

UNIVERSITATEA “OVIDIUS” DIN CONSTANTA
ȘCOALA DE STUDII DOCTORALE
DOMENIUL MEDICINĂ

Influența fumatului asupra apariției și evoluției artritei reumatoide

- Rezumatul Tezei de Doctorat -

Conducător de doctorat :
Prof.Univ.Dr. Maria Șuța

Student - Doctorand :
Daniela Gherghe (Dușa)

CONSTANȚA
2018

CUPRINS

Introducere	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	15
Capitolul 1. Epidemiologia artritei reumatoide	17
Capitolul 2. Etiologia artritei reumatoide	21
2.1 Susceptibilitatea genetică	21
2.2 Factori favorizanți	24
2.2.1 Sexul	24
2.2.2 Factori legați de reproducere	26
2.2.3 Agenți infecțioși	26
2.2.4 Autoimunitatea	28
2.2.5 Factori de mediu	31
Capitolul 3. Efectele fumatului	33
3.1 Fumatul și inflamația	33
3.1.1 Celulele inflamatorii circulante	33
3.1.2 Mediatorii inflamației în sângele periferic al fumătorilor	34
3.2 Fumatul și imunitatea	36
3.3 Fumatul și producția de Ac antiCCP	37
3.4 Fumatul, epitopul comun și Ac antiCCP	38
3.5 Fumatul, epitopul comun și AR	39
Capitolul 4. Influența fumatului asupra artritei reumatoide	41
4.1 Incidența AR și fumatul	41
4.2 Fumatul și seropozitivitatea	42
4.3 Fumatul și evoluția AR	45
4.4 Fumatul și răspunsul la tratament	47
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	51
Capitolul 5. Scopul și obiectivele studiului	53
5.1 Scopul și motivația studiului	53
5.2 Obiectivele studiului	54
5.2.1 Obiectivul principal	54
5.2.2 Obiectivele secundare	55
Capitolul 6. Materialul și metoda studiului	57

6.1 Selecția pacienților	57
6.2 Evaluarea pacienților	59
6.2.1 Evaluarea clinică a pacienților	59
6.2.2 Evaluarea paraclinică a pacienților	64
6.2.3 Evaluarea fumatului	65
6.3 Analiza statistică	66
Capitolul 7. Rezultate	67
6.1 Caracteristicile pacienților din lot	67
6.1.1 Caracteristici socio-demografice	67
6.1.2 Caracteristici artritei reumatoide	69
6.2 Artrita reumatoidă și fumatul	83
6.2.1 Fumatul la pacienții cu artrită reumatoidă	83
6.2.2 Debutul artritei reumatoide și fumatul	87
6.2.3 Fumatul și seropozitivitatea	89
6.2.4 Fumatul și evoluția artritei reumatoide	91
6.2.5 Fumatul și activitatea artritei reumatoide	97
6.2.6 Fumatul și tratamentul artritei reumatoide	100
Capitolul 8. Discuții	105
Capitolul 9. Concluzii	127
Capitolul 10. Originalitatea tezei	131
REFERINȚE	133
ANEXE	155

Cuvinte Cheie: artrită reumatoidă, fumat, incidența, seropozitivitate, eroziuni, manifestări extraarticulare, răspuns la tratament

Notă: Tabelele și figurile inserate în rezumatul tezei de doctorat păstrează numerotarea originală din teză. Cuprinsul din rezumat este cel regăsit în cadrul tezei de doctorat.

Introducere

Artrita reumatoidă este o afecțiune inflamatorie cronică mediată imun, cu manifestări predominant articulare, dar și cu manifestări sistemice multiple. Artrita reumatoidă reprezintă aproximativ 10% din totalul bolilor reumatice, având o incidență anuală de 30/100000 de locuitori (1). Prevalență bolii este de aproximativ 1% (2) și este estimată o creștere cu 22% între 2005 și 2025 datorită îmbătrânirii populației (3).

Afectarea în special a persoanelor tinere (30-55 ani), prognosticul prost datorită evoluției cronice, invalidante, cu afectări sistemice importante au făcut ca specialiștii în Reumatologie să formuleze criterii de diagnostic și de clasificare cu sensibilitate și specificitate crescute care să permită administrarea precoce a tratamentului modificador de boală, în special a terapiei biologice. Cu toate că în ultimii ani tratamentul antireumatic a avut o evoluție majoră, fiind descoperite noi molecule, artrita reumatoidă este în continuare asociată cu morbiditate pe termen lung și mortalitate precoce (3).

Utilizarea eficientă a noilor terapii nu a determinat apariția remisiunii la toți pacienții, ceea ce determină în continuare invaliditate, cu scăderea calității vieții și a capacității de muncă. Inițierea terapiei în primul an de boală a dus la o protecție împotriva progresiei radiologice și a apariției invalidităților (3).

Cercetările recente au urmărit definirea unui stadiu preclinic al artritei reumatoide și au pus la dispoziție informații suplimentare asupra mecanismelor care fac tranziția de la starea de sănătate la starea de boală. Aceste informații au pus bazele unei strategii de prevenție a artritei reumatoidă, ceea ce reprezintă o schimbare majoră, semnificativă a conduitei terapeutice (3).

Un alt pas important în prevenția artritei reumatoidă a avut loc în octombrie 2016 când EULAR a definit caracteristicile artralgiilor care pot progresa spre artrită reumatoidă (4).

Metodele de profilaxie primară constau în modificarea stilului de viață, iar cunoașterea factorilor etiopatogenici devine prioritară. Factorii genetici, autoimunitatea, agenții infecțioși, anticoncepționalele orale, fumatul, nivelul de educație au fost incriminați în apariția artritei reumatoide.

Fumatul este cel mai mare factor de risc din mediu implicat în etiologia artritei reumatoide (5). Această asociere a fost descrisă în urmă cu 25 ani, dar a putut fi explicată în ultimii 10 ani o dată cu descoperirea rolului anticorpilor anti peptid ciclic citrulinat.

Cunoașterea mecanismelor prin care fumatul determină apariția artritei reumatoide și a modului prin care acest factor de mediu influențează evoluția artritei reumatoide fac obiectul lucrării de față și pot reprezenta premise pentru crearea unor programe locale și naționale de prevenție a artritei reumatoide.

Informarea populației generale despre rolul fumatului în dezvoltarea și evoluția sub tratament a artritei reumatoidei este importantă, iar oprirea fumatului este recomandată pacienților cu artrită reumatoidă.

O parte a rezultatelor obținute au fost prezentate în cadrul unor manifestări științifice naționale, cu abstracte publicate în volumele de rezumate: Congresul Național de Reumatologie (2014 - „Artrita reumatoidă și fumatul – studiu epidemiologic în județul Constanța” - e-poster, 2015 - „Fumatul – factor de prognostic nefavorabil la pacienții cu artrită reumatoidă?” - comunicare orală, 2018 - „Fumatul și artrita reumatoidă studiu retrospectiv realizat în județul Constanța”- comunicare orală), Conferința Națională de Tabacologie (2015 - „Impactul fumatului asupra severității artritei reumatoide” - comunicare orală), Congresul Național al Societații Române de Fiziopatologie (2015 - „Influență aspectelor imunologice asupra evoluției artritei reumatoide”- poster, 2017 - „Poate fumatul influența evoluția artritei reumatoide?” - poster), Conferință Națională a Societații de Fiziologie (2015 - „*Rheumatoid arthritis in smokers – a more active disease?*”- poster) și Conferința „Zilele Medicale Dobrogea – 25 de ani de învățământ medical” (2015 - „Smoking influences the evolution of rheumatoid arthritis” – comunicare orală). În aprilie 2018 rezultate parțiale ale studiului au fost prezentate în cadrul *XVII Mediterranean Congress of Rheumatology*, la Genova, Italia sub formă de poster cu titlul “*Smoking and rheumatoid arthritis*”, iar abstractul a fost publicat în *Clinical and Experimental Rheumatology*.

Teza de doctorat este structurată după model clasic și cuprinde o parte generală alcătuită din patru capitole însumând 34 de pagini și o parte personală, de cercetare personală, alcătuită din șase capitole însumând 82 de pagini, 290 de referințe bibliografice, 47 de figuri, 25 de tabele și 29 de anexe.

Partea Generală

Capitolul 1 abordează epidemiologia artritei reumatoide.

Capitolul 2 este rezervat etiologiei artritei reumatoide și este structurat în subcapitole care analizează aspecte care țin de susceptibilitatea genetică, factori favorizanți, iar dintre aceștia, în mod special sexul, factorii legați de reproducere, agenții infecțioși, autoimunitatea și factorii de mediu.

Capitolul 3 al părții generale analizează efectele pe care le are fumatul asupra inflamației și asupra imunității. Am urmărit efectele pe care le are asupra celulelor inflamatorii circulante (leucocitoză datorată creșterii numărului de neutrofile, cu modificări fenotipice ale acestora), asupra mediatorilor din sângele periferic (proteinele de fază acută și citokinele), asupra macrofagelor (scădere a funcției de fagocitare, inhibarea producției IL-1, INF gama și TNF alfa) și asupra limfocitelor (energiei limfocitelor T). Trei subcapitole au descris în detaliu legătura dintre fumat, producerea de Ac anti CCP la nivelul plămânilor, prezența epitopului comun și apariția artritei reumatice.

Capitolul 4 reprezintă o analiză a aspectelor cunoscute și demonstrate până la momentul actual cu privire la relația dintre fumat și artrita reumatoidă.

Partea Specială cuprinde cercetarea personală, motivația și obiectivele cercetării, materialul și metoda de lucru. Un capitol final este dedicat rezultatelor și concluziilor.

Scopul cercetării de față este acela de a realiza la noi în județ primul studiu care are ca obiectiv principal examinarea efectelor pe care le are fumatul asupra artritei reumatoide, încercând să urmărească toate aspectele bolii care sunt influențate de factorul de mediu incriminat (patogeneza, manifestări clinice, manifestări paraclinice, manifestări extraarticulare, gradul de activitate al bolii, complicații, prognostic, tratament).

Obiectivul principal

Studiul și-a propus să realizeze o analiză amănunțită a modului în care expunerea la fumat influențează apariția și evoluția artritei reumatoide la pacienții din județul Constanța internați în Spitalul Județean de Urgență “Sfântul Apostol Andrei” Constanța.

Obiectivele secundare

1. Descrierea caracteristicilor pacientului cu artrită reumatoidă referindu-ne la caracteristicile socio-demografice (vârstă, sex, mediu de proveniență, statutul de fumător), la istoricul și caracteristicile bolii (vârstă de debut, vechime boală, seropozitivitate, stadiu, activitatea bolii, manifestări extraarticulare, tratament)

2. Evidențierea particularităților clinice, biologice și funcționale al artritei reumatoide în cele două grupuri populaționale (fumători/nefumători)
3. Stabilirea de corelații între fumat și apariția artritei reumatoide (în special vârsta de debut a bolii)
4. Stabilirea de corelații între fumat și manifestările clinice ale artritei reumatoide (seropozitivitate, activitate, manifestări extraarticulare)
5. Stabilirea de corelații între fumat și răspunsul la tratament (număr DMARDs-uri, ineficiență)

Materialul și metoda studiului

Pentru realizarea obiectivelor propuse am realizat un studiu clinic analitic observațional în care am inclus 285 de pacienți cu artrită reumatoidă (conform criteriilor ACR 1987 și EULAR 2010) internați în Departamentul de Reumatologie din cadrul Clinicii Medicală II, Spitalul Clinic Județean de Urgență “Sf. Apostol Andrei” Constanța.

Pacienții au fost evaluați în timpul internării continue în secție sau în cadrul spitalizării tip internare de zi de către un medic reumatolog din cadrul departamentului. Pacienții au fost de acord cu participarea la studiu prin semnarea și datarea la internare a unui consimțământ informat.

Selecția pacienților

Criterii de includere în studiu:

1. Diagnostic cert de artrită reumatoidă conform criteriilor ACR 1987 și/sau ACR/EULAR 2010
2. Vârsta >18ani

Criterii de excludere din studiu:

1. Pacienți cu artrită precocă care încă nu poate fi diagnosticată ca artrită reumatoidă
2. Lipsa documentelor medicale din care să reiasă informații legate de istoricul și caracteristicile artrită reumatoidă (buletine de analize, radiografii, bilete de externare din spital)

Evaluarea pacienților a cuprins:

- Evaluarea clinică a pacienților: *caracteristicile socio-demografice* (vârsta, sex, mediu de proveniență), *istoricul și caracteristicile artritei reumatoide* (vârsta de debut, durata bolii, stadializarea radiologică, manifestările extraarticulare, tratamentul, gradul de activitate al bolii prin indici compoziți).
- Evaluare paraclinică a pacienților: sindromul biologic de inflamație (VSH, PCR), autoanticorpii specifici artritei reumatoide (FR, Ac antiCCP).
- Evaluarea fumatului: încadrarea pacienților în una din categoriile fumători/nefumători la debutul bolii, fumători/nefumători în momentul evaluării, fumători/nefumători vreodată, cuantificarea consumului tabacic prin numărul de pachete-ani.

Rezultate

Caracteristicile pacienților din lot

Caracteristicile socio-economice ale pacienților cu artrită reumatoidă care au îndeplinit criteriile de includere în studiu sunt prezentate în tabelul XII.

Tabel XII. Caracteristicile socio-economice ale pacienților din lot

Caracteristici socio-demografice	n= 285 pacienți
Vârsta, medie $\pm$ SD (ani)	62,02 $\pm$ 11,72
Femei (nr., %)	244 (85,6)
Bărbați (nr., %)	41 (14,4)
Raport femei:bărbați	6:1
Mediul urban (nr., %)	229 (80,4)
Mediul rural (nr., %)	56 (19,6)
Raport mediu urban : rural	4:1
Caucazieni (nr., %)	258 (90,5)

Caracteristici artritei reumatoide

Tabel XV. Caracteristicile artritei reumatoide la pacienții din lotul studiat

Caracteristici AR	n= 285 pacienți
Vârsta, medie la debutul bolii $\pm$ SD (ani)	51,15 $\pm$ 14,018
Vechimea bolii $\pm$ SD (ani)	11,28 $\pm$ 9,72
Formă precoce (nr., %)	30 (10,5)
Formă constituită (nr., %)	255 (89,5)
FR pozitiv (nr., %)	231 (81,0)
Ac anti CCP pozitiv (nr., %)	173 (60,7% din numărul total, 70,3% din cei 246 de pacienți care au efectuat testarea)
Eroziuni prezente (nr., %)	218 (76,5)
Anchiloze prezente (nr., %)	98 (34,4)

Manifestările extraarticulare au fost diagnosticate la 194 de pacienți (68,1%), iar dintre acestea ponderea cea mai mare a avut-o anemia cronică simplă (158 de pacienți, 55,4%), urmată de nodulii

reumatoizi (71 de pacienți, 24,9%), vasculită (16 pacienți, 5,6%), fibroza pulmonară (15 pacienți, 5,3%). Câte 4 pacienți (1,4%) au asociat sindrom de canal carpian, respectiv serozite.

Evaluarea activității artritei reumatoide (Tabel XVIII) implică evaluarea simptomelor articulare reprezentate de gradul de afectare obiectivă și subiectivă a articulațiilor mici și mari.

Tabel XVIII. Valorile principalilor indicatori ai activității bolii

	N	Minim	Maxim	Medie	Deviația standard
DAS28VSH	285	1,40	9,12	4,5561	1,6895
DAS28PCR	285	0,96	7,62	3,5176	1,5971
CDAI	285	1	75	19,1175	15,0055
SDAI	285	1	87	20,7766	16,494
NGM	285	10	100	41,26	25,7524
VAS	285	0	100	48,92	25,739
NAD	285	0	28	7,57	7,6668
NAT	285	0	28	2,57	4,286
VSH	285	2	120	36,2	24,217
PCR	285	0,00	18,00	1,6478	2,647
Valid N	285				

În urma analizei statistice a corelațiilor dintre cei 4 indici compoziți care exprimă activitatea artritei reumatoide s-au obținut $p < 0,001$ cu semnificație statistică în toate situațiile, DAS₂₈VSH s-a corelat intens pozitiv atât cu DAS₂₈PCR, cât și cu CDAI și SDAI ($r=0,922$, $r=0,895$, respectiv $r=0,897$).

Anamnestic am aflat că au existat pacienți cărora li s-a stabilit diagnosticul de artrită reumatoidă din prima lună de la debutul simptomelor. A existat și o pacientă careia i s-a stabilit diagnosticul la 22 ani de la primele dureri articulare. La 75% dintre pacienți diagnosticul s-a stabilit în primul an de la apariția artritelor. Media de durată de la apariția simptomelor și stabilirea diagnosticului de artrită reumatoidă a fost $16,45 \pm 28,87$ luni.

Acest interval este important deoarece în acest fel putem stabili cât de precoce s-a inițiat tratamentul modificador de boală. În ceea ce privește tratamentul inițial, 57% dintre pacienți au început cu MTX, medicamentul de primă linie în artrita reumatoidă (Figura 21). Pacienții care au început tratamentul cu săruri de aur sunt pacienții diagnosticați în anii 80. Inițierea cu alte terapii modificatoare de boală se poate datora fie lipsei MTX de pe piața românească, fie contraindicațiilor acestui medicament.

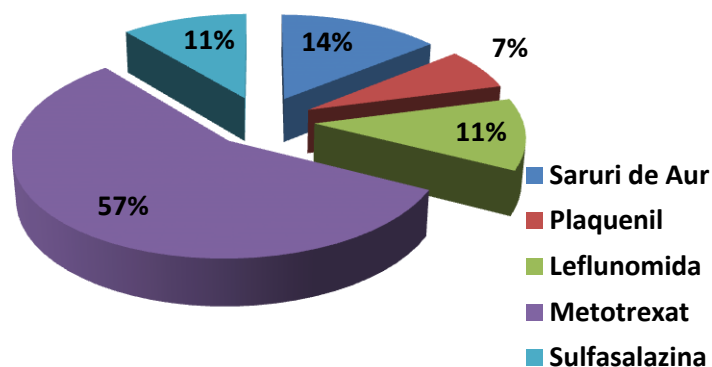


Figura 21. Tratamentul inițial al pacienților din lotul studiat

În prezent, întregul lot de pacienți se află în tratament cu unul sau mai multe medicamente modificatoare de boală. Un număr de 78 de pacienți (27,37%) primesc terapie biologică, 37 dintre ei aflându-se în tratament cu un agent anti TNF-alfa și 41 cu un agent anti CD 20 (Figura 22). Conform protocoalelor naționale de tratament terapia biologică se asociază cu un DMARD convențional (monoterapie sau terapie combinată). În lotul nostru, majoritatea pacienților primeau terapie combinată (74 de pacienți - 94,87%), restul primind monoterapie (3 pacienți cu agent anti TNF- alfa și un pacient cu un agent anti CD 20).

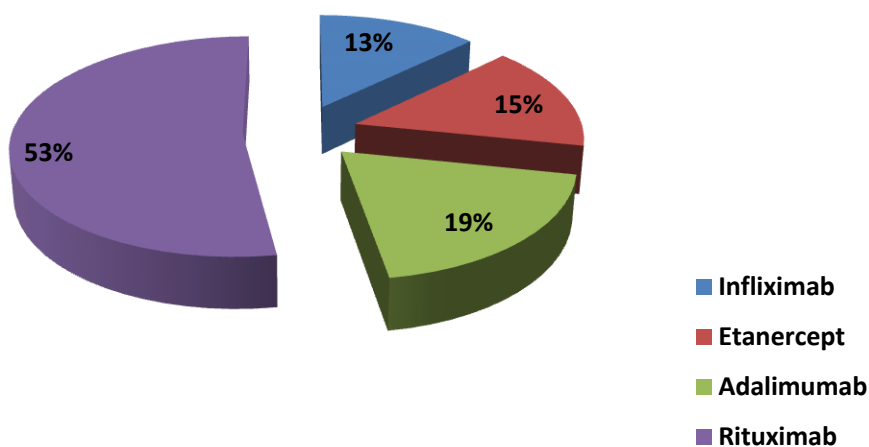


Figura 22. Terapia biologică utilizată de pacienții din lotul studiat

Peste jumătate (51,57%) din pacienți aveau în medicația lor MTX, fie că este în monoterapie, fie terapie combinată cu un DMARD convențional și/sau cu unul biologic. Ponderea pacienților tratați cu SSZ, HCQ și LEF în monoterapie sau terapie combinată cu alt DMARD convențional și/sau biologic este aproximativ aceeași (SSZ -27,01%, HCQ-29,12%, LEF-28,42%) (Tabel XX).

Tabel XX. Medicația pacienților din lotul studiat

	MTX	SSZ	HCQ	LEF
Monoterapie	59	14	15	28
Monoterapie + antiTNF alfa	11	1	1	7
Monoterapie + RTX	9	1	2	15
Terapie combinata cu DMARD	47	43	48	25
Terapie combinata + antiTNF alfa	12	9	9	3
Terapie combinata + RTX	9	9	8	3
Total	147	77	83	81

Artrita reumatoidă și fumatul

Fumatul la pacienții cu artrită reumatoidă

Am urmărit la pacienții din lot obiceiurile legate de fumat atât la debutul bolii, cât și în momentul evaluării. Rezultatele sunt înregistrate în tabelul XXI.

Tabelul XXI. Ponderea fumătorilor în lotul studiat

Fumători la debut	71 (24,91%)
Fumători în prezent	34 (11,93%)
Fumători vreodată	96 (33,68%)

Există 5 categorii de pacienți:

- pacienți care nu au fumat niciodată 189 (66,31%)
- pacienți care fumau la debutul bolii și continuă să fumeze și în prezent 30 (10,52%)
- pacienți care fumau la debutul bolii și care ulterior au renunțat la fumat 41 (14,38%)
- pacienți care nu fumau la debutul bolii și care ulterior au început să fumeze 4 (1,40%)
- nu au fumat la debut, au fumat pe parcurs, dar nu mai fumează în prezent 21 (7,36%)

Statutul de fumător în cadrul pacienților cu artrită reumatoidă, s-a corelat cu sexul masculin; procentul cel mai mare a fost reprezentat de bărbații vreodată fumători (un procent de 78%), iar procentul cel mai mic de fumători l-am observat în categoria femeilor fumătoare în prezent (9%). Conform datelor analizate, cea mai puternică corelație o întâlnim între sexul masculin și statutul de fumător vreodată ($p < 0,0001$, $OR = 1,000$; $95\%CI = 0,453-0,2209$).

În ceea ce privește vârsta fumătorilor, indiferent dacă sunt femei sau bărbați, se menține aceeași repartitie pe grupele de vârstă, păstrându-se aceeași tendință de a se grupa cei mai mulți pacienți în intervalul 55-65 ani (Figura 25).

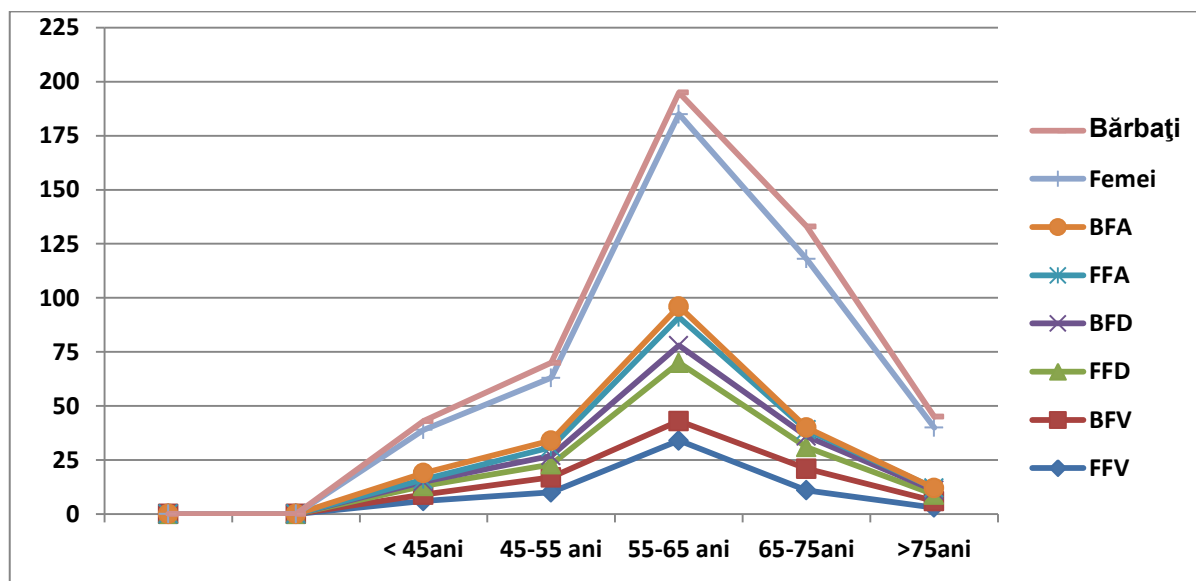


Figura 25. Distribuția pacienților din lot în funcție de statutul de fumător, vârstă și sex

Vârsta medie în cadrul sublotului pacienților nefumători vreodată a fost de $63,42 \pm 12,29$ ani, comparativ cu sublotul pacienților fumători vreodată în care media a fost de $59,27 \pm 9,99$ ani, diferență semnificativă statistic ($F = 8,178$; $p = 0,005$), astfel datele indicând o vârstă mai mică a pacienților fumători vreodată.

Media pachetelor/an (PA) consumate de fumătorii la debut este de $17,17 \pm 12,34$, iar 81% dintre bărbații fumători la debut sunt mari fumători (PA mediu = $32,57 \pm 12,47$) comparativ cu doar 20% dintre femeile fumătoare la debut (PA mediu = $10,71 \pm 18,66$) (Tabel XXII).

De asemenea există o legătură liniară directă de intensitate slabă între vârsta de debut și numărul de pachete/an fumate la debut ($r = 0,319$, $p = 0,007$), însă nu și între vechimea bolii și cantitatea de tutun consumată la debut ($r = -0,1823$, $p = 0,128$).

Tabel XXII. Consumul de tutun la fumătorii din lotul studiat

	N	Minim	Maxim	Medie	Deviația standard
Fumători la debut	71	1	90	17.17	12.31
Fumători în prezent	34	2	50	16.97	16.88
Fumători vreodată	96	1	90	17.74	21.24

Conform clasificării Societății Române de Pneumologie, am considerat mari fumători (fumători înrăiți), fumătorii cu un consum mai mare sau egal cu 20 PA. Din totalul de fumători, în categoria de fumători înrăiți au fost încadrați 38% (27 pacienți) dintre fumători la debut și 38% (36 pacienți) dintre fumătorilor vreodată. Procentul fumătorilor înrăiți este mai mare (41% - 14 pacienți) în rândul fumătorilor actuali (Figura 27).

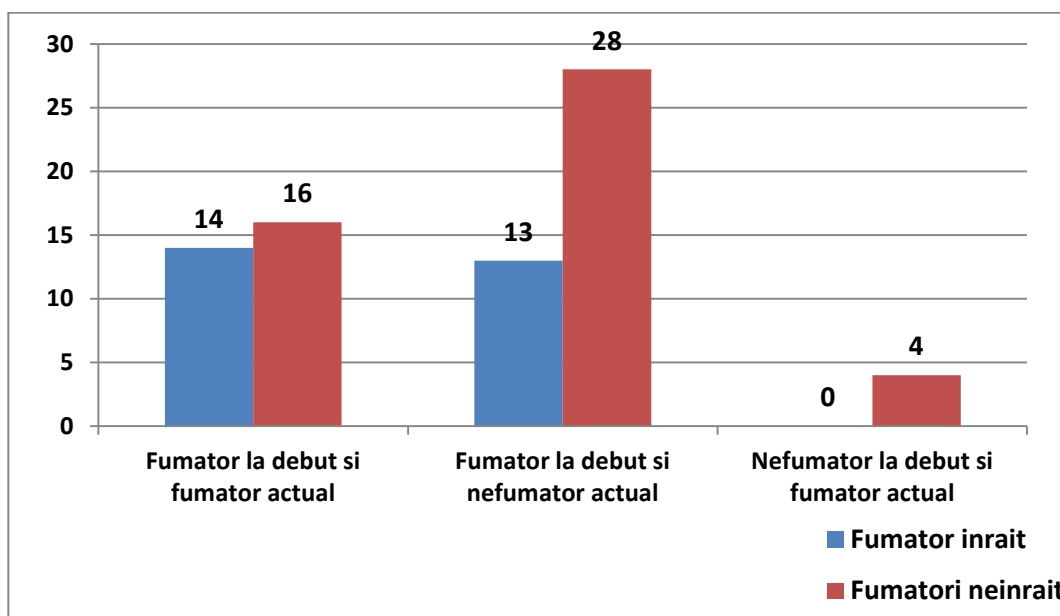


Figura 27. Distribuția fumătorilor în funcție de cantitatea de tutun consumată

Procentul de fumători înrăiți este mai mare în categoria fumătorilor la debut care continuă să fumeze și în prezent (47%). În rândul pacienților care s-au apucat de fumat după debutul artritei reumatoide nu sunt fumători înrăiți.

Bărbații din lotul studiat sunt fumători mult mai mari decât femeile. 75% din bărbații fumători vreodată fumează peste 20PA, iar în rândul femeilor doar 19%. Cel mai mare procent de fumători înrăiți îl întâlnim în rândul bărbaților fumători la debutul artritei reumatoide (81%). Statutul de fumător înrăit se

corelează statistic cu sexul masculin la fumătorii vreodată ($p < 0.0001$, $OR = 0.0769$; $95\%CI = 0.0278-0.2127$), fumătorii la debut ($p < 0.0001$, $OR = 0.0588$; $95\%CI = 0.0162-0.2139$) și fumătorii actuali ($p = 0.0056$, $OR = 0.098$; $95\%CI = 0.0819-0.5073$).

În urma analizei statistice a numărului mediu al PA consumate la femei și la bărbați, s-au obținut date care arată că bărbații cu artrită reumatoidă sunt fumători mai mari decât femeile, atât la debutul bolii ($F = 37,644$; $p < 0,001$, cât și vreodată ($F = 36,186$; $p < 0,001$).

În rândul populației din mediul rural la debutul bolii au fost cei mai mulți fumători înrăiți (72%), de altfel aceasta este și singura corelație pe care am găsit-o între mediul de proveniență al pacienților din lot și cantitatea de tutun consumată ($p = 0.0199$, $OR = 0.1829$; $95\%CI = 0.0438-0.7648$). Pacienții din mediul rural fumează la debut în medie $26,4 \pm 8,35$ PA, cu limite între 2 și 90PA, semnificativ statistic ($F = 12,647$; $p = 0,001$) mai mult decât pacienții din mediul urban ($14,5 \pm 13,32$, cu limite între 1 și 65).

Debutul artritei reumatoide și fumatul

Analizând vârsta de debut a artritei reumatoide la pacienții fumători și nefumători am putut observa că fumătorii dezvoltă boala mai devreme cu aproximativ 5 ani decât nefumătorii (Tabel XXIII). Această diferență este și mai mare când comparăm grupul fumătorilor actuali cu nefumătorii actuali (6,31 ani).

Tabel XXIII. Vârsta medie de debut a artritei reumatoide și funcție de statutul de fumător

Fumător vreodată	48,13 $\pm$ 14,01 ani	
Nefumător vreodată	52,69 $\pm$ 13,78 ani	4,56 ani
Fumător la debut	48,72 $\pm$ 11,84 ani	
Nefumător la debut	51,96 $\pm$ 14,58 ani	3,24 ani
Fumător actual	45,59 $\pm$ 13,76ani	
Nefumător actual	51,90 $\pm$ 13,89 ani	6,31 ani

Conform analizei de variație ANOVA, fumătorii vreodată au o vârstă de debut semnificativ mai mică decât nefumătorii vreodată ($F = 6,902$; $p = 0,009$), la fel ca și fumătorii actuali versus nefumătorii actuali ($F = 6,205$; $p = 0,013$).

Diferența este și mai mare dacă analizăm vârsta la debut în subloturile divizate în funcție de sex. Femeile fumătoare au dezvoltat artrită reumatoidă cu 8 ani mai devreme decât femeile nefumătoare, iar femeile fumătoare la debut cu 5 ani mai devreme decât cele nefumătoare. Și în aceste situații s-au obținut

valori statistic semnificative ale indicilor de corelație ANOVA ($F=5,428$; $p=0,023$ pentru fumătoarele la debut și $F=4,985$; $p=0,027$ pentru fumătoarele vreodată).

Am considerat că nu este relevantă analiza influenței statutului de fumător actual asupra vârstei la debutul artritei reumatoide, pentru că așa cum am precizat și mai sus am putut observa o dinamică a obiceiurilor legate de fumat, existând o categorie de pacienți care nu fumau la debutul bolii și care s-au apucat de fumat pe parcursul evoluției bolii.

Bărbații fac boala mai târziu decât femeile, iar fumatul se pare că nu influențează în mod deosebit acest lucru, diferența fiind de 1-2 ani între fumători și nefumători, mult mai mică decât la femei (Figura 30).

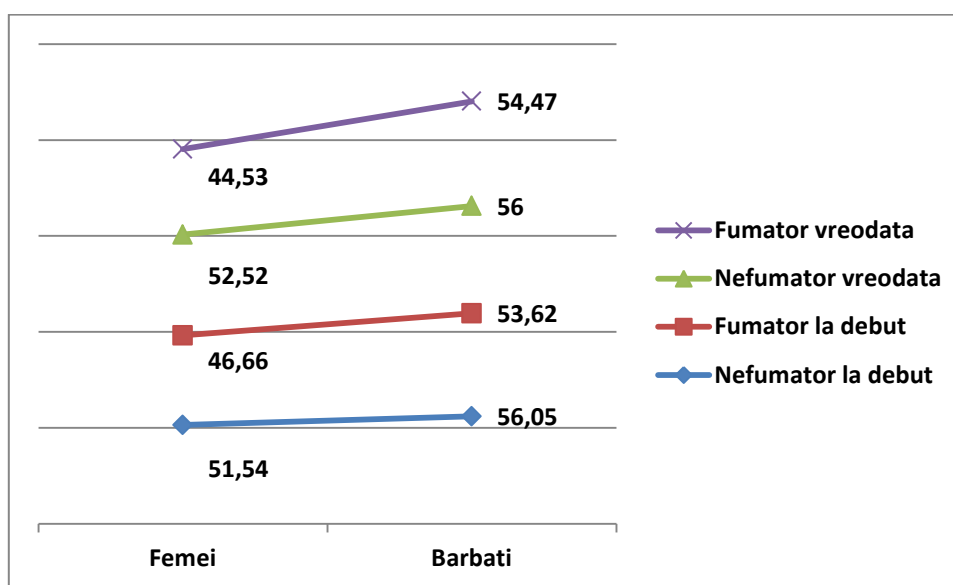


Figura 30. Vârsta la debutul artritei reumatoide în funcție de sex și statutul de fumător

Fumatul și seropozitivitatea

Pacienții care au fumat la debutul bolii sunt seropozitivi pentru factorul reumatoid (90%) și pentru Ac antiCCP (80%), iar nefumătorii sunt seropozitivi în procente de 79%, respectiv 67%. Din punct de vedere statistic, prezența autoanticorpilor s-a corelat cu statutul de fumător la debutul bolii (Figura 31).

În subgrupurile divizate în funcție de sex și prezența autoanticorpilor, statutul de fumător la debut s-a corelat statistic semnificativ cu sexul masculin ($p=0,048842$, chi-square statistic=3,8807 pentru FR și $p=0,043614$, chi-square statistic=4,0714 pentru Ac antiCCP). De altfel 90% din bărbații fumători prezentau factor reumatoid, iar 79% prezentau Ac antiCCP, comparativ cu nefumătorii unde procentele au fost de 65%, respectiv 47%.

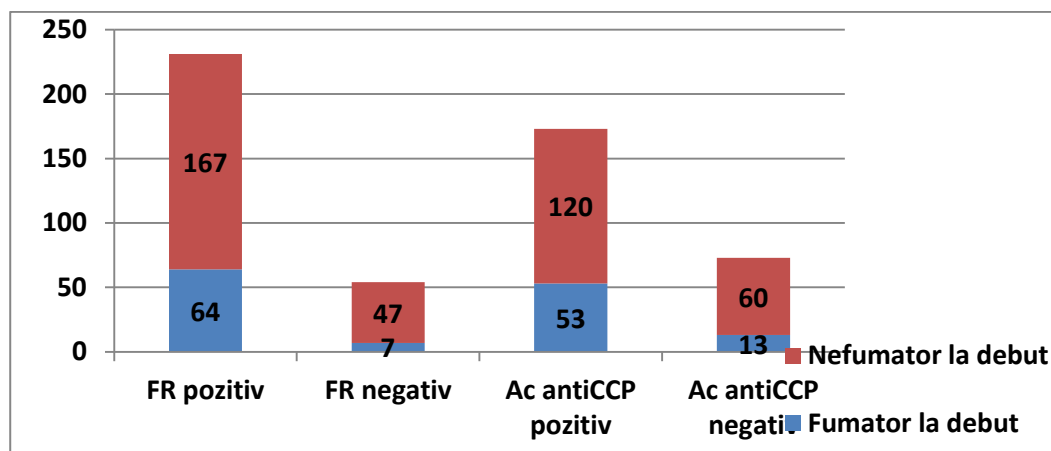


Figura 31. Corelații între prezența autoanticorpilor și statutul de fumător la debutul artritei reumatoide

Autoanticorpul au fost prezenți în procente mai mari la fumătorii la debut caucazieni, 89% factorul reumatoid la fumători versus 80% la nefumători, iar Ac anti CCP 82% versus 68%. Corelație statistic semnificativă a fost regăsită între pozitivarea Ac antiCCP și statutul de fumător caucazian la debutul bolii ($p=0,0359$, $OR=2,1886$; $95\%CI=1,0528-4,5496$).

Factorul reumatoid este prezent în proporție mai mare (95%) la pacienții fumători la debut care fumează sub 20PA, comparativ cu marii fumători unde procentul este de 81%. Calculând testul chi-square statistic s-a obținut o valoare de 3,676, cu un $p=0,0552$, nesemnificativ statistic. Nu s-a putut pune în evidență o asocieră între numărul PA consumate la debutul bolii și titrul factorului reumatoid.

Fumatul și evoluția artritei reumatoide

Eroziunile sunt prezente la 77% din pacienții din lotul studiat. În rândul fumătorilor această pondere se păstrează, crescând până la 85% la fumătorii actuali. În rândul nefumătorilor ponderea eroziunilor se menține în jurul valorii de 75% (Figura 32).

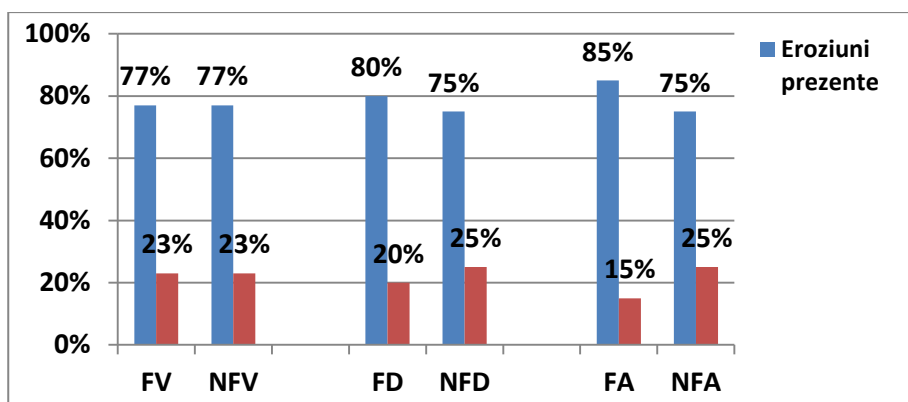


Figura 32. Corelații între prezența eroziunilor și statutul de fumător la pacienții din lotul studia

Ponderea manifestărilor extraarticulare este mai mare la pacienții nefumători cu artrită reumatoidă, pentru fiecare categorie de fumători, însă această diferență devine statistic semnificativă la fumătorii actuali care prezintă manifestări extraarticulare cu o frecvență de 59%, comparativ cu nefumătorii actuali care prezintă manifestări extraarticulare cu o frecvență de 70% ($p=0,0471$, $OR=0,4794$; $95\%CI=0,2320-0,9950$) (Figura 35).

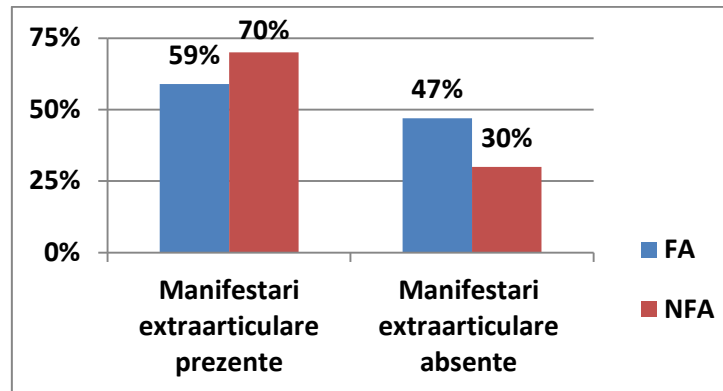


Figura 35. Corelații între prezența manifestărilor extraarticulare și statutul de fumător actual

Dintre manifestările extraarticulare am urmărit influența fumatului asupra nodulilor reumatoizi și asupra anemiei deoarece acestea sunt cele mai frecvente.

Statutul de fumător vreodată și cel de fumător la debutul artritei reumatoide se asociază cu prezența nodulilor reumatoizi ($p=0,0018$, $OR=2,4486$; $95\%CI=1,3958-4,2953$, respectiv $p=0,0004$, $OR=2,9537$; $95\%CI=1,6270-5,3622$). Dintre fumătorii vreodată 40% au noduli reumatoizi, iar dintre fumătorii actuali 45%. În rândul nefumătorilor vreodată și actuali, ponderea nodulilor reumatoizi este de 21%. Statutul de fumător actual nu se corelează cu prezența nodulilor reumatoizi ($p=0,7146$, $OR=1,1682$; $95\%CI=0,5077-2,6880$) (Figura 37).

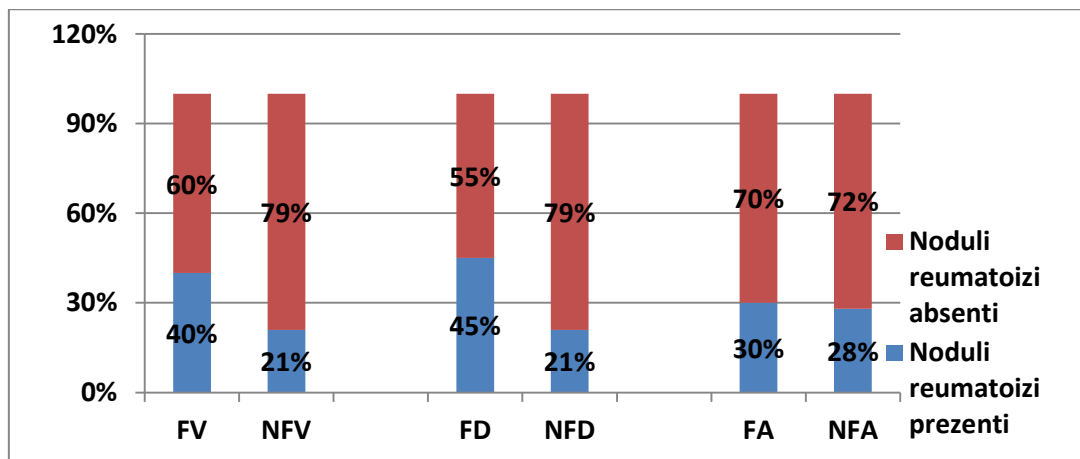


Figura 37. Corelații între statutul de fumător și prezența nodulilor reumatoizi la pacienții studiați

Corelația se menține la femeile fumătoare vreodată, 43% având noduli reumatoizi măcar o dată în evoluția artritei reumatoide ($p=0,0020$, $OR=2,6977$; $95\%CI=1,4359-5,0685$) și la femeile fumătoare la debut din rândul cărora aproape jumătate (47%) au avut noduli reumatoizi ($p=0,0014$, $OR=2,9920$; $95\%CI=1,5269-5,8631$). Raportul dintre bărbații fumători la debutul bolii care prezintă sau nu prezintă noduli reumatoizi este aproximativ 4:1 (38%:10%), ceea ce face ca în rândul bărbaților, relația dintre fumat și prezența nodulilor reumatoizi să fie evidentă la cei care fumau la debutul bolii ($p=0,0365$, $\chi^2=4,3743$).

Aceleași asocieri le-am întâlnit și când am analizat subgrupul reprezentat de populația caucaziană. 46% dintre fumătorii la debut caucazieni au avut sau au noduli reumatoizi, iar dintre nefumătorii la debut, doar 21% au prezentat această manifestare extraarticulară ($p=0,0002$, $OR=3,2105$; $95\%CI=1,7264-5,9704$).

Bărbații fumători la debut au anemie în același procent ca și nefumătorii (47%), iar bărbații fumători actuali au anemie în procent mai mare decât nefumătorii (55% versus 42%), însă nu suficient de mult încât să se realizeze o corelație statistic semnificativă între anemie și statutul de fumător actual în subgrupa bărbaților ($p=0,5099$).

Anemia este prezentă în procent la mare în rândul fumătorilor înrăiți actuali (54%) decât nefumătorii (35%), iar la fumătorii vreodată și la debut este 50%, dar nu se pot stabili relații statistic semnificative între anemie și cumulumul de tutun.

Fumatul și activitatea artritei reumatoide

În continuarea studiului am urmărit felul în care fumatul influențează activitatea bolii exprimată prin indicele compozit DAS₂₈ (Tabel XXIV).

Tabel XXIV. Gradul de activitate al bolii în funcție de statutul de fumător

DAS28VSH	FV	NFV	FD	NFD	NFA	NFA
Remisie	11/85	25/164	6/65	30/184	2/32	34/217
LDA	20/76	20/169	16/55	24/190	3/31	37/214
MDA	39/57	72/117	31/40	80/134	17/17	94/157
HDA	26/70	72/117	18/53	80/134	12/22	86/165

Singurele corelații statistic semnificative au fost între activitatea scăzută a bolii și statutul de fumător vreodată ($p=0,0656$, $OR=2,2237$; $95\%CI=1,1307-4,373$) și de fumător la debut ($p=0,0195$, $OR=2,3030$; $95\%CI=1,1435-4,6385$).

Aceleași relații le-am găsit și în subgrupul sexului feminin, menținându-se proporțiile între femeile fumătoare la debut și vreodată cu artrită reumatoidă cu activitate joasă și femeile nefumătoare cu același tip de boală ($p=0,0180$, $OR=2,4490$; $95\%CI=1,1661-5,1433$, respectiv $p=0,0103$, $OR=2,7469$; $95\%CI=1,2691-5,9458$). De asemenea caucazienii fumători vreodată au boală cu activitate joasă ($p=0,0105$, $OR=2,0593$; $95\%CI=1,1120-3,8136$).

Studiind activitate artritei reumatoide la marii fumători la debut am remarcat un procent de 51% cu activitate înaltă comparativ cu doar 23% în rândul fumătorilor la debut ($p=0,0117$, chi square= 6,3429). Putem astfel afirma că marii fumători au o boală mai activă.

Am analizat în continuare sindromul inflamator și numărul de articulații tumefiate, luând ca valori de referință valorile din criteriile de prognostic negativ ale Societății Române de Reumatologie, considerându-le mai potrivite pentru a urmări efectele pe care le au asupra evoluției artritei reumatoide.

La fumătorii vreodată sindromul biologic ($VSH>50\text{mm/h}$, $PCR>2,5\text{mg/dl}$) și $NAT>5$ sunt prezente în procente duble față de nefumători, valori suficiente ca să se realizeze corelații statistice ($p=0,0063$, $OR=2,2301$; $95\%CI=1,2547-3,9637$ pentru VSH, $p=0,0391$, $OR= 2,3676$; $95\%CI= 1,3051 - 4,2953$ pentru PCR și $p=0,0014$, $OR= 2,5484$; $95\%CI= 1,4369 - 4,5197$ pentru NAT) (Figura 40).

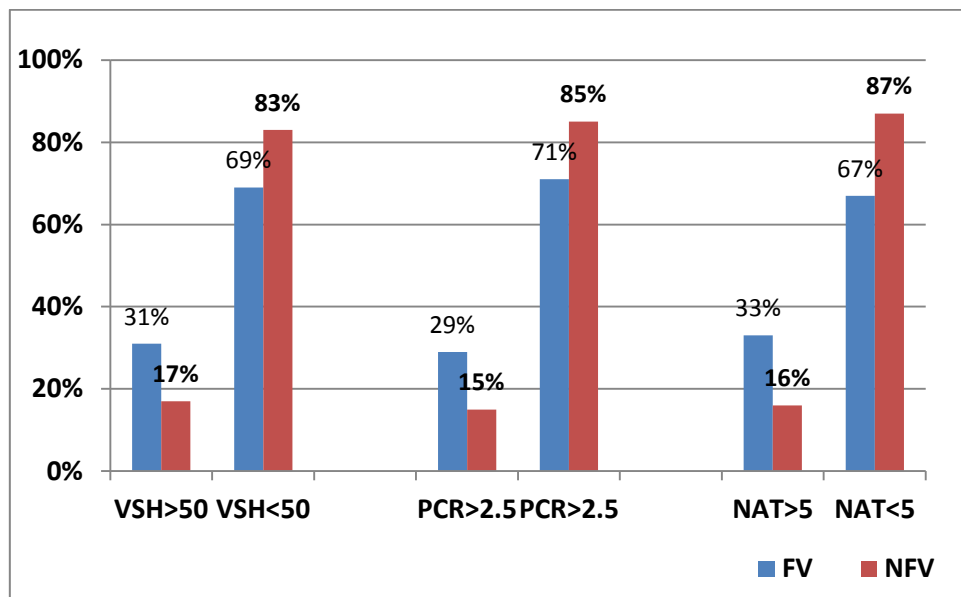


Figura 40. Corelații între indicatorii de activitate ai bolii și statutul de fumător vreodată la pacienții din lotul studiat

Fumătorii la debut au în procent mai mare $PCR>2,5\text{mg/dl}$ și $NAT>5$ decât nefumătorii la debut, procente suficient de mari să creeze o relație statistic semnificativă între cele 2 variabile ($p=0,0391$, $OR=1,9390$; $95\%CI=1,0337-3,6372$ pentru PCR și $p=0,0392$, $OR=1,8945$; $95\%CI=1,0321-3,4776$ pentru NAT). $VSH>50\text{mm/h}$ nu se corelează cu fumatul la debut (Figura 41).

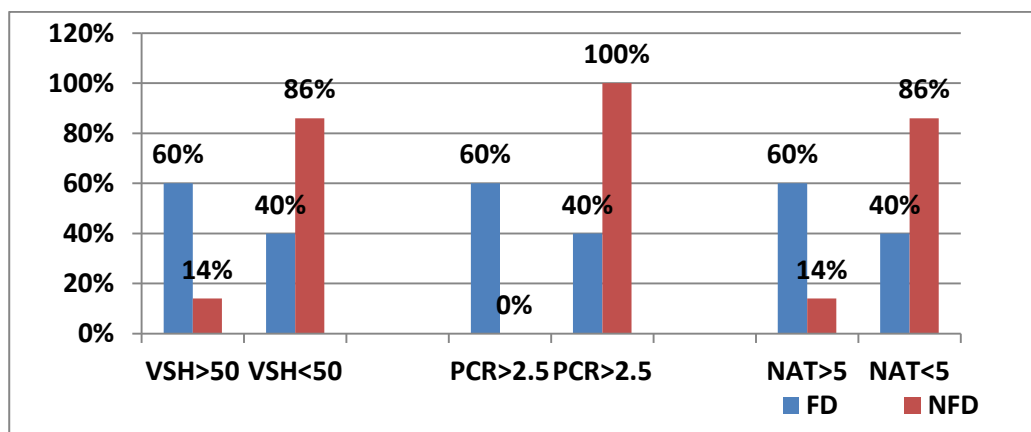


Figura 41. Corelații între indicatorii de activitate ai bolii și statutul de fumător vreodată la pacienții din lotul studiat

Creșterea valorilor VSH-ului peste 50mm/h s-a produs la 35% dintre fumătorii actuali (19% la nefumătorii la debut), iar 38% dintre ei au peste 5 articulații tumefiate (20% nefumătorii la debut). Realizând analiza statistică am obținut valori semnificative în ambele situații ($p=0,0453$, $OR=2,1927$; $95\%CI=1,0167-4,7290$ pentru VSH și $p=0,00184$, $OR=2,4886$; $95\%CI=1,1663-5,3100$ pentru NAT). Rasa caucaziană se asociază cu un număr mai mare de articulații tumefiate, cu un procent de 37% dintre fumătorii actuali care au peste 5 articulații inflamate la momentul examinării ($p=0,0449$, $OR=2,2906$; $95\%CI=1,0190-5,1489$). Etnicii tătari fumători actuali au valori crescute ale PCR, 50% având peste valoarea de 2,5mg/dl față de doar 5% din nefumătorii actuali tătari care depășesc această valoare ($p=0,0073$, $\chi^2 = 7,1902$).

În continuare am cercetat efectele cantității de tutun consumate asupra sindromului biologic de inflamație și asupra inflamației articulare. Marii fumători nu asociază un sindrom biologic de inflamație mai intens, în schimb ponderea articulațiilor tumefiate este mai mare. Asocierea este semnificativă statistic în subgrupele marilor fumători vreodată și la debut ($p=0,0356$, $\chi^2 = 4,4149$ la marii fumători vreodată și $p=0,0143$, $\chi^2 = 6,0009$ la marii fumători la debut).

Fumatul și tratamentul artritei reumatoide

În ceea ce privește tratamentul pacienților din lot am urmărit numărul de medicamente modificatoare de boală sintetice (Metotrexat, Sulfasalazină, Hidroxiclorochină, Leflunomidă) pe care le-au utilizat de-a lungul evoluției bolii. După cum se vede în Tabelul XXV nu există diferențe între pacienții fumători vreodată și cei nefumători. Procentele pacienților care au primit 1, 2, 3 sau 4 DMARDS în rândul fumătorilor și nefumătorilor sunt aproape identice: 20% și 23% au primit un singur DMARD, 17% și 19% au primit 2 DMARD, 30% și 24% au primit 3 DMARD, iar 33% și 34% au primit 4 DMARD.

Tabel XXV. Numărul de DMARD sintetic în funcție de statutul de fumător vreodată

		Număr de DMARD sintetic				Total
		1	2	3	4	
FUMATOR	1	19	16	29	32	96
VREODATA	2	43	36	46	64	189
Total		62	52	75	96	285

Urmărind același lucru la categoriile de fumători la debut și nefumători la debut am găsit o corelație semnificativă statistic între consumul de 3 medicamente modificatoare de boală și statutul de fumător la debut (Figura 42). Din rândul fumătorilor la debut 37% au avut nevoie de 3 DMARD, iar în rândul nefumătorilor la debut doar 23% ($p=0,0242$, $OR=1,9456$, $95\%CI$ 1,0908-3,4701).

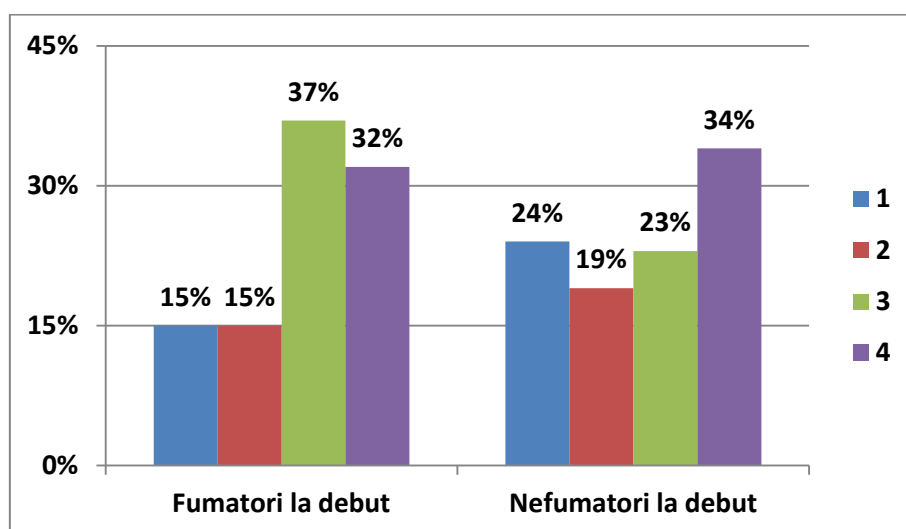


Figura 42. Numărul de DMARD sintetic în funcție de statutul de fumător la debut

Terapia biologică este administrată în momentul examinării la 78 dintre pacienți, adică 27% dintre ei. Ponderea terapiei biologice în rândul pacienților fumători este mai mare decât în rândul pacienților nefumători, totuși diferența nu este statistic semnificativă (Figura 43).

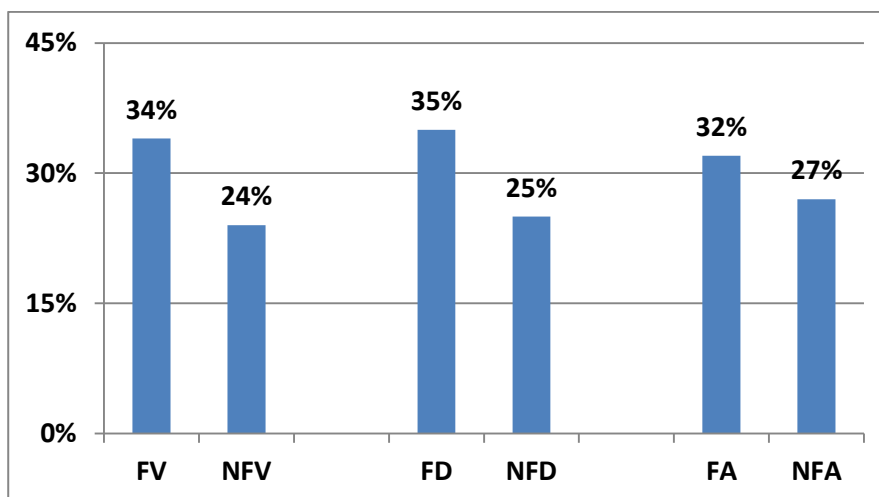


Figura 43. Pondere terapia biologică la pacienții din lot în funcție de statutul de fumător

În continuare am analizat felul în care obiceiurile legate de fumat modifică evoluția artritei reumatoide la pacienții aflați sub tratament cu terapie biologică. Nu am remarcat diferențe semnificative în ceea ce privește seropozitivitatea (factor reumatoid, Ac antiCCP), evoluția clinică (prezența anchilozelor, a eroziunilor, a manifestărilor extraarticulare). Diferențele între subloturile fumători/nefumători au început să apară în momentul în care am analizat indicatorii de activitate a artritei reumatoide (sindrom biologic de inflamatie, număr de articulații tumefiate). Acești indicatori sunt utilizați pentru a monitoriza răspunsul la tratament. Prezența lor în procente semnificativ mai mari la pacienții fumători este un argument al răspunsului nesatisfăcător la terapia biologică administrată.

Dintre reactivii de fază acută ai inflamației, PCR are valori peste 2,5mg/dl la 53% dintre pacienții fumători la debut care primesc terapie biologică și doar la 27% din pacienții nefumători la debut aflați sub aceeași terapie ($p=0,04938$, $\chi^2=3,8623$).

Creșterea VSH peste 50mm/h este mai frecventă la fumătorii la debut (53%) și la fumătorii actuali (29%) decât la nefumătorii la debut (26%) și la nefumătorii actuali (9%), obținându-se corelații semnificativ statistice între aceste variabile ($p=0,0369$, $\chi^2=3,8623$ pentru fumatul de debut și $p=0,04029$, $\chi^2=4,2057$ pentru fumatul actual) (Figura 46).

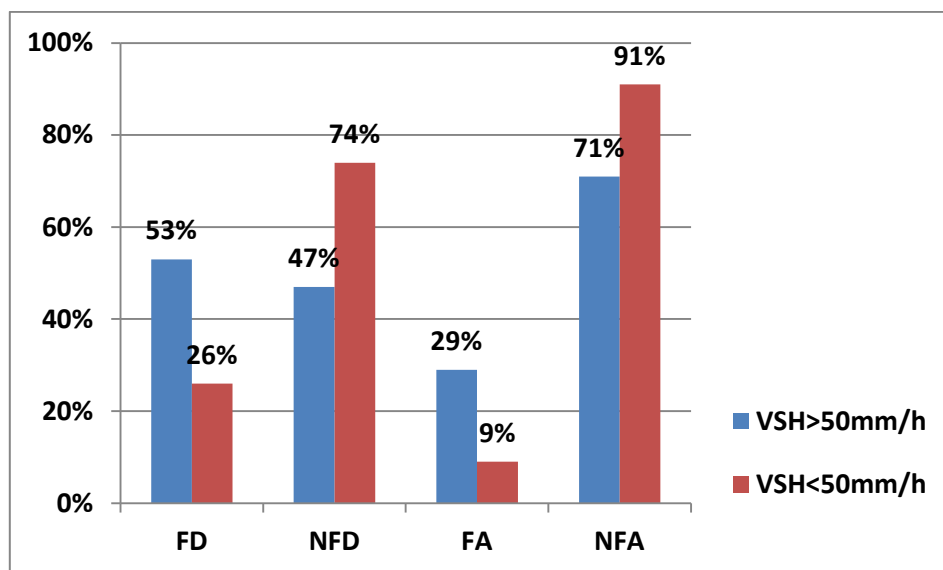


Figura 46. Corelații între statutul de fumător și creșterile VSH la pacienții din lot aflați în tratament cu terapie biologică

În rândul pacienților tratați cu terapie biologică, articulațiile tumefiate se corelează cu statutul de fumător vreodată, la debut, actual. Cea mai puternică corelație este în sublotul fumătorilor la debut unde 70% dintre pacienții fumători la debut cu terapie biologică au peste 5 articulații tumefiate comparativ cu 25% dintre nefumătorii la debut ($p=0,0016$, $\chi^2=9,9016$) (Figura 47).

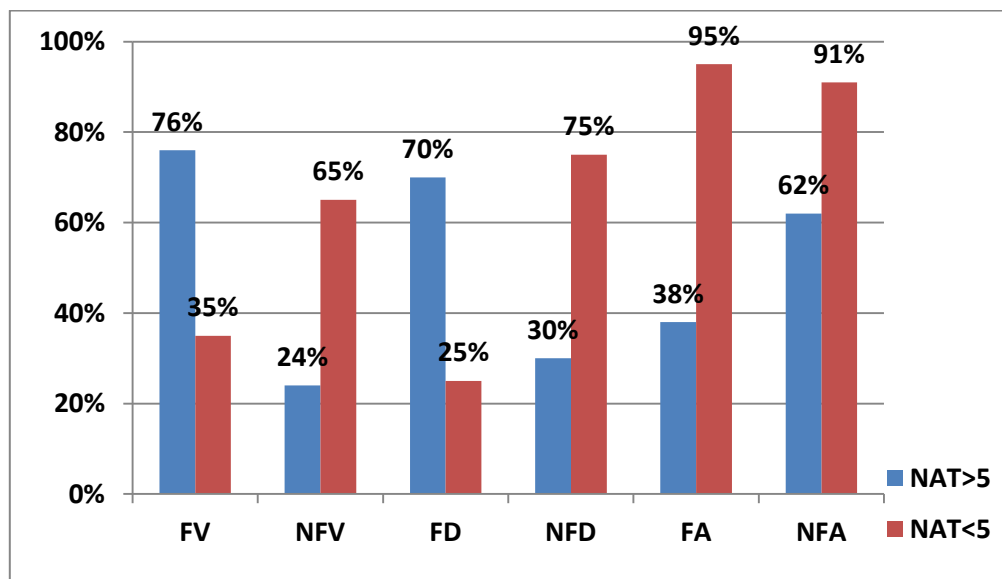


Figura 47. Corelații între statutul de fumător și numărul de articulații tumefiate la pacienții din lot aflați în tratament cu terapie biologică

Concluzii

1. Pacienții din lotul studiat se caracterizează printr-o vârstă medie de 62,02 ani, 2/3 încadrându-se în intervalul 55-75 ani, urmând tendința de îmbătrânire a populației, dar și tendința de creștere a vârstei de debut a artritei reumatoide. Sunt pacienți cu boală veche, formă constituită, majoritatea seropozitivi, toate acestea având implicații în evoluția bolii, pacienții având o afectare severă a funcționalității articulațiilor, o afectare extraarticulară mai frecventă și o boală cu activitate crescută.
2. Pacienții sunt tratați conform ghidurilor de tratament, majoritatea (75%) primind primul DMARD în primele 12 luni de la debutul simptomelor, iar prima alegere a fost Metotrexatul la 60% dintre pacienți.
3. Din totalul de 285 de pacienți din lotul studiat, 33,7% au fumat vreodată, 24,9% au fumat la debutul bolii, iar în prezent fumează 11,9%. Această prevalență este comparabilă cu prevalența fumatului în rândul pacienților din baza multinațională QUEST-RA, dar mult mai mică comparativ cu alte studii unde frecvența fumătorilor depășește 70%.
4. Prevalența fumatului a fost mai mare în rândul bărbaților (78%) decât în rândul femeilor (26%). Această diferență se regăsește în majoritatea populațiilor studiate, cu mențiunea că nu este atât de mare; la nivel național diferența dintre frecvența fumătorilor în rândul bărbaților și femeilor fiind de 30%.
5. Pacienții fumători sunt semnificativ mai tineri decât nefumătorii, rezultat diferit față de studiul multinațional QUEST-RA, unde fumătorii vreodată erau mai bătrâni decât nefumătorii, însă fără să existe vreo diferență în ceea ce privește repartiția pe grupe de vârstă între fumătorii bărbați sau femei, majoritatea fiind din grupa de vârstă 55-65 ani. Faptul că fumătorii sunt mai tineri decât nefumătorii se poate datora vârstei mai mici la debutul artritei reumatoide în lotul nostru, dar și accesului mai facil la produsele cu tutun în România, față de alte țări.
6. Numărul fumătorilor înrăiți este mai mare în rândul fumătorilor actuali (41%), acesta fiind poate și un motiv pentru care aceștia continuă să fumeze, dependența de nicotină fiind mai mare în rândul lor. În rândul populației din mediul urban la debutul bolii întâlnim cei mai mulți fumători înrăiți, media PA fiind de 26, cu limite între 2 și 90 PA.
7. S-a putut stabili o legătură liniară directă de intensitate slabă între vârsta la debutul artritei reumatoide și numărul de pachete/an fumate în acel moment, cantitatea de tutun consumată grăbind debutul simptomelor caracteristice artritei reumatoide.

8. Seropozitivitatea (atât pentru FR, cât și pentru Ac antiCCP) s-a corelat cu statutul de fumător la debut, în special la bărbații caucazieni. Prezența autoanticorpilor în serul pacienților fumători la debut ar putea fi explicată prin faptul că aceștia apar în ser înainte de apariția simptomelor de artrită reumatoidă, existând studii care consideră că fumatul este *triggerul* care declanșează producerea acestor autoanticorpi.
9. Rolul de *trigger* al fumatului în declanșarea proceselor autoimune ar putea explica faptul că vârsta la debutul artritei reumatoide a fost cu aproximativ 5 ani mai mică în rândul fumătorilor. La femeile fumătoare debutul a fost cu 8 ani mai devreme decât la femeile nefumătoare, posibil prin reducerea rolului protector al estrogenilor exercitat de fumat.
10. La analiza subloturilor, s-a remarcat o afectare articulară mai severă în rândul bărbaților fumători, în momentul examinării aceștia prezentând eroziuni și anchiloze articulare cu o pondere semnificativ mai mare. Neurmărind pacienții în evoluție nu am putut stabili momentul apariției modificărilor radiologice. Rolul protector al fumatului în evoluția altor boli inflamatorii explică de ce modificările radiologice nu au fost mai severe la marii fumători.
11. Fumătorii actuali prezintă manifestări extraarticulare cu o pondere semnificativ mai mică comparativ cu nefumătorii actuali (59% versus 70%; $p=0,0471$). Aceste date sunt susținute de numeroase studii observaționale realizate în populații diferite și care au avut drept obiectiv determinarea unor factori predictor pentru apariția manifestărilor extraarticulare.
12. Urmărind apariția nodulilor reumatoizi am găsit corelații statistice semnificative cu statutul de fumător actual și vreodată ($p=0,004$, respectiv $p=0,0018$), indiferent de sex și în special la caucazieni, această corelație fiind explicată probabil prin prezența factorului reumatoid și a Ac anti CCP în procent mare la fumători la debutul bolii.
13. Marii fumători din lotul studiat au avut boală înalt activă, DAS₂₈ în cazul lor având valori semnificativ mai mari decât la restul pacienților. Activitatea înaltă a bolii în rândul fumătorilor este susținută și de prezența sindromului biologic de inflamație și de numărul de articulații inflamate. Statutul de fumător vreodată și de fumător la debut influențează factorii de prognostic negativ ($VSH \geq 50 \text{ mm/h}$, $PCR \geq 2.5 \text{ mg/l}$, $NAT \geq 5$), existând corelații statistice semnificative între fumat și acești factori. Rezultatele noastre diferă de cele din studiile efectuate pe cohorte de pacienți din Europa datorită particularității lotului studiat.
14. Fumătorii la debutul artritei reumatoide au avut nevoie de mai multe DMARDs-uri sintetice de-a lungul evoluției bolii. Numărul pacienților fumători care urmau tratament cu DMARDs biologic în

momentul examinării era mai mare decât cel al pacienților nefumători, însă nesemnificativ statistic.

15. Pacienții fumători au răspuns mai slab la terapia cu TNF alfa comparativ cu nefumătorii. Acest răspuns nesatisfăcător se exprimă prin valori mai mari ai indicatorilor de activitatea a bolii (NAT, VSH, PCR) la pacienții fumători cărora li se administrează această terapie modificatoare de boală. De altfel, în urma a numeroase studii fumatul este considerat un factor predictiv al lipsei de răspuns la inhibitorii de TNF alfa.

Originalitatea tezei

Tematica cercetării „Influența fumatului asupra apariției și evoluției artritei reumatoide” este de actualitate și oportună în special datorită prevalenței crescute a artritei reumatoide, dar și datorită impactului pe care această boală îl are asupra calității vieții pacienților care dezvoltă modificări ireversibile încă din primii ani de la instalarea afecțiunii.

Prevenția artritei reumatoide este un deziderat de mare actualitate, în 2016 EULAR lansând ideea că ar exista unele simptome, pe care de altfel le-a și formulat sub forma unor criterii de clasificare, care ar ridica suspiciunea că a progresa spre artrită reumatoidă. Cunoașterea factorilor de mediu care determină apariția autoanticorpilor și care grăbesc apariția primelor simptome este foarte importantă pentru prevenția primară a artritei reumatoide.

Originalitatea tezei constă în faptul că realizează o premieră în cercetarea românească pentru artrita reumatoidă, și anume este primul studiu destinat exclusiv influenței fumatului asupra apariției și evoluției artritei reumatoide și care urmărește toate aspectele bolii, de la apariție la evoluția clinică, biologică și radiologică, analizând detaliat corelația cu statusul de fumător, obiceiurile legate de fumat ale pacienților, influența fumatului asupra titrului de anticorpi caracteristici pentru artrita reumatoidă, corelațiile fumatului cu sindromul biologic de inflamație, răspunsul la tratament diferențiat pe etnii și cantitatea de tutun consumată, într-un mod comprehensiv, extensiv care evaluează beneficiul unei abordări complexe etiopatogenice și clinice.

Pe plan internațional, studiul este valoros deoarece abordează această temă pentru o populație cu caracteristici particulare. Acestui lucru i se adaugă și faptul că la începutul cercetării, asocierea dintre fumat și artrita reumatoidă era un subiect de actualitate, continuând să fie și în prezent, publicându-se anual noi studii, cu noi rezultate pertinente.

Cercetarea prezentată în această teză aduce date importante, din viața reală a pacienților cu artrită reumatoidă din județul Constanța, putând deschide noi perspective asupra diagnosticului, monitorizării și tratamentului artritei reumatoide. Tot odată, evidențierea clară a rolului nociv pe care îl are fumatul ar trebui să determine medicii reumatologi, în colaborare cu medicii pneumologi să creeze programe de prevenție primară și secundară care ar ajuta fumătorii diagnosticați sau nu cu artrită reumatoidă să renunțe mult mai ușor la acest obicei dăunător.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Spector TD. Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16:513.
2. Gabriel S. Epidemiology of rheumatic diseases. In: Ruddy L, Harris E, Sledge C. (eds.) *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 6 ed. Philadelphia, Pennsylvania: W. B. Saunders Company; 2001; 321-333.
3. Gerlag DM, Norris JM, Tak D. To prevention of autoantibody-positive RA: from lifestyle modification to preventive treatment. *J Rheumatology*. 2015; 55(4): 607-614.
4. Van Steenberghe WH, Aletaha D, Brouwer E, Beart-Van De Voorde LJ, Codreanu C, et al. EULAR definition of suspicious arthralgia for progression to RA. *Ann Rheum Dis*. 2016; 0:1–6.
5. Liao KP, Karlson EW, Alfredsson L. Environmental influences on risk of RA. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 21:279-283.