

Populärvetenskaplig sammanfattning

Reumatoid artrit (RA) är en kronisk inflammatorisk ledsjukdom som företrädesvis förekommer hos kvinnor och som obehandlad leder till leddestruktion med nedsatt funktion och rörlighet, trötthet samt smärtor. Risken att dö för tidigt, speciellt i hjärt/kärlsjukdom (HKS) och då företrädesvis hjärtinfarkt, är också ökad jämfört med befolkningen i övrigt. Ålder för insjuknande är i genomsnitt 60 år men även yngre personer drabbas. Sjukdomen drabbar 0,5-1 % av befolkningen världen över med högst förekomst bland indianer i Nordamerika och lägst förekomst i Afrika. Behandlingen av RA har gjort stora framsteg sedan 1970-talet, då det mest använda läkemedlet var ett antimalaria läkemedel, kortison i höga doser under längre tid, samt medel med huvudsakligen smärtstillande effekt. Idag används läkemedel som påverkar immunsystemet, bl a Methotrexate, ibland tillsammans med ett av de nya biologiska preparaten med stor framgång, vilket lett till markant förbättrad livskvalitet och ökad överlevnad bland patienterna.

Den bäst karakteriserade och egentligen enda helt säkert kända miljöfaktorn som associeras med att drabbas av RA är rökning. Om man då dessutom är född med en speciell genuppsättning har man en mångfalt ökad risk att utveckla RA.

Utifrån denna kunskap ställde vi oss ett antal frågor:

- Har förekomst av hjärt/kärlsjukdom hos RA patienter förändrats över tid i takt med att behandlingen förbättrats?
- Påverkas kärlförändringar i kroppen, undersökta med mikroskopi av småkärl i muskelprov från benet, över tid hos patienter med RA vid behandling med ett biologiskt anti-TNF läkemedel?
- Vilka livsstilsfaktorer t ex rökning, alkohol, kost, infektioner eller utbildning kan associeras med en ökad eller minskad risk att utveckla RA?

I arbete I studerade vi uppkomsten av HKS vid långtidsuppföljning av två grupper individer med RA insamlade fortlöpande från specialistmottagningar i Malmö 1978 respektive 1995. Uppgifter om dödliga och icke dödliga hjärt/kärlhändelser (hjärtinfarkt, slaganfall etc) hämtades från nationella slutenvårds- och dödsorsaksregister. Incidensen av HKS och dödsfall jämfördes med befolkningen i Malmö under motsvarande tidsperiod för båda grupperna. Vi såg en signifikant förhöjd risk för såväl sjukhusinläggning pga HKS som död i HKS jämfört med befolkningen i allmänhet i båda grupperna. Vi tittade också på riskfaktorer för HKS. Högt blodtryck och uttalad funktionsnedsättning pga RA-sjukdomen var starkt förknippat med utvecklande av HKS. Fynden har betydelse för aktuella diskussioner om behov av screening och särskilt förebyggande åtgärder mot traditionella hjärt/kärlriskfaktorer hos patienter med RA.

Delarbete III handlar om att undersöka hur behandling med anti-TNF läkemedlet adalimumab (Humira®) påverkar markörer för kärlskada vid RA. Denna kärlskada är troligen en mycket viktig pusselbit i utvecklandet av åderförkalkning. Studien bygger vidare på observationer av min huvudhandledare i tidigare studier av kärlmarkörer hos patienter med svår RA som har en markant ökad risk för HKS. Prover togs från skelettmuskel i benet före behandlingsstart och efter tre månaders behandling. Fjorton patienter deltog i studien som registrerades som en läkemedelsprövning fas IV. Resultaten visade ett minskat uttryck av protein HLA-DQ i kärlväggen efter tre månaders behandling. Arbetet har betydelse för vår förståelse för relationen mellan HKS och anti-TNF behandling, där observationsstudier har visat på en minskad sjuklighet i HKS hos behandlade patienter.

I delarbete II och IV har vi studerat riskfaktorer för att utveckla RA bland individer som dels deltagit i hälsoundersökningen Malmö-Kost-Cancer innefattande 30 447 Malmöbor undersökta under perioden 1991 till 1996 och dels hälsoundersökningen Malmö-Förebyggande-Medicin, i vilken 32 906 Malmöbor undersöktes under perioden 1974-1992. För att identifiera fall som utvecklat RA efter deltagande samkörde vi Malmöns lokala RA register med andra lokala register och nationella. I dessa båda hälsoundersökningar har deltagarna svarat på omfattande enkäter om bl a livsstil m m samt utfört enstaka undersökningar, däribland lungfunktionstest samt slutligen också lämnat en hel del blodprover att sparas för framtida bruk. I Malmö-Kost-Cancer fyllde deltagarna också i en dagbok över intag av mat och dryck under sju dagar. Den stora fördelen med dessa studier jämfört med många andra är att alla data samlades in innan RA sjukdomen debuterat. Studierna visar entydigt att aktuell rökning vid deltagande i båda hälsoundersökningarna både för kvinnor och män var en oberoende riskfaktor för att utveckla RA. Låg formell utbildning (≤ 8 år jämfört med universitetsexamen) var också en oberoende riskfaktor i Malmö-Kost-Cancer studien, likaså lågt socioekonomiskt status (definierat som registrerat yrke som arbetare jämfört med tjänstemän och akademiker) i Malmö-Förebyggande-Medicin. Utbildning och yrke är starkt kopplat till varandra varför detta fynd var väntat. Detta fynd kan tolkas så att det finns andra faktorer som dessa personer exponeras för, t ex infektioner eller annan exponering under uppväxten, som är de verkliga riskfaktorerna som bidrar till den ökade risken att utveckla RA.

Sjävrapporterat infrekvent intag av alkohol (senaste året, men inte senaste månaden) var en signifikant riskfaktor för RA jämfört med frekvent intag (senaste månaden) och rapporterat måttligt alkoholintag taget från 7-dygnsdagboken var associerat med lägre risk för RA i analyser med hänsyn tagit till rökning och utbildningsnivå. Analogt med resonemanget för låg utbildningsnivå kan exponering eller något i livsstilen som hänger ihop med måttligt alkoholintag, t ex viss kost, vara en skyddande faktor för att utveckla RA. Alternativet är att måttligt och regelbundet alkoholintag kan ha direkt skyddande effekt.

Lungfunktion utifrån spirometriundersökningarna visade inte på några betydande skillnader i lungfunktion mellan fall som senare utvecklar RA eller övriga och ingen signifikant påverkan på risken att utveckla RA utifrån tecken på obstruktiv (t ex astma eller kronisk obstruktiv lungsjukdom) eller restriktiv (t ex stendammlunga) lungfunktionsnedsättning. Detta talar för att rökning bidrar till uppkomst av RA genom någon annan mekanism än allvarlig lungskada.