

Biomarcadores asociados a la artritis reumatoide y su relación con el tromboembolismo venoso.

Biomarkers associated with rheumatoid arthritis and their relationship with venous thromboembolism.

Juan-Pablo Velásquez-Cano^{1,a}

1. Estudiante de Medicina.

a. Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Juan Pablo Velásquez Cano

ORCID ID <https://orcid.org/0009-0005-1509-1202>

Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

E-mail: juanp.velasquezc@upb.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

El autor del artículo hace constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 22 de junio de 2023.

ACEPTADO: 22 de julio de 2023.

RESUMEN

Introducción: La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune crónica que se caracteriza principalmente por daño progresivo a nivel articular y manifestaciones extraarticulares. **Objetivo:** Analizar la importancia de los biomarcadores correspondientes para la artritis reumatoidea y como estos conllevan al diagnóstico de tromboembolismo venoso. **Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda avanzada en PubMed, Embase (Elsevier), Google Scholar y Scopus, y se obtuvieron 69 artículos. **Resultados:** se identificaron los diferentes biomarcadores y se describieron aquellos que permiten analizar cómo la artritis reumatoide conlleva a las personas que padecen la enfermedad a presentar un tromboembolismo venoso, tales como dímero D, proteína C reactiva, lncRNAs y ACPAS. **Conclusión:** La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune que puede conllevar a las personas a padecer tromboembolismo venoso, lo cual es posible confirmarlo mediante los biomarcadores descritos.

Palabras clave: Artritis reumatoide, tromboembolismo venoso, dímero D, proteína C-reativa.

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid arthritis is a chronic autoimmune disease primarily characterized by progressive joint damage and extra-articular manifestations. **Objective:** To analyze the importance of corresponding biomarkers for rheumatoid arthritis and how they contribute to the diagnosis of venous thromboembolism. **Materials and methods:** An advanced search was conducted in PubMed, Embase (Elsevier), Google Scholar, and Scopus, yielding 69 articles. **Results:** Different biomarkers were identified, and those allowing the analysis of how rheumatoid arthritis leads individuals with the disease to develop venous thromboembolism were described, such as D-dimer, C-reactive protein, lncRNAs, and ACPAs. **Conclusion:** Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease that may lead individuals to develop venous thromboembolism, which can be confirmed through the described biomarkers.

Key words: Rheumatoid arthritis, venous thromboembolism, D-dimer, C-reactive protein.

Velásquez-Cano JP. Biomarcadores asociados a la artritis reumatoide y su relación con el tromboembolismo venoso. *Salutem Scientia Spiritus* 2023; 9(3):80-84.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica autoinmune que se caracteriza, principalmente, por el daño progresivo a nivel articular y ciertas manifestaciones extraarticulares que pueden conllevar al paciente a una incapacidad de forma permanente.¹ Esta patología es una de las más prevalentes dentro de las enfermedades musculoesqueléticas inflamatorias, encontrándose en un rango de 0,5 a un caso por cada 100 personas a nivel mundial.² En Latinoamérica la AR ha demostrado ser una enfermedad que se encuentra presente en varias poblaciones, en México la incidencia es de 0,30 casos por cada 100 personas, mientras que en Argentina y Brasil se presenta una incidencia de 0,16 casos por cada 100 personas.³ En Colombia se han reportado casos de AR en donde la incidencia estandarizada por edad fue de 0,24 casos por 100 personas.⁴

Pacientes con AR han presentado casos de tromboembolismo venoso (TEV), esta última es considerada como una enfermedad multifactorial a la que pertenecen patologías tales como la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP).⁵ Los factores de riesgo para esta enfermedad pueden ser persistentes y transitorios, así pues, los procesos proinflamatorios de la AR inducen un estado de hipercoagulación debido al aumento de factores procoagulantes y una disminución de la activación de los sistemas fibrinolíticos y anticoagulantes, lo que conduce a presentar ciertas manifestaciones clínicas evidentes por el desequilibrio entre los sistemas inmunológicos y homeostático, lo que provoca un estado altamente protrombótico.⁶

En los últimos años, estas dos patologías se han convertido en tema de interés científico en el área de la salud, en donde se ha estipulado que pacientes con desordenes autoinmunes, en este caso la AR, tienen una alta posibilidad de sufrir de TEV en comparación con una persona que no tiene comorbilidades. Esto se debe principalmente a la relación que existe entre el estado de inflamación y la coagulación con el daño endotelial y la liberación de citoquinas proinflamatorias.⁵

FISIOPATOLOGÍA

Los pacientes con AR sufren eventos cardiovasculares que se encuentran en una relación de 1,5 dos veces más que la población general, razón por la que los eventos cardiovasculares son considerados como la principal causa de muerte en pacientes que sufren de AR. Esto ocurre por la disfunción endotelial que acompaña el curso de la enfermedad, la cual se relaciona con el deterioro de la función de las células progenitoras endoteliales.⁷ Ante esta situación, los pacientes con AR son más propensos a la formación de coágulos. Dentro del proceso de degradación, se produce el dímero-D, que actúa como un marcador del proceso de fibrinólisis y la renovación de la fibrina. Por lo tanto, este

dímero-D revela anomalías en la hemostasia, convirtiéndose en un indicador crucial para la trombosis intravascular.⁸ Por otro lado, las plaquetas desempeñan un papel fundamental en el proceso de coagulación, ya que se adhieren a la subunidad del dímero-D.⁹ De manera similar, la formación del coágulo requiere que las subunidades de dímero-D se unan entre dos plaquetas, por lo que al concluir el proceso de regulación homeostática, estos dos componentes quedan separados.¹⁰ Así, tanto el sistema inmunitario como el de coagulación están estrechamente interconectados. En primer lugar, se ha descrito que las citoquinas proinflamatorias desempeñan un papel crucial en la activación de la cascada de coagulación, lo que conlleva a la disminución de los agentes anticoagulantes fisiológicos que son fundamentales en este proceso. En segundo lugar, la interleucina 6 (IL-6), responsable de la hiperreactividad plaquetaria y la trombocitosis, se activa a partir de la activación de los linfocitos T, los cuales están involucrados en la tromboinflamación inducida por la angiotensina II (AII).¹¹ De igual manera, el factor tisular es otro elemento que contribuye a la producción de citoquinas proinflamatorias. Estas citoquinas son activadas a través de receptores de proteasa presentes en células mononucleares, células endoteliales, plaquetas y otros componentes de la sangre. Por otro lado, el dímero-D también se considera un desencadenante de componentes inflamatorios, ya que estimula la activación de los monocitos. Como resultado, se ha observado un aumento de este componente en el líquido sinovial de pacientes con AR.¹¹

Los pacientes que padecen AR enfrentan un mayor riesgo de desarrollar TEV. Ambas condiciones comparten factores de riesgo demográficos comunes, como la edad avanzada, la obesidad, el tabaquismo y otras comorbilidades. Además, los pacientes con AR han experimentado episodios de TEV, los cuales pueden ser desencadenados por eventos como fracturas, hospitalizaciones y reemplazos articulares, que son comunes en muchos pacientes con AR. Estos eventos son una de las razones por las cuales los pacientes con esta enfermedad reumatoide tienen un riesgo elevado de formación de coágulos. No obstante, el proceso inflamatorio asociado con la AR constituye la causa principal que aumenta la propensión del paciente a sufrir lesiones y, por consiguiente, a una mayor hipercoagulabilidad.¹² Sin embargo, la razón por la cual la AR afecta con mayor frecuencia al género femenino que al masculino se debe a una combinación de diversos factores. Entre estos factores se incluyen la influencia hormonal, la activación selectiva del sistema inmunológico, las modificaciones epigenéticas y la composición de la microbiota intestinal.¹³

BIOMARCADORES

Un biomarcador es definido como una característica que evalúa y mide objetivamente uno o unos procesos biológicos normales. De igual forma, el mismo marcador también puede determinar procesos patológicos en la medida que brinda información sobre

una respuesta farmacológica a través de una intervención terapéutica.¹³ Por lo tanto, a fin de analizar los biomarcadores, es esencial comprender aquellos que están asociados con la TEV, así como los que guardan relación con la inflamación, como el dímero-D y la proteína C reactiva.⁵ En lo que respecta a la PCR, esta forma parte de la familia de proteínas de pentraxina y se utiliza en la práctica clínica como un marcador significativo de infección e inflamación.¹⁴ Los pacientes que han sido diagnosticados con la AR han presentado altos nivel de dímero-D y la proteína C reactiva. Además, los marcadores para dicha patología se encuentran asociados con el riesgo de presentar un tromboembolismo venoso.⁵

Otros factores para la detección de AR son: *Long non-coding RNAa* (lncRNAs) y *Anti-Citrullinated Protein Antibodies* (ACPAS).¹⁵ Dentro de estas dos patologías también se deben considerar los que determinan los niveles de plaquetas y su respectiva activación, la cascada de la coagulación, la biología vascular y los que afectan las vías JAK5 (Tabla 1).

ASPECTOS GENÉTICOS

Es importante conocer la predisposición genética que posee la AR. Se han identificado una gran cantidad de loci en diferentes individuos que se encuentran en riesgo de desarrollar la enfermedad, tal y como es el caso del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (HLA II), que ubicado en el cromosoma 6, alberga el efecto de riesgo más fuerte para enfermedades autoinmunes, incluida la AR.²¹

El HLA-II es una de las variables genéticas más estudiadas con relación a la AR, en donde el HLA-DRB1 es el que tiene más impacto dentro de la patogenia molecular de la enfermedad, por lo que a partir de HLA-DRB1 se explica la teoría del epítipo compartido. El epítipo compartido HLA es el responsable del 11% de la heredabilidad genética para la AR, en donde los alelos HLA han sido asociados a la presencia de ACPAS. Por otra parte, la expresión de SE en la AR posee una mayor afinidad por los péptidos citrulinados y permite la presentación de autorreactivos a células T.²² De igual manera, AR es considerada como una enfermedad heterogénea en la que se combinan factores de riesgo genético y de autoanticuerpos, por lo que se clasifica en AR ACPA positiva y negativa. Así, la presencia de factores reumatoideos, ACPAS y altos niveles de PCR, indican estadios tempranos de la enfermedad. No obstante, los alelos del epítipo compartido, encontrados en el HLA-II, dan lugar al desarrollo de AR ACPA positiva.²¹ Este componente también es considerado como un factor susceptible para la presencia de anticuerpos contra proteínas o péptidos citrulinados (Anti-CCP).²³

En la relación a la evolución de AR participan diferentes componentes celulares. Los fibroblastos son un grupo de células cuya función se basa en mantener la funcionalidad tisular. Participan en

Tabla 1. Biomarcadores utilizados para diagnóstico de AR.^{5,11,15-20}

Biomarcadores	Función y relación con la enfermedad
Dímero-D	<ul style="list-style-type: none"> Usado principalmente para el manejo de TEV, que también puede ser aplicado para determinar su diagnóstico. Estos niveles aumentan con la edad, y en especial con pacientes que sufren de enfermedades inflamatorias como la AR. Se relaciona con DAS-28, CRP, SJC, TJC, CRP, y ESR, donde estos marcadores de coagulación plasmática permiten identificar si una AR es alta o baja actividad.
Proteína C reactiva	<ul style="list-style-type: none"> La unión con los receptores gamma Fc de inmunoglobulina (FCYR), lo que promueve la producción de citoquinas proinflamatorias Existe una relación entre los niveles de PCR en suero y muestras de líquido sinovial de articulaciones, donde se han encontrado altos niveles de IL-6.
lncRNAs	<ul style="list-style-type: none"> Los trastornos de lncRNA conducen a un diagnóstico clínico y son considerados dentro de las opciones de tratamiento La sobreexpresión de lncRNA GAS5 activa a la vía de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) que regula la expresión negativa de IL-6 La expresión de lncRNA NEAT1 aumenta la expresión del linfocito TCD4, por lo que permite el progreso de la AR.
ACPAS	<ul style="list-style-type: none"> La citrulinación es una reacción enzimática mediada por PAD que convierte la arginina en citrulina La glicosilación del fragmento Fc es una característica que posee este marcador Tienen una especificidad superior a comparación con otros factores reumatoideos, donde se puede detectar aproximadamente dos tercios de los pacientes con AR.

periodos de inflamación, reclutamiento de leucocitos, angiogénesis y regulación de la inflamación.²⁴ En la AR, se han identificado anomalías en los patrones de expresión de los fibroblastos, específicamente de los fibroblastos sinoviales (sinoviocitos tipo

B), al igual que los macrófagos sinoviales (sinoviocitos tipo A).¹ Asimismo, se han estudiado diferentes loci que tienen participación en la AR, entre los que se encuentra la proteína 3 inducida por TNF-alfa (TNFAIP3), la cual codifica para el A20 proteína, un regulador negativo del factor nuclear kappa B (NF-kB), por lo que la deficiencia de este gen se ha visto implicada dentro de la etiopatogenia.²⁵

Se han identificado también modificaciones epigenéticas como la metilación del DNA, las modificaciones de histonas y en la expresión de microARN. Estos últimos introducen cambios dentro del genoma humano sin alterar de forma significativa la secuencia de nucleótidos, sin embargo, se encuentran involucrados en la expresión de la AR, participando en procesos como la expresión génica y la diferenciación y función celular, fundamentalmente de linfocitos T y B.²²

FACTORES DE RIESGO

El desarrollo de la AR se atribuye a una interacción compleja de diversos factores, que incluyen componentes genéticos y ambientales. Esta interacción conduce a una disfunción del sistema inmunológico, desencadenando la producción de anticuerpos. Estas respuestas inmunológicas tienen su origen en áreas fuera de las articulaciones, como la mucosa oral, el intestino y los pulmones. Además, se ha observado que los anticuerpos relacionados con la enfermedad, como el factor reumatoide (FR), los anticuerpos antipeptido citrulinado cíclico (ACPA) y los anticuerpos anticarbamilados (anti-carp), están presentes en el plasma antes del desarrollo clínico de la enfermedad.²²

Por lo tanto, los riesgos específicos asociados a esta enfermedad incluyen, en primer lugar, la exposición crónica a la inflamación, que conlleva al daño articular y puede resultar en una discapacidad temprana. En segundo lugar, factores como el tabaquismo, la deficiencia de vitamina D y calcio, el hipogonadismo, así como la exposición crónica a glucocorticoides, que ejercen un impacto negativo en la salud ósea, aumentan la probabilidad de que las personas con AR sufran fracturas y vean afectada su calidad de vida.²⁶

En los últimos años, los hábitos dietéticos han sido considerados como un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. Se ha observado que los nutrientes desempeñan un papel en la modulación de estados inflamatorios en los seres humanos. En este contexto, se ha señalado que los carbohidratos y las grasas son los principales responsables de inducir dicho estado inflamatorio.²⁷ Esto guarda una relación directa con la AR, ya que se ha observado que un consumo elevado de carnes rojas y una ingesta elevada de proteínas se asocian con un mayor riesgo de poliartritis inflamatoria. Este vínculo se atribuye principalmente al contenido de grasas y nitritos presentes en la carne, los cuales

pueden inducir estados inflamatorios. Además, el hierro contenido en estos alimentos también puede tener un impacto negativo en la membrana sinovial.²⁷

FACTORES AMBIENTALES

Se ha observado que el humo del cigarrillo es el principal factor ambiental relacionado con un mayor riesgo de desarrollar AR. Esto se debe a la producción de factor reumatoideo y ACPAS, que son anticuerpos asociados con la destrucción ósea sistemática en las primeras etapas de la enfermedad.²⁵ Por consiguiente, el uso de cigarrillo se encuentra asociado específicamente con AR seropositiva, lo que quiere decir que es positivo para factor reumatoideo y ACPAS, por lo que esta enfermedad se exacerba desde la mucosa respiratoria inflamada en individuos que poseen una predisposición genética, en donde los anticuerpos se producen antes del diagnóstico diferencial de la AR.²⁸

Varios estudios han identificado el papel que poseen algunos agentes contaminantes en el desarrollo de AR.²⁹ Se ha demostrado que los componentes celulares de las vías respiratorias se encuentran expuestos a antígenos que generan la activación del sistema inmune adaptativo.²⁵ El monóxido de carbono (CO), óxido nítrico (NO), dióxido nítrico (NO₂) y óxidos de nitrógeno (NO_x), al ser inhalados, inducen la activación de las células del tejido linfático, reconocido como BALT (tejido linfático asociado a bronquios). Este tejido se ha visto relacionado con aumento de la citrulinación de proteínas, las cuales son responsables de desencadenar la AR.²⁹

CONCLUSIÓN

La AR es una enfermedad autoinmune que aumenta el riesgo de TEV en las personas. Este riesgo se puede confirmar mediante los biomarcadores mencionados anteriormente: el dímero-D, la proteína C reactiva, los lncRNAs y los ACPAS. Cada uno de estos biomarcadores permite identificar cómo se manifiesta el TEV en las enfermedades reumatoideas, lo que a su vez afecta la calidad de vida de las personas.

REFERENCIAS

1. Zhao T, Wei Y, Zhu Y, Xie Z, Hai Q, Li Z, Qin D. Gut microbiota and rheumatoid arthritis: From pathogenesis to novel therapeutic opportunities. *Front Immunol.* 2022; 8(13):1007165. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1007165
2. Abdelhafiz D, Baker T, Glasgow DA, Abdelhafiz A. Biomarkers for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis - a systematic review. *Postgrad Med.* 2023;135(3):214-23. DOI: 10.1080/00325481.2022.2052626
3. Papadimitropoulos E, Brnabic A, Vorstenbosch E, Leonardi F, Moyano S, Gomez D. The burden of illness of rheumatoid arthritis in Latin America-A systematic literature review. *Int J Rheum Dis.*

Biomarcadores de artritis reumatoide y su relación con tromboembolismo venoso

- 2022; 25(4):405-21. DOI: 10.1111/1756-185X.14295
- Castillo-Cañón JC, Trujillo-Cáceres SJ, Bautista-Molano W, Valbuena-García AM, Fernández-Ávila DG, Acuña-Merchán L. Rheumatoid arthritis in Colombia: a clinical profile and prevalence from a national registry. *Clin Rheumatol.* 2021; 40(9):3565-73. DOI: 10.1007/s10067-021-05710-x
 - Weitz JI, Szekanez Z, Charles-Schoeman C, Vranic I, Sahin B, Paciga SA, Wang Z, Hyde C, Martin DA. Biomarkers to predict risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib or tumour necrosis factor inhibitors. *RMD Open.* 2022; 8(2):e002571. DOI: 10.1136/rmdopen-2022-002571
 - Conforti A, Berardicurti O, Pavlych V, Di Cola I, Cipriani P, Ruscitti P. Incidence of venous thromboembolism in rheumatoid arthritis, results from a “real-life” cohort and an appraisal of available literature. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100(33):e26953. DOI: 10.1097/MD.00000000000026953
 - Blum A, Adawi M. Rheumatoid arthritis (RA) and cardiovascular disease. *Autoimmun Rev.* 2019; 18(7):679-90. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.05.005
 - Johnson ED, Schell JC, Rodgers GM. The D-dimer assay. *Am J Hematol.* 2019; 94(7):833-39. DOI: 10.1002/ajh.25482
 - Custodio-Chablé SJ, Lezama RA, Reyes-Maldonado E. Platelet activation as a trigger factor for inflammation and atherosclerosis. *Cir Cir.* 2020; 88(2):233-43. DOI: 10.24875/CIRU.19000725
 - Bounds EJ, Kok SJ. D Dimer. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
 - Xue L, Tao L, Li X, Wang Y, Wang B, Zhang Y, Gao N, et al. Plasma fibrinogen, D-dimer, and fibrin degradation product as biomarkers of rheumatoid arthritis. *Sci Rep.* 2021; 11(1):16903. DOI: 10.1038/s41598-021-96349-w
 - Omair MA, Alkheib SA, Ezzat SE, Boudal AM, Bedaiwi MK, Almaghlouth I. Venous Thromboembolism in Rheumatoid Arthritis: The Added Effect of Disease Activity to Traditional Risk Factors. *Open Access Rheumatol.* 2022; 14:231-42. DOI: 10.2147/OARRR.S284757
 - Kolarz B, Podgorska D, Podgorski R. Insights of rheumatoid arthritis biomarkers. *Biomarkers.* 2021; 26(3):185-195. DOI: 10.1080/1354750X.2020.1794043
 - Zhang L, Li W, Gong M, Zhang Z, Xue X, Mao J, Zhang H, Li S, Liu X, Wu F, Shi J, Fu G. C-reactive protein inhibits C3a/C3aR-dependent podocyte autophagy in favor of diabetic kidney disease. *FASEB J.* 2022; 36(6):e22332. DOI: 10.1096/fj.202200198R
 - Wu CY, Yang HY, Luo SF, Lai JH. From Rheumatoid Factor to Anti-Citrullinated Protein Antibodies and Anti-Carbamylated Protein Antibodies for Diagnosis and Prognosis Prediction in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(2):686. DOI: 10.3390/ijms22020686
 - Favresse J, Lippi G, Roy PM, Chatelain B, Jacqmin H, Ten Cate H, Mullier F. D-dimer: Preanalytical, analytical, postanalytical variables, and clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018; 55(8):548-77. DOI: 10.1080/10408363.2018.1529734
 - Pope JE, Choy EH. C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities. *Semin Arthritis Rheum.* 2021; 51(1):219-29. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.11.005
 - Dong X, Zheng Z, Lin P, Fu X, Li F, Jiang J, Zhu P. ACPAs promote IL-1 β production in rheumatoid arthritis by activating the NLRP3 inflammasome. *Cell Mol Immunol.* 2020; 17(3):261-271. DOI: 10.1038/s41423-019-0201-9
 - Ciesielski O, Biesiekierska M, Panthu B, Soszyński M, Pirola L, Balcerzyk A. Citrullination in the pathology of inflammatory and autoimmune disorders: recent advances and future perspectives. *Cell Mol Life Sci.* 2022; 79(2):94. DOI: 10.1007/s00018-022-04126-3
 - Greenblatt HK, Kim HA, Bettner LF, Deane KD. Preclinical rheumatoid arthritis and rheumatoid arthritis prevention. *Curr Opin Rheumatol.* 2020; 32(3):289-296. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000708
 - Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2020; 110:102400. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.102400
 - Petrovská N, Prajzlerová K, Vencovský J, Šenolt L, Filková M. The pre-clinical phase of rheumatoid arthritis: From risk factors to prevention of arthritis. *Autoimmun Rev.* 2021; 20(5):102797. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102797
 - García de Veas Silva JL, González Rodríguez C, Hernández Cruz B. Association of the Shared Epitope, Smoking and the Interaction Between the Two With the Presence of Autoantibodies (Anti-CCP and RF) in Patients With Rheumatoid Arthritis in a Hospital in Seville, Spain. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2019; 15(5):289-95. DOI: 10.1016/j.reuma.2017.08.013
 - Wei K, Nguyen HN, Brenner MB. Fibroblast pathology in inflammatory diseases. *J Clin Invest.* 2021; 131(20): e149538. DOI: 10.1172/JCI149538
 - Giannini D, Antonucci M, Petrelli F, Bilia S, Alunno A, Puxeddu I. One year in review 2020: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2020; 38(3):387-97. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/3uj1ng
 - Baker R, Narla R, Baker JF, Wysham KD. Risk factors for osteoporosis and fractures in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2022; 36(3):101773. DOI: 10.1016/j.berh.2022.101773
 - Gioia C, Lucchino B, Tarsitano MG, Iannuccelli C, Di Franco M. Dietary Habits and Nutrition in Rheumatoid Arthritis: Can Diet Influence Disease Development and Clinical Manifestations? *Nutrients.* 2020; 12(5):1456. DOI: 10.3390/nu12051456
 - Prisco LC, Martin LW, Sparks JA. Inhalants other than personal cigarette smoking and risk for developing rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2020; 32(3):279-88. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000705
 - Adami G, Viapiana O, Rossini M, Orsolini G, Bertoldo E, Giollo A, Gatti D, Fassio A. Association between environmental air pollution and rheumatoid arthritis flares. *Rheumatology (Oxford).* 2021; 60(10):4591-97. DOI: 10.1093/rheumatology/keab049