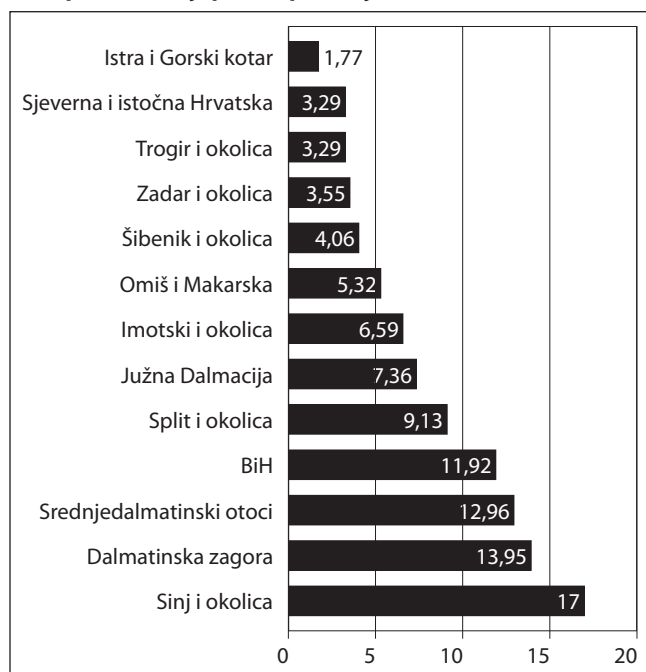
osoba oboljelih od RA, od kojih je nasumice 197 uključeno u anketu. Telefonskim upitom slučajnim odabirom prikupljeni su podaci o zemljopisnom podrijetlu bolesnika i njihovih roditelja, te podaci o dobi i spolu. Za statističku obradu prikupljenih podataka korišten je statistički paket Statistica 6.0, odnosno Poisson-ov izračun vjerojatnosti.

## Rezultati

Rezultati istraživanja ukazali su na pojedina zemljopisna područja u srednjoj Dalmaciji s većom pojavnošću RA u

odnosu na ostala. Prema našim rezultatima najveći broj oboljelih od RA (17%) podrijetlom je iz Sinjske krajine

Slika. **Prikaz raspodjele oboljelih od RA prema zemljopisnim područjima**



(slika). Unutar Sinjske krajine najveći broj oboljelih od RA pripada upravo gradu Sinju (tablica 1). Zanimljivo je da na srednjedalmatinskim otocima najveći broj oboljelih od RA se nalazi na otoku Braču (46 %) (tablica 2).

Razvoj RA u žena u odnosu na mušku populaciju je značajno viši (5,79: 1), štoviše izraženiji u odnosu na do sada dostupne podatke iz literature.

Zanimljivo je da je najveća učestalost RA u dobnoj skupini 50-59 godina (30,45 %) zatim 60-69 godina (29,44 %),

## Rasprava

Smatra se da je prevalencija RA prosječno oko 1 %. Međutim, postoji značajna razlika u prevalenciji između sjeverne Europe, Amerike i zemalja u razvoju (15). Epidemiološke studije pokazuju smanjenje incidencije RA u Sjedinjenim Državama i zapadnoj Europi, dok izvješća iz Afrike bilježe porast incidencije. Zemlje južne Europe imaju manju incidenciju od zemalja sjeverne Europe i Amerike. U bijelom stanovništvu Europe i Amerike prevalencija je oko 1 %, a incidencija je 0,03 % (7).

Tijekom polikliničkog rada zamijećena je povećana učestalost bolesnika s RA iz područja Sinjske krajine. Primjenjenom anketom željeli smo provjeriti naša zapažanja. Potvrđeno je da je najveća pojavnost bolesti upravo u Sinjskoj krajini, a posebice u samom gradu Sinju.

Bolesnici iz Sinja i okolice (Sinj, Dicmo, Hrvace i Trilj) čine 17 % u ukupnog broja bolesnika s RA s područja srednje Dalmacije, a samom gradu Sinju pripada 13,70 % ispitanika, što je značajno više u odnosu na druga ispitivana područja. Sinj je ujedno i grad s najvećim brojem RA bolesnika prema broju stanovnika.

Tablica 1. **Razdioba RA bolesnika na osnovu podrijetla iz područja Sinja i okolice (17 %)**

Podrijetlo	Sinj	Dicmo	Hrvace	Trilj	Ukupno
Otac	28	2	3	3	36
Majka	26	1	1	3	31
Ukupno	54	3	4	6	67

Tablica 2. **Razdioba RA bolesnika na osnovu podrijetla iz područja srednjedalmatinskih otoka (12,69 %)**

Podrijetlo	Brač	Hvar	Šolta	Vis	Lastovo	Ukupno
Otac	12	7	4	2	1	26
Majka	11	7	3	2	1	24
Ukupno	23	14	7	4	2	50

Tablica 3. **Pojavnost RA u odnosu na dobne skupine i spol**

Dob	Muškarci	Žene	Ukupno	Učestalost	
0 - 29		3	1	4	2,03 %
30 - 39		1	20	21	10,65 %
40 - 49		4	21	25	12,69 %
50 - 59		8	52	60	30,45 %
60 - 69		8	50	58	29,44 %
70 - 79		5	20	25	12,69 %
> 80		0	4	4	2,03 %
Ukupno		29	168	197	100,00 %
%		14,7	85,3		

dok se najmanji broj oboljelih od RA nalazi u dobnim skupinama 0-29 godina (2,03 %) i >80 godina (2,03 %) (tablica 3).

Ovi rezultati ističu područje Sinja kao moguće endemsko područje za RA.

Na dalmatinskim otocima je učestalost RA značajno manja izuzimajući otok Brač, što se može povezati sa seobama stanovništva ili starom navadom muškaraca s otoka Brača da se žene ženama iz dalmatinske Zagore.

RA je složena genetska bolest slična aterosklerozi, hipertenziji i dijabetesu. Za razliku od klasičnih genetskih bolesti u kojima se abnormalni geni naslijeđuju Mendelovim putem, ovdje imamo gene podložne genetskom poremećaju. Individualno rizični geni koji ne moraju biti mutirani ili abnormalni, normalno funkcioniraju ako nisu zahvaćeni određenom genetskom kombinacijom, koja predstavlja rizik za razvoj RA. Kombinacija multiplih gena i njihova funkcionalna netaknutost može djelomično objasniti složeni uzrok bolesti. Osoba mora naslijediti nekoliko rizičnih gena da bi dosegla određenu granicu za razvoj bolesti (16).

Sklonost razvoju RA imaju osobe kojima prvi rođaci boluju od ove bolesti, a omjer rizika iznosi 1,6. Genetska podložnost najbolje je istražena u blizanaca. Poznato je

povećano javljanje bolesti u jednojajčanih blizanaca u usporedbi s dvojajčanim. Podudarnost stope od 12 % potvrđena je za jednojajčane blizance, dok je bolest u dvojajčanih blizanaca podudarna samo 4 % (17).

Vjeruje se da individualni rizični geni ne funkcioniraju kao posebne jedinice već djeluju protiv genetske pozadine. Fenomen je opisan kao epistaza. Zajednički učinci su mogući, te neki predisponirajući geni mogu povećati važnost nekih drugih. Osobe s višestrukim rizikom genetske sklonosti mogu biti pošteđene bolesti ako doprinos individualnih genetskih komponenti nije podržan u kontekstu složene genetske pozadine (18).

Podaci o utjecaju socioekonomskog statusa na razvoj RA su nepodudarni (19). Utjecaj više razine obrazovanja i prihoda na ishod bolesti nisu specifični za RA, ali su dokazani u većine kroničnih bolesti. Povezanost određenih zanimanja s razvojem RA nije epidemiološki obrađivana. Incidencija RA je nekoliko puta veća u žena, što pokazuje utjecaj spola i spolnih hormona za razvoj bolesti (20). Erozijske, reumatoidni čvorići te zahvaćenost pluća su izraže-

niji u muškaraca s RA, dok je u žena češće pridružen Sjögrenov sindrom. Zapaženo je da trudnoća može izazvati remisiju RA. Nerotkinje, te žene u postpartalnom periodu predstavljaju rizičnu skupinu, kao i žene tijekom dojenja i stanjima hiperprolaktinemije (mogući modulator bolesti) (21). Oralni kontraceptivi se smatraju zaštitnim čimbenikom, premda novije studije daju dvojbene rezultate. RA se najčešće javlja u trećem i četvrtom desetljeću života i to 2 do 3 puta češće u žena (20). Naše istraživanje pokazalo je značajno veći udio žena i to 5,79:1 u odnosu na muškarce što je sukladno istraživanju Damjanovića i sur. u susjednoj Hercegovini (22), a dijelom se razlikuje od ostalih europskih izvješća (4-7).

Zanimljivo je da je najveća učestalost RA u dobnoj skupini 50-59 godina (30,45 %) zatim 60-69 godina (29,44 %), dok se najmanji broj oboljelih od RA nalazi u dobnim skupinama 0-29 godina (2,03 %) i >80 godina (2,03 %). Možemo zaključiti da su naši podaci sukladni novijim istraživanjima o pomaku razvoja RA prema starijim dobnim skupinama (3- 4).

## Zaključak

Epidemiološka analiza pojavnosti RA u srednjoj Dalmaciji je ukazala da je Sinjska krajina područje s najčešćom pojavnošću RA (17 %) a posebice grad Sinj (13,70 %) što nameće zaključak o mogućem endemskom području za razvoj RA. Potvrđen je značajan pomak incidencije RA prema starijoj životnoj dobi, te veća zahvaćenost žena

(5,79:1) u odnosu na muškarce u usporedbi s izvješćima iz literature.

Potvrda da je u pojedinim područjima srednje Dalmacije povećana učestalost oboljelih od RA (uključujući i podrijetlo oboljelih) upućuje na potrebu daljnjih genetskih analiza uz neophodnu obradu okolišnih čimbenika.

## Literatura

1. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002;43:S265-S72.
2. Galarza-Maldonado C, Massardo L, Pons-Estel BA, Cardiel MH. Rheumatoid arthritis. U: Shoenfeld Y. i sur. *Diagnostic criteria in autoimmune diseases*. Totowa, NJ: Humana Press. 2008:15-9.
3. 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.
4. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009;11:229.
5. Pedersen JK, Svendsen AJ, Horslev-Petersen K. Incidence of rheumatoid arthritis in the southern part of Denmark from 1995 to 2001. *Open Rheumatol J* 2007;1:18-23.
6. Costenbader KH, Chang SC, Laden F, Puett R, Karlson EW. Geographic variation in rheumatoid arthritis incidence among women in the United States. *Arch Intern Med* 2008;168:1664-1670.
7. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:182-188.
8. Fernando MM, Stevens CR, Walsh EC. i sur. Defining the role of the MHC in autoimmunity: a review and pooled analysis. *PLoS Genet* 2008;4:e1000024.
9. van der Halm-van Mil AH, Kern M, Gregersen PK, Huizinga TW. Variation in radiologic joint destruction in rheumatoid arthritis differs between monozygotic and dizygotic twins and pairs of unrelated patients. *Arthritis Rheum* 2006;54:2028-30.
10. Gregesen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:1205-13.
11. Ligeiro D, Fonseca JE, Abade O. i sur. Influence of human leucocyte antigen-DRB1 on the susceptibility to rheumatoid arthritis and on the production of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in a Portuguese population. *Ann Rheum Dis* 2007;66:246-8.
12. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K. i sur. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reac-

- tions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006;54:38-46.
13. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA. i sur. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
14. Martinović Kaliterna D, Marasović Krstulović D, Radić M, Perković D, Matic K, Pavić A. The existence of geographical clusters of rheumatoid arthritis in a tertiary care based register according to their origin. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(5):709.
15. Abdel-Nasser AM, Rasker JJ, Valkenburg HA. Epidemiological and clinical aspects relating to the variability of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1997;27(2):123-40.
16. Clarke A, Vyse TJ. Genetics of rheumatic disease. *Arthritis Res Ther* 2009;11:248.
17. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS. i sur. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* 2000;43:30-7.
18. Liu C, Ackerman HH, Carulli JP. A genome-wide screen of gene-gene interactions for rheumatoid arthritis susceptibility. *Hum Genet* 2011;129:473-85.
19. Bergström U, Jacobsson LT, Nilsson JÅ, Berglund G, Turesson C. Pulmonary dysfunction, smoking, socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:2005-13.
20. Walitt B, Pettinger M, Weinstein A. i sur. Effects of postmenopausal hormone therapy on rheumatoid arthritis: the women's health initiative randomized controlled trials. *Arthritis Rheum* 2008;59:299-301.
21. Weyand CM, Schmidt D, Wagner U, Goronzy JJ. The influence of sex on phenotype of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:817-22.
22. Damjanović V, Vasilj I, Vlak T, Zelenika D. Prevalence and risk factors of the rheumatoid arthritis in Herzegovina region in 2003-2005. *Coll Antropol* 2009;33 Suppl 2:73-7.