



Revisión

Tabaco y otros factores ambientales en la artritis reumatoide

Virginia Ruiz-Esquide* y Raimon Sanmartí

Unidad de Artritis, Servicio de Reumatología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de diciembre de 2011

Aceptado el 29 de febrero de 2012

On-line el 17 de mayo de 2012

Palabras clave:

Tabaco

Artritis reumatoide

Factores de riesgo ambientales

R E S U M E N

Existen distintos factores ambientales implicados en la patogenia de la artritis reumatoide, aunque es el tabaco el factor más ampliamente estudiado y reconocido. El tabaquismo está asociado a un incremento del riesgo de artritis reumatoide seropositiva (FR y/o ACPA). Además estudios recientes ponen de manifiesto que el consumo de tabaco puede influir en la expresión clínica de la enfermedad, determinar un curso evolutivo más grave y una mayor destrucción articular, aunque no todos los estudios son concordantes. Datos recientes sugieren que la respuesta al tratamiento antirreumático sería peor en los enfermos fumadores. En el presente artículo se revisan los distintos factores ambientales que han sido implicados en la AR, con especial énfasis en el tabaquismo.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Tobacco and other environmental risk factors in rheumatoid arthritis

A B S T R A C T

Many environmental factors have been associated with an increased risk of developing Rheumatoid Arthritis (RA), but so far smoking is the only environmental risk factor that has been extensively studied and widely accepted. Smoking is associated with an increased risk of developing seropositive RA (RF and/or ACPA). Recent studies show that tobacco smoking can influence disease phenotype, with the development of more aggressive disease and greater joint damage; but other studies show contradictory results. Recent data suggests that response to antirheumatic therapy in RA is worse in smokers. In this article we review different environmental factors that have been associated with an increased risk of developing RA, with a special interest in tobacco smoking.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Tobacco

Rheumatoid arthritis

Environmental risk factors

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es la artropatía inflamatoria crónica más frecuente, afecta aproximadamente el 0,5%-1% de la población general y causa una progresiva destrucción articular, discapacidad y disminución de la expectativa de vida. La etiología de la AR es desconocida y su patogenia solo parcialmente conocida al día de hoy. En los últimos años se han estudiado e identificado múltiples factores de riesgo para su desarrollo. Sabemos que intervienen factores genéticos y ambientales y que la interacción de ambos puede ser determinante en el desarrollo de la enfermedad. Entre los factores ambientales el tabaco ha sido ampliamente estudiado y actualmente se lo reconoce como un importante factor de riesgo de AR¹.

Artritis reumatoide y factores de riesgo genéticos

Desde hace más de 30 años que se sabe que existe un factor de susceptibilidad genética en la AR² que contribuye en un 50-60% al desarrollo de la enfermedad³. En varios estudios se ha observado la presencia de una concordancia de la enfermedad en familiares de primer grado de entre 2 y 4% y en gemelos monozigotos de entre el 12 y 15%^{3,4}. Así, aquellas personas con un familiar de primer grado con AR pueden tener de 2 a 10 veces más riesgo de desarrollar la enfermedad que la población general⁵. Inicialmente se comprobó una asociación de la AR con el HLA-DQB1*04 y algunos de sus alelos (*0401, *0404, *0405 o *0408) y posteriormente con otros alelos HLA-DQB1 como *0101, *0102 o *010. Hoy en día se sabe que todos estos alelos codifican para una misma secuencia de aminoácidos de la tercera región hipervariable de la cadena beta de la molécula HLA, una región que es fundamental en el proceso de reconocimiento antigénico y conocida como epítipo reumatoide (ER) o epítipo compartido (EC). La presencia de estos alelos no solo incrementa el riesgo de padecer AR, especialmente seropositiva (Factor

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vruizesquide@yahoo.com (V. Ruiz-Esquide).

reumatoide (FR) y/o anticuerpos frente a proteínas/péptidos citrulinados (ACPA) positivos) sino que en numerosos estudios su presencia se ha asociado con interacciones con factores medioambientales como el tabaco⁶⁻¹⁰, así como también a un peor pronóstico, con un mayor grado de destrucción articular y presencia de manifestaciones extra-articulares¹¹⁻¹³. Este peor pronóstico es especialmente evidente cuando el ER se incluye dentro de los alelos HLA-DRB1*04, especialmente con el alelo *0401. Pero el HLA-DRB1 explica aproximadamente un tercio del componente genético de la AR^{14,15}, por lo que ha sido y es intensa la búsqueda de otros genes no-HLA asociados a la AR. En estudios de asociación de genes candidato se han identificado muchos otros polimorfismos genéticos que también contribuyen al desarrollo de la AR aunque en menor medida que el ER. Entre ellos destaca como segundo mayor gen de susceptibilidad para el desarrollo de AR el PTPN22 (variante funcional de la proteína intracelular de la tirosina fosfatasa N22), que duplica el riesgo de AR seropositiva en heterocigotas y lo cuadruplica en homocigotas^{16,17}. Otros genes de susceptibilidad de AR en poblaciones de ascendencia europea son el STAT4^{18,19}, un factor de transcripción clave en la regulación de la respuesta inmune que interviene en la señalización de vías que promueven la diferenciación de linfocitos T CD4 a Th1 y Th17, los cuales están involucrados en la patogenia de la AR y el TRAF1/C5^{20,21}. La reciente disponibilidad de estudios de genoma completo (GWASs) ha permitido conocer numerosos locus de susceptibilidad para AR, más de 20, cuya contribución a la variación genética, en conjunto sería aproximadamente del 5%²⁰.

Artritis reumatoide y factores de riesgo no genéticos

Como hemos dicho, los factores genéticos justifican aproximadamente el 50% del riesgo de AR, dejando el resto a otros factores. Se han estudiado diversos factores ambientales, aunque la evidencia científica sobre su exacta implicación no es concluyente en muchos casos. A continuación revisaremos de forma sucinta los factores ambientales más destacados.

Hormonal. La mayor prevalencia de AR en mujeres, especialmente durante los años fértiles y la frecuente mejoría de la enfermedad durante el embarazo²² obligan a considerar el posible papel hormonal en la susceptibilidad a la enfermedad. Existe una notable controversia en cuanto a si los contraceptivos orales disminuyen el riesgo de desarrollar AR, mientras algunos estudios encuentran una asociación clara²³⁻²⁵, otros²⁶⁻³⁰, incluido un metanálisis³¹ no demuestran una menor incidencia de AR en las mujeres tratadas con anticonceptivos orales. Uno de estos estudios observa, sin embargo, que una menarquia temprana o una lactancia prolongada (más de 12 meses en total) disminuyen el riesgo de AR²⁹; aunque con respecto a este último punto también existe controversia ya que algunos estudios han observado el efecto contrario²⁴. Un estudio publicado recientemente indicaría que una menopausia precoz favorecería el riesgo de AR³². Por otro lado, en hombres con AR, se han observado niveles de hormonas sexuales masculinas, especialmente testosterona, disminuidos; mientras que no se han observado diferencias en los niveles de hormonas sexuales en mujeres con AR y controles sanos³³.

Factores socioeconómicos. El estatus socioeconómico influye en el curso de la enfermedad, pero también podría determinar un aumento en el riesgo de desarrollo de la misma³⁴. Se ha observado una asociación inversa entre el nivel de educación formal y el nivel socioeconómico definido por la actividad laboral y el riesgo de desarrollar AR^{35,36}.

Factores dietéticos. Se ha sugerido que la dieta mediterránea, rica en pescado, aceite de oliva, verduras cocidas y fruta ha mostrado tener un papel protector frente a la AR lo que podría deberse al alto contenido de ácidos grasos omega 3 de estos alimentos^{37,38}.

El consumo de carnes rojas no tendría ningún efecto sobre el riesgo de desarrollo de AR³⁹.

Vitamina D. La vitamina D ha sido ampliamente estudiada en su implicación en diferentes enfermedades autoinmunes. Su rol en relación al riesgo de desarrollo de AR es «equivoco»^{40,41}, aunque parece existir una asociación inversa entre el consumo de vitamina D y el desarrollo de AR⁴², y entre los niveles séricos de vitamina D y la evolución de la enfermedad, observándose mayor actividad de la enfermedad y mayor discapacidad a menores niveles de vitamina D⁴³⁻⁴⁵.

Alcohol. Según un estudio danés recientemente publicado el consumo de alcohol tendría un efecto protector de la AR, siendo el mismo dosis dependiente²⁷, observándose que la magnitud en la reducción del riesgo sería mayor en los pacientes fumadores y portadores del EC⁴⁶.

Café. Múltiples estudios han analizado el efecto del consumo de café sobre la AR pero los resultados son discordantes⁴⁷⁻⁴⁹, podría existir un aumento del riesgo de AR en relación al consumo de altas dosis de café (más de 10 tazas al día)²⁷.

Infecciones. Varios agentes infecciosos han sido estudiados e implicados en el desarrollo de la AR basándose en una mayor frecuencia de serologías virales positivas o su presencia en líquido sinovial de pacientes con AR, sin embargo, su papel como agente desencadenante de la enfermedad es aún controvertido. Posiblemente estos agentes puedan tener alguna implicación en el desarrollo de la enfermedad en un contexto de predisposición genética y no de forma aislada sino interactuando conjuntamente con otros factores de riesgo. Cabe destacar el gran interés que en los últimos años ha despertado la *Porphyromonas gingivalis* como posible estímulo para el desarrollo de la AR. La *P. gingivalis* es el agente causal principal de la periodontitis, enfermedad que es más frecuente, aproximadamente el doble, en sujetos con AR que en la población sana⁵⁰. Es la única bacteria conocida que expresa la enzima peptidilarginina-deiminasa (PAD), responsable del proceso de citrulinación de proteínas⁵¹, y produce una inflamación crónica (caracterizada por la presencia de citoquinas proinflamatorias y TNF) y erosiva, con destrucción del hueso periodontal⁵². Al igual que la AR, la enfermedad periodontal se ha asociado a los alelos HLA-DRB04⁵³.

Sílice. La exposición a cristales de sílice es un factor de riesgo de AR bien definido. El sílice está presente en la industria minera, de construcción, cerámicas, vidrio, agricultura y asimismo sectores como la electrónica; y se ha señalado que duplica el riesgo de AR en un análisis ajustado por exposición al tabaco⁵⁴.

Tabaco. El tabaco es el factor de riesgo ambiental para el desarrollo de la AR más ampliamente estudiado y reconocido. Hace ya más de 20 años que Vassey et al.³⁰ sugirieron por primera vez su implicación en la AR al observar inesperadamente dicho efecto en su estudio sobre el efecto de los anticonceptivos orales en la AR. Desde entonces este efecto del tabaco ha sido reproducido y confirmado en múltiples estudios de casos y controles y cohortes^{1,55-58}. Dichos estudios analizaron el efecto del tabaco sobre la AR como factor de riesgo para su desarrollo y su fuerte interacción con factores genéticos y los ACPA, así como también su efecto en la evolución clínica, radiológica y respuesta a tratamientos modificadores de la enfermedad han determinado un mejor conocimiento de la enfermedad. A continuación se comenta en detalle el efecto del tabaco en los diferentes aspectos de la AR.

Artritis reumatoide y tabaco

Tabaco e inmunidad

El consumo de tabaco afecta a múltiples órganos, como el sistema respiratorio y cardiovascular, pero también afecta al sistema

Tabla 1
Estudios epidemiológicos sobre riesgo de artritis reumatoide y tabaquismo

Autores/año	Tipo estudio	Pacientes (casos/controles o cohorte)	Población Sexo	Fumadores	RR/OR Fumadores activos	Exfumadores
Vessey et al. ³⁰ , 1987	Cohortes	78/600	Mujeres	1,50 (0,93-2,44)	1,66 (1,00-2,78)	1,15 (0,54 -2,43)
Hernández-Ávila et al. ⁵⁶ , 1990	Cohortes	217/121,700	Mujeres		1,3 (0,9 -2,1)	1,5 (0,9-2,3)
Heliovaara et al. ¹ , 1993	Cohortes	161/28.364	Hombres	2,04 (1,10-3,79)	1,60 (0,70-3,80)	1,40 (0,50-3,80)
			FR+	3,86 (2,71-5,49)	4,31 (2,87-6,50)	2,80 (1,40-5,60)
			FR-	0,81 (0,49-1,34)	0,66 (0,34-1,27)	1,10 (0,50-2,40)
		351/24.445	Mujeres	1,06 (0,84-1,35)	1,10 (0,84-1,44)	0,92 (0,53-1,58)
			FR+	1,04 (0,78-1,40)	1,10 (0,80-1,52)	0,80 (0,40-1,70)
			FR-	1,10 (0,73-1,66)	1,10 (0,70-1,80)	1,10 (0,50-2,60)
Criswell et al. ⁷³ , 2002	Cohortes	154/31.336	Mujeres	1,70 (1,02-2,85)	2,20 (1,4-2,00)	1,30 (0,80-3,30)
			> 20 p/año	1,99 (1,41-2,81)	-	-
			< 20 p/año	1,10 (0,60-1,80)	-	-
Padyukov et al. ¹⁰ , 2004	Casos-controles	858/1.48	Ambos		1,50 (1,20-2,00)	
			Fr+		2,20 (1,70-3,00)	
			FR-		0,80 (0,60-2,20)	
		246/312	Hombres		1,70 (1,00-2,90)	
			FR+		3,30 (1,70-2,90)	
			FR-		0,60 (0,30-1,30)	
		612/736	Mujeres		1,50 (1,10-2,00)	
			FR+		2,20 (1,60-3,00)	
			FR-		0,80 (0,60-1,30)	
Heliovaara et al. ⁴⁹ , 2000	Cohortes	7.697/377.481	FR+	1,85 (1,14-2,709)	1,93 (1,14-3,28)	1,76 (0,92-3,38)
Costenbader et al. ⁷⁴ , 2006	Cohortes	680/103.818	Mujeres	1,46 (1,24-1,71)	1,43 (1,16-1,75)	1,47 (1,24-1,71)
			FR+	1,59 (1,29-1,97)	1,58 (1,21-2,06)	1,60 (1,27-2,02)
			FR-	1,28 (1,00-1,65)	1,23 (0,88-1,70)	1,31 (1,00-1,73)
			> 20 p/año	1,72 (1,41-2,11)	-	-
			< 20 p/año	1,19 (0,95-1,50)	-	-
Stolt et al. ⁷⁵ , 2003	Casos-controles	190/245	Hombre	1,40 (0,80-2,30)	1,30 (0,71-2,40)	1,40 (0,80-2,50)
			FR+	1,90 (1,00-3,50)	1,80 (0,80-4,10)	1,90 (0,90-3,80)
			FR-	0,80 (0,40-1,60)	0,70 (0,30-1,60)	0,90 (0,40-1,90)
		489/602	Mujeres	1,30 (1,00-1,70)	1,40 (1,00-2,00)	1,20 (0,90-1,70)
			FR+	1,70 (1,20-2,30)	1,80 (1,30-2,60)	1,60 (1,10-2,30)
			FR-	0,80 (0,60-1,20)	0,90 (0,50-1,40)	0,80 (0,50-1,30)
Karlson et al. ⁵⁸ , 1999	Cohortes		Mujeres	1,13 (1,08-1,18)	1,18 (1,07-1,31)	1,06 (0,96-1,13)
Pedersen et al. ²⁷ , 2006	Casos-Controles	515/769	Global	1,70 (1,38-2,10)	1,80 (1,37-2,36)	1,57 (1,13-2,19)
			CCP+	1,66 (1,23-2,24)	1,73 (1,17-2,56)	1,57 (0,99-2,48)
			CCP-	1,04 (0,65-1,68)	0,83 (0,49-1,39)	1,35 (0,76-2,39)
		149/291	Hombres	1,75 (1,15-2,65)	1,89 (1,09-3,30)	1,58 (0,84-2,97)
			> 20 p/año	2,00 (1,12-3,58)	-	-
			< 20 p/año	1,63 (0,99-2,70)	-	-
		366/478	Mujeres	1,79 (1,38-2,97)	1,84 (1,33-2,54)	1,69 (1,12-2,55)
			>20 p/año	2,07 (1,35-3,16)	-	-
			< 20 p/año	1,68 (1,27-2,26)	-	-
Voigt et al. ⁷⁶ , 1994 (76)	Casos-controles	349/1.457	Mujeres	1,31 (1,07-1,60)	1,33 (1,00-1,77)	1,28 (0,96-1,71)
			> 20 p/año	1,16 (0,90-1,50)	-	-
			< 20 p/año	1,49 (1,06-2,10)	-	-
Olsson et al. ⁷⁸ , 2004		74/382	Hombres	2,54 (1,55-4,16)	2,90 (1,40-6,40)	2,30 (1,20-4,40)
			FR+	4,60 (2,20-9,60)	5,80 (1,90-17,10)	3,80 (1,40 -10,20)
			> 20 p/año	2,50 (1,20-5,10)	-	-
			< 20 p/año	2,20 (1,15-4,22)	-	-
		159/368	Mujeres	1,52 (1,09-2,12)	1,80 (1,10-2,90)	1,30 (0,80-2,90)
			FR+	1,56 (1,03-2,36)	1,8 (1,00-3,50)	1,40 (0,80-2,40)
			> 20 p/año	1,33 (0,86-2,04)	-	-
			< 20 p/año	1,60 (0,90-3,10)	-	-

Modificado de Sugiyama et al.⁷⁹.

inmune produciendo una respuesta inflamatoria. Se ha observado que el tabaco afecta la respuesta inmune tanto celular como humoral y podría tener tanto efectos pro-inflamatorios como inmunosupresores a través de mecanismos diversos⁵⁹. Por un lado se ha descrito que puede incrementar la respuesta inflamatoria, observándose en fumadores un aumento del fibrinógeno sérico, de la actividad de células B autorreactivas y un aumento de los reactantes de fase aguda y citoquinas pro-inflamatorias como el TNF-alfa, IL6, así como también de los de polimorfonucleares circulantes. No obstante también de conocen efectos inmunosupresores como una reducción de inmunoglobulinas circulantes, e inhibición de citoquinas como IL-1B, IL-2 y gamma-interferón o de la liberación de IL-8 por células endoteliales. También tendría efectos sobre las células dendríticas y la capacidad de presentación de antígenos y

una inhibición de la función macrofágica frente a microorganismos intracelulares⁶⁰.

Se ha observado que el consumo de tabaco modula la proliferación y muerte celular de los linfocitos, esto induce nuevos epitopos ya sea de forma directa a través de la oxidación de epitopos ya existentes o indirectamente interfiriendo en la eliminación de células apoptóticas con la consiguiente exposición de antígenos intracelulares secuestrados del sistema inmune y estimulando la población de células presentadores de antígenos presentes en los pulmones, amplificando así la capacidad presentadora de nuevos antígenos⁶¹, lo que facilitaría el desarrollo de fenómenos de autoinmunidad. Por otro lado el humo del tabaco contiene altísimas concentraciones de radicales libres y puede además aumentar la generación y activación de radicales libres endógenos. Estas

toxinas interactúan con el ADN y podrían causar mutación o activación genética que en último término puede desencadenar fenómenos autoinmunes y enfermedades autoinmunes⁶². Así, el consumo de tabaco se ha relacionado de forma causal con el desarrollo y expresión de múltiples enfermedades autoinmunes incluyendo la artritis reumatoide^{30,56}, el lupus eritematoso sistémico^{63,64}, la esclerosis múltiple^{65,66}, la enfermedad de Graves^{67,68} y la cirrosis biliar primaria⁶⁹ entre otras.

Tabaco y riesgo de artritis reumatoide

Como hemos mencionado previamente tras la primera descripción de la asociación del tabaco con la AR en 1987³⁰, a continuación en los años 90 se publicaron dos grandes estudios prospectivos, el primero de ellos⁵⁶, un estudio de cohortes de 121.700 enfermeras en el que se observó que presentaban un ligero mayor riesgo de desarrollar AR en relación a los no fumadores con un RR para las fumadoras activas de 1,3 (IC 95% 0,9-2,1) y RR para las ex-fumadoras de 1,5 (IC 95% 0,9-2,3) y el segundo¹, un estudio en más de 50.000 sujetos que observó un aumento del riesgo de desarrollar AR seropositiva (FR positivo) en fumadores activos (RR 3,8 IC 95% 2,0-6,9) y ex fumadores (RR 2,6 IC 95% 1,3-5,3) en comparación con no fumadores. Muchos otros estudios confirmaron esta asociación entre el tabaco y la AR^{10,57,70-72} y en varios de ellos se observó que el exceso de riesgo persistía al dejar de fumar durante 10 o incluso hasta 20 años^{27,49,73-78} y que posiblemente pesaban más los años de consumo de tabaco que la cantidad diaria de cigarrillos fumados en relación al riesgo de AR⁵⁸, aunque los mismos también presentaban un efecto de dosis, a mayor número de cigarrillos día y paquetes/año fumados mayor riesgo de AR^{27,74}. En la *tabla 1* se resumen los estudios epidemiológicos sobre tabaquismo y riesgo de AR (modificado de Sugiyama et al.⁷⁹).

Aproximadamente un tercio de los pacientes con AR ACPA positivos podrían atribuirse al consumo de tabaco. Según un estudio reciente el tabaquismo sería responsable del 35% de las AR ACPA positivo (IC95%: 25%-45%), siendo este efecto mayor en hombres que en mujeres (42% y 31% respectivamente) y mucho mayor aún en presencia de dos copias del epítipo reumatoide (55% IC95%: 3%-67%)⁸⁰. Este efecto sería comparable en intensidad al que tiene el tabaquismo en la cardiopatía isquémica.

Tabaco, anticuerpos frente a proteínas/péptidos citrulinados/factor reumatoide y HLA-DRB1

Recientemente se ha señalado que el consumo de tabaco está selectivamente asociado a un aumento de riesgo de AR seropositiva (FR y/o ACPA positivos). Estudios independientes han demostrado que el tabaquismo aumenta el riesgo de desarrollar AR seropositiva pero no seronegativa, tanto en poblaciones caucásicas (norte de Europa)^{27,75,81-86} como latinoamericanas⁹. Sin embargo en un estudio que analizó una población afro-americana con AR no se pudo demostrar esta asociación⁸⁷, asimismo solamente en una de tres extensas cohortes norteamericanas se observó esta asociación y exclusivamente en grandes fumadores⁸⁸.

Los primeros estudios que analizaron la relación entre el tabaco y la AR observaron la existencia de una mayor frecuencia de FR positivo y títulos de FR más elevados en los pacientes fumadores frente a aquellos no fumadores^{82,75,89}. Más tarde estudios siguientes confirmaron también una mayor frecuencia de ACPA en pacientes con AR fumadores^{90,91}. Es conocida la existencia de una elevada concordancia entre la presencia de ACPAs y FR, sin embargo algunos autores al analizar ambos anticuerpos en pacientes fumadores con AR y observan relación con los ACPA pero no con el FR⁹². En otro estudio donde se realizó un subanálisis evaluando aquellos pacientes discordantes para ACPA y FR se encontraron similares proporciones de pacientes fumadores en ambos grupos

(ACPA+/FR- vs. ACPA-/FR+)⁹⁰, sugiriendo esto una asociación del tabaco con ambos autoanticuerpos.

El aumento de riesgo de AR seropositiva en fumadores está asociado a la presencia del epítipo reumatoide (HLA-DRB1), observándose que existe una importante interacción genético-ambiental, entre los alelos del ER y el tabaco. Esta circunstancia se observa claramente en una cohorte sueca de AR¹⁰ donde se analiza la interacción entre el ER y el tabaquismo. Los autores observaron que mientras en aquellos pacientes con una copia y dos copias del ER el riesgo relativo de desarrollar AR seropositiva era de 2,4 (IC 95%: 1,4-4,2) y 4,2 (IC 95%: 2,1-8,3) respectivamente, en relación a aquellos sin ER; en los fumadores este riesgo aumentaba a 5,5 (IC 95%: 3,0-10,0) en presencia de una copia del ER y a 15,7 (IC 95%: 7,2-34,2) en presencia de dos copias del ER. Ni el tabaco ni el ER ni la combinación de ambos factores se asociaron a un mayor riesgo de AR seronegativa. Estudios posteriores obtuvieron similares resultados^{8,92-95} (*tabla 2*).

Se postula que la exposición al tabaco y la reacción inflamatoria local y necrosis celular por él producida, favorece una citrulinación de proteínas a nivel pulmonar ofreciendo así un sustrato para la activación de una respuesta inmune. Siguiendo esta hipótesis se ha estudiado la presencia de péptidos y proteínas citrulinadas en el lavado bronquioalveolar (BAL) de fumadores observando que en éstos existe un significativo aumento de las mismas en relación a no fumadores⁹⁰. Siguiendo la misma línea, en otro estudio se ha observado un aumento de la expresión de PAD en las células bronquioalveolares de individuos fumadores⁹⁶. En presencia de factores genéticos de susceptibilidad la citrulinación de proteínas a nivel pulmonar podría facilitar el desarrollo de una respuesta autoinmune local con producción de anticuerpos anti-citrulina. En un segundo tiempo, en presencia de un proceso inflamatorio articular y por tanto de citrulinación de proteínas y péptidos⁹⁷, se forman inmunocomplejos con los anticuerpos anti-citrulina circulantes, que desencadenan finalmente una respuesta inmune con liberación de mediadores de inflamación (TNF, ILs)⁹⁸.

Se sabe que los anticuerpos anti-péptidos citrulinados (ACPA) pueden detectarse en suero años antes del inicio de las manifestaciones clínicas de la AR^{99,100}. De acuerdo a la hipótesis antes mencionada, la prevalencia de ACPA en fumadores podría ser más elevada que en la población general, aunque esta circunstancia ha sido escasamente estudiada. Nuestro grupo observó una frecuencia similar de ACPA en el suero de grandes fumadores sin AR y una población control (1,8% vs. 1,9%), aunque en aquellos con EPOC la frecuencia era algo superior (3,7%)¹⁰¹, resultados que coinciden con los observados por el grupo de Wood et al.¹⁰².

Tabaco y curso clínico de la enfermedad

El tabaco no solamente aumenta el riesgo de AR seropositiva sino que también podría tener influencia sobre el fenotipo o expresión clínica de la enfermedad.

Los pacientes con AR que fuman presentan un debut más temprano de su enfermedad^{83,85,86,103-105}. La mayoría de estudios coinciden que el resto de las características basales como duración y actividad de la enfermedad o discapacidad, son comparables a las de los pacientes no fumadores¹⁰⁴⁻¹⁰⁶, aunque algunos observan una mayor actividad basal de la enfermedad en fumadores^{83,84}. El impacto del tabaco en el curso clínico de la enfermedad no está claro ya que mientras algunos estudios informan que los fumadores presentan una peor evolución con mayor discapacidad y actividad de la enfermedad^{83,85,86,107}, otros evidencian una evolución similar de la enfermedad en fumadores y no fumadores^{84,103,105}. Por otro lado algunos estudios señalan una mayor frecuencia de manifestaciones extra-articulares en los pacientes con AR fumadores frente a los no fumadores¹⁰⁸,

Tabla 2
Estudios sobre el riesgo relativo de desarrollar AR, en relación con el tabaquismo y el genotipo HLA-DRB (epítipo reumatoide)

Autor	Población	Tamaño de la muestra	Resultado
Padyukov et al. ¹⁰ , 2004	Suecia	858/1.048 Casos-control	FR+/ET-/ER-/- RR: 1 FR+/ET+/ER-/- RR: 2,4 (1,3-4,6) FR+/ET-/ER -/+ RR: 2,4 (1,4-4,2) FR+/ET+/ER -/+ RR: 5,5 (3,0-10,0) FR+/ET-/ER +/+ RR: 4,2 (2,1-8,3) FR+/ET+/ER +/+ RR: 15,7 (7,2-34,2) FR-/ET-/ER-/- RR: 1 FR-/ET+/ER-/- RR: 0,6 (0,6-1,1) FR-/ET-/ER -/+ RR: 0,9 (0,6-1,5) FR-/ET+/ER -/+ RR: 0,9 (0,5-1,7) FR-/ET-/ER +/+ RR: 0,7 (0,4-1,6) FR-/ET+/ER +/+ RR: 1,2 (0,5-3,0) Anti-CCP+/ET-/ER-/- RR: 1 Anti-CCP+/ET+/ER-/- RR: 1,3 (0,7-2,2) Anti-CCP+/ET-/ER -/+ RR: 2,7 (1,6-4,7) Anti-CCP+/ET+/ER -/+ RR: 5,4 (3,3-8,9) Anti-CCP+/ET-/ER +/+ RR: 5,1 (2,7-9,8) Anti-CCP+/ET+/ER +/+ RR: 23,6 (12,8-43,8) Anti-CCP-/ET-/ER-/- RR: 1 Anti-CCP-/ET+/ER-/- RR: 0,7 (0,5-1,1) Anti-CCP-/ET-/ER -/+ RR: 1,0 (0,6-1,5) Anti-CCP-/ET+/ER -/+ RR: 1,0 (0,7-1,5) Anti-CCP-/ET-/ER +/+ RR: 0,9 (0,5-1,8) Anti-CCP-/ET+/ER +/+ RR: 1,1 (0,6-2,2)
Kallberg et al. ⁸ , 2007 EIRA study	Suecia	1.970/2.405 Casos-control	ET-/ER-/- RR: 1 ET+/ER -/+ RR: 1,74 (0,76-3,98) ET -/ER -/+ RR: 3,31 (1,58-6,96) ET+/ER -/+ RR: 5,07 (2,48-10,4) ET-/ER+/+ RR: 17,4 (7,22-41,8) ET+/ER+/+ RR: 57,4 (22,0-150) ER-/Anti-CCP-/ET- RR: 1 ER-/Anti-CCP-/ET+ RR: 1 (0,5-2,2) ER-/Anti-CCP+/ET- RR: 7,5 (2,1-28,5) ER-/Anti-CCP+/ET+ RR: 9,4 (2,4-39,8) ER+/Anti-CCP- /ET- RR: 1 ER+/Anti-CCP-/ET+ RR: 0,5 (0,2-1,2) ER+/Anti-CCP+/ET- RR: 3,3 (1,3-8,3) ER+/Anti-CCP+/ET+ RR: 8,0 (3,1-21,1)
Pedersen et al. ⁸⁹ , 2007	Dinamarca	309/445 Casos-control	ET-/ER-/- RR: 1 ET+/ER -/+ RR: 1,74 (0,76-3,98) ET -/ER -/+ RR: 3,31 (1,58-6,96) ET+/ER -/+ RR: 5,07 (2,48-10,4) ET-/ER+/+ RR: 17,4 (7,22-41,8) ET+/ER+/+ RR: 57,4 (22,0-150) ER-/Anti-CCP-/ET- RR: 1 ER-/Anti-CCP-/ET+ RR: 1 (0,5-2,2) ER-/Anti-CCP+/ET- RR: 7,5 (2,1-28,5) ER-/Anti-CCP+/ET+ RR: 9,4 (2,4-39,8) ER+/Anti-CCP- /ET- RR: 1 ER+/Anti-CCP-/ET+ RR: 0,5 (0,2-1,2) ER+/Anti-CCP+/ET- RR: 3,3 (1,3-8,3) ER+/Anti-CCP+/ET+ RR: 8,0 (3,1-21,1)
Van der Helm- Van Mil et al. ⁹⁰ , 2007	Holanda	142/279 AR vs. artritis indiferenciada	ER-/Anti-CCP-/ET- RR: 1 ER-/Anti-CCP-/ET+ RR: 1 (0,5-2,2) ER-/Anti-CCP+/ET- RR: 7,5 (2,1-28,5) ER-/Anti-CCP+/ET+ RR: 9,4 (2,4-39,8) ER+/Anti-CCP- /ET- RR: 1 ER+/Anti-CCP-/ET+ RR: 0,5 (0,2-1,2) ER+/Anti-CCP+/ET- RR: 3,3 (1,3-8,3) ER+/Anti-CCP+/ET+ RR: 8,0 (3,1-21,1)

RR: riesgo relativo; FR: factor reumatoide; ET: exposición al tabaco; ER: epítipo reumatoide.

principalmente mayor frecuencia de nódulos reumatoides^{82,83,87,103} y afectación pulmonar^{109,110}.

En los últimos años varios estudios han analizado de forma específica si el tabaquismo es un factor de peor respuesta al tratamiento antirreumático, con FAMEs o antagonistas del TNF. Un estudio demuestra que los pacientes fumadores utilizan mayor número de FAMEs y a mayor dosis que los no fumadores⁸⁵, mientras que otros dos estudios confirmarían que el tabaquismo es un factor de peor respuesta al tratamiento con metotrexato en monoterapia^{86,111}. Esta circunstancia se corroboraría con los datos recientemente publicados de un registro sueco que evaluó la influencia del tabaco en la respuesta a metotrexato en una cohorte de AR de inicio; los autores observaron que tras tres meses de tratamiento, se logró una buena respuesta EULAR de forma significativamente superior en los no fumadores que en los fumadores activos (36% frente a 27%), presentando los pacientes fumadores una tendencia a una menor probabilidad de remisión¹¹². Este estudio también analizó la respuesta al tratamiento anti-TNF como primer biológico tras fallo a FAME en fumadores y no fumadores; observó que los fumadores activos tenían menos probabilidad de alcanzar una buena respuesta EULAR a los 3 meses, lográndolo solamente el 29% de los fumadores activos frente al 43% de los no fumadores. Al analizar la probabilidad de remisión en ambos grupos se observó que los

fumadores activos tenían una tendencia a una menor probabilidad de alcanzar este objetivo a los 3 meses, siendo esta significativa a los 6 meses OR 0,54 (95% IC: 0,30-0,99). Varios otros estudios han analizado la respuesta al tratamiento anti-TNF en relación al consumo de tabaco observando resultados similares, confirmando una menor respuesta a los tratamientos anti-TNF en los pacientes fumadores¹¹²⁻¹¹⁵ (tabla 3). Por otro lado, un subanálisis del estudio BeSt identificó varios factores de riesgo de reactivación de la artritis en los pacientes en los que se pudo suspender el infliximab tras alcanzar un buen control de la enfermedad, entre ellos destaca el tener el ER pero también el tabaquismo¹¹⁶.

El consumo de tabaco aumentaría la tasa metabólica basal y podría asociarse a una refractariedad al tratamiento anti-reumático por interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas; por ejemplo se ha demostrado que los pacientes fumadores tienen niveles menores de poliglutamatos de metotrexato, la forma activa del fármaco, que se correlaciona con la respuesta clínica¹¹⁷. En cuanto a la respuesta a los anti-TNF no se han reportado diferencias en la farmacocinética o farmacodinamia del mismo por el consumo de tabaco, aunque si se ha observado la presencia de un aumento de la producción de TNF alfa por las células T circulantes en los pacientes fumadores con AR que podría justificar una menor respuesta al tratamiento¹¹⁸.

Tabla 3
Efecto del tabaco en la respuesta a tratamiento de fondo

Autor/grupo de investigadores	Diseño del estudio	Población	Tamaño de la muestra	Respuesta a tratamiento	Resultados
Söderlin et al. ⁸⁵ , 2011 Data from BARFOT Study	Retrospectivo	Suecia	1.787	FAME	Buena respuesta EULAR tras inicio de tratamiento: A los 3 meses: fumadores activos 25% vs. no fumadores 33% (p = 0,011) A los 6 meses: fumadores activos 26% vs. no fumadores 33% (p = 0,018) A los 12 meses: fumadores activos 30% vs. no fumadores 37% (p = 0,013)
Hyrch et al. ¹¹⁰ , 2006	Retrospectivo	Reino Unido	2.879	Anti-TNF	Pacientes tratados con infliximab: asociación significativa entre ser fumador activo y menor respuesta al tratamiento a los 6 meses OR 0.77 (IC del 95%, 0,60-0,99) Pacientes tratados con etanercept: no diferencias en respuesta EULAR a los 6 meses entre fumadores y no fumadores. 1,06 (IC del 95%, 0,80-1,41)
Mattey et al. ¹¹¹ , 2009	Prospectivo	Reino Unido	154	Anti-TNF	A los 3 meses de tratamiento una reducción del DAS28 en fumadores de 2,07 puntos (29,8%) vs. no fumadores de 2,64 puntos (38,3%) (p = 0,008)
Abhishek et al. ¹¹² , 2010	Retrospectivo Casos-controles	Reino Unido	395	Anti-TNF	A los 3 meses de tratamiento presentaron una respuesta EULAR buena o moderada el 17,2% de los fumadores activos vs. el 36,4% de los no fumadores (p = 0,02)
Saevarsdottir et al. ¹⁰⁹ , 2011 Data from EIRA Cohort	Retrospectivo	Suecia	535	Anti-TNF	Buena respuesta EULAR a los 3 meses el 29% fumadores activos vs. 43% no fumadores (p = 0,03)
			436	Metotrexato	Buena respuesta EULAR a los 3 meses el 27% de los fumadores activos vs. el 36% de los no fumadores (p = 0,05).
Saevarsdottir et al. ¹²¹ , 2011 SWEFOT Trial Investigation Group	Retrospectivo	Suecia	405	Metotrexato	Ser fumador activo fue un predictor de no alcanzar una mayor respuesta EULAR a los 3-4 meses de iniciado el tratamiento. OR 0,35 (IC del 95%, 0,20-0,63)

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

Tabaco y progresión radiológica

El efecto del tabaquismo sobre la progresión radiológica de la AR aún no está bien establecido. Los primeros estudios realizados abordando este aspecto^{81,82,89} fueron una serie de estudios transversales realizados en cohortes de AR de larga evolución (media de 13 años aproximadamente) y observaron una significativa mayor progresión radiológica en pacientes fumadores. Estudios posteriores tanto prospectivos como transversales muestran resultados discordantes. En el estudio de Mattey et al.¹¹⁹ donde se analiza el efecto del tabaco en una cohorte de 164 pacientes con AR con seguimiento a 5 años, observaron un daño radiológico evaluado por el índice de Larsen, significativamente más elevado en los pacientes fumadores comparado con los no fumadores ($83,1 \pm 47,2$ y $104,7 \pm 49,9$ respectivamente), así como mayor nivel de discapacidad medida por el HAQ ($1,39 \pm 0,8$ vs. $1,77 \pm 0,8$ respectivamente). Un estudio griego⁸⁴ en una cohorte de 287 pacientes con AR de inicio, obtuvo resultados similares, con mayor progresión radiológica en los fumadores activos y exfumadores que en los no fumadores después de al menos dos años de seguimiento. Sin embargo otros estudios prospectivos realizados en grandes cohortes de AR de inicio no corroborarían estos resultados y la progresión radiológica de la enfermedad no se vería influenciada por el hábito tabáquico^{83,85,87,103,104,120}. Así por ejemplo en un estudio multicéntrico en 379 pacientes con AR de inicio¹²⁰ se analizaron los predictores de progresión radiológica y en el análisis univariante observaron que los mayores determinantes de progresión radiológica fueron el score de Larsen basal y los marcadores serológicos

anti-CCP y FR y en menor medida la VSG, PCR, la edad, el sexo masculino y también el ser fumador (OR 1,6, IC 95%: 1,0-2,5); no obstante en el análisis multivariante, el tabaquismo no fue un factor de riesgo independiente y solo lo fueron el daño radiológico basal, los anti-CCP y la VSG. De forma similar Westhoff et al.⁸⁵ en su cohorte de 894 pacientes con AR de inicio si bien observaron una débil asociación entre el tabaquismo y la progresión radiológica, esta no se mantuvo en el análisis multivariante.

Sin embargo, en la mayoría de estos estudios los pacientes no habían sido tratados de forma homogénea, o no se analizaron factores pronósticos marcadores de progresión radiológica como el genotipo HLA-DRB o la presencia de ACPAs. Recientemente, nuestro grupo analizó en una cohorte de 156 pacientes con AR de inicio seguidos durante dos años y tratados con FAMES de manera homogénea y protocolizada, si el tabaquismo era un factor predictivo de mayor progresión radiológica¹⁰⁵; se analizaron también múltiples variables pronósticas incluyendo variable clínicas, autoanticuerpos y genotipo HLA-DRB. El análisis multivariante confirmó que el tabaquismo activo (en comparación con la ausencia de dicho hábito) era un factor independiente de mayor progresión radiológica evaluada con el índice de Larsen con una OR de 4,3. Otros factores de progresión fueron el sexo femenino, la existencia de alelos HLA-DRB04 y el daño radiológico basal.

Conclusiones

Se han estudiado múltiples factores ambientales de predisposición a la AR, aunque no cabe duda que el tabaco se constituye

como el factor más ampliamente estudiado y del que existen mayores evidencias científicas sobre su implicación en esta enfermedad. El tabaquismo podría justificar hasta un tercio de los casos de AR seropositivos, ya que el incremento de riesgo asociado al tabaco, parece confinarse básicamente a las AR con autoanticuerpos positivos (FR y/o ACPAs). El efecto del tabaco sobre la actividad de la enfermedad y su curso clínico es controvertido, así como sobre la progresión de la destrucción articular; no obstante algunos estudios apuntan sobre un fenotipo más grave de AR y una mayor progresión radiológica en los pacientes fumadores. Estudios publicados recientemente, incluidas amplias series de pacientes de registros como el sueco o el británico, confirmarían una peor respuesta al tratamiento con FAMEs (metotrexato) y/o biológicos (antagonistas del TNF) en los pacientes fumadores.

A pesar de estas nuevas evidencias sobre la implicación del hábito tabáquico en la predisposición y evolución de la AR, quedan todavía cuestiones por resolver, como los mecanismos patogénicos involucrados, los efectos del abandono del hábito tabáquico una vez establecida la enfermedad, la repercusión que podría tener su abandono en la población general en la incidencia futura de la AR o su papel en otras formas de artritis crónicas^{121–123}. Todo ello no cuestiona en absoluto el hecho de que el reumatólogo clínico deba tener una actitud activa para desaconsejar el hábito tabáquico a todos los pacientes con AR. Los nuevos conocimientos adquiridos sobre tabaco y AR y el hecho de que el tabaquismo es un factor de riesgo conocido de aterosclerosis y otras patologías graves, a las que ya están más expuestos los pacientes con AR, lo justifican plenamente.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Heliövaara M, Aho K, Aromaa A, Knekt P, Reunanen A. Smoking and risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1993;20:1830–5.
- Stastny P. Mixed lymphocyte cultures in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 1976;57:1148–57.
- MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum.* 2000;43:30–7.
- Seldin MF, Amos CI, Ward R, Gregersen PK. The genetics revolution and the assault on rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1071–9.
- John S, Myerscough A, Marlow A, Hajeer A, Silman A, Ollier W, et al. Linkage of cytokine genes to rheumatoid arthritis Evidence of genetic heterogeneity. *Ann Rheum Dis.* 1998;57:361–5.
- Mattey DL, Hutchinson D. Smoking and HLA-DR shared epitope alleles in rheumatoid arthritis: comment on the article by Padyukov et al. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3676–8, 3675–6; author reply.
- Karlson EW, Chang SC, Cui J, Chibnik LB, Fraser PA, De Vivo I, et al. Gene-environment interaction between HLA-DRB1 shared epitope and heavy cigarette smoking in predicting incident rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:54–60.
- Kallberg H, Padyukov L, Plenge RM, Ronnelid J, Gregersen PK, Van der Helm-Van Mil AH, et al. Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet.* 2007;80:867–75.
- Oliveira RD, Junta CM, Oliveira FR, Silva LM, Donadi EA, Louzada-Junior P. Share epitope, citrullinated cyclic peptide antibodies and smoking in Brazilian rheumatoid arthritis patients. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008;34:32–5.
- Padyukov L, Silva C, Stolt P, Alfredsson L, Klareskog L. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3085–92.
- Sanmartí R, Gomez-Centeno A, Ercilla G, Larrosa M, Vinas O, Vazquez I, et al. Prognostic factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a two year prospective study after a structured therapeutic strategy using DMARDs and very low doses of glucocorticoids. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1111–8.
- Hall FC, Weeks DE, Camilleri JP, Williams LA, Amos N, Darke C, et al. Influence of the HLA-DRB1 locus on susceptibility and severity in rheumatoid arthritis. *Qjm.* 1996;89:821–9.
- Turesson C, Schaid DJ, Weyand CM, Jacobsson LT, Goronzy JJ, Petersson IF, et al. The impact of HLA-DRB1 genes on extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R1386–93.
- Cornelis F, Faure S, Martinez M, Prud'homme JF, Fritz P, Dib C, et al. New susceptibility locus for rheumatoid arthritis suggested by a genome-wide linkage study. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:10746–50.
- Jawaher D, Gregersen PK. Rheumatoid arthritis The genetic components. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002;28, 1–15, v.
- Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, Schrodi SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC, et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet.* 2004;75:330–7.
- Lee AT, Li W, Liew A, Bombardier C, Weisman M, Massarotti EM, et al. The PTPN22 R620W polymorphism associates with RF positive rheumatoid arthritis in a dose-dependent manner but not with HLA-SE status. *Genes Immun.* 2005;6:129–33.
- Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, Graham RR, Hom G, Behrens TW, et al. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2007;357:977–86.
- Orozco G, Alizadeh BZ, Delgado-Vega AM, Gonzalez-Gay MA, Balsa A, Pascual-Salcedo D, et al. Association of STAT4 with rheumatoid arthritis: a replication study in three European populations. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1974–80.
- Plenge RM. Recent progress in rheumatoid arthritis genetics: one step towards improved patient care. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21:262–71.
- Kurreeman FA, Padyukov L, Marques RB, Schrodi SJ, Seddighzadeh M, Stoeken-Rijsbergen G, et al. A candidate gene approach identifies the TRAF1/C5 region as a risk factor for rheumatoid arthritis. *PLoS Med.* 2007;4:e278.
- Nelson JL, Hughes KA, Smith AG, Nisperos BB, Branchaud AM, Hansen JA. Maternal-fetal disparity in HLA class II alloantigens and the pregnancy-induced amelioration of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 1993;329:466–71.
- Jorgensen C, Picot MC, Bologna C, Sany J. Oral contraception, parity, breast feeding, and severity of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1996;55:94–8.
- Berglin E, Kokkonen H, Einarsson E, Agren A, Rantapaa Dahlqvist S. Influence of female hormonal factors, in relation to autoantibodies and genetic markers, on the development of rheumatoid arthritis in northern Sweden: a case-control study. *Scand J Rheumatol.* 2010;39:454–60.
- Doran MF, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. The effect of oral contraceptives and estrogen replacement therapy on the risk of rheumatoid arthritis: a population based study. *J Rheumatol.* 2004;31:207–13.
- Brennan P, Bankhead C, Silman A, Symmons D. Oral contraceptives and rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study. *Semin Arthritis Rheum.* 1997;26:817–23.
- Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Pedersen BV, Wiik A, Wohlfahrt J, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R133.
- Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3458–67.
- Pikwer M, Bergstrom U, Nilsson JA, Jacobsson L, Berglund G, Turesson C. Breast feeding, but not use of oral contraceptives, is associated with a reduced risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:526–30.
- Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Yeates D. Oral contraceptives, cigarette smoking and other factors in relation to arthritis. *Contraception.* 1987;35:457–64.
- Pladevall-Vila M, Delclos GL, Varas C, Guyer H, Bruges-Tarradellas J, Anglada-Arisa A. Controversy of oral contraceptives and risk of rheumatoid arthritis: meta-analysis of conflicting studies and review of conflicting meta-analyses with special emphasis on analysis of heterogeneity. *Am J Epidemiol.* 1996;144:1–14.
- Pikwer M, Bergstrom U, Nilsson JA, Jacobsson L, Turesson C. Early menopause is an independent predictor of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011.
- Heikkilä R, Aho K, Heliövaara M, Knekt P, Reunanen A, Aromaa A, et al. Serum androgen-anabolic hormones and the risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1998;57:281–5.
- Bengtsson C, Nordmark B, Klareskog L, Lundberg I, Alfredsson L. Socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1588–94.
- Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Frisch M. Socioeconomic status and risk of rheumatoid arthritis: a Danish case-control study. *J Rheumatol.* 2006;33:1069–74.
- Bergstrom U, Jacobsson LT, Nilsson JA, Berglund G, Turesson C. Pulmonary dysfunction, smoking, socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:2005–13.
- Rosell M, Wesley AM, Rydin K, Klareskog L, Alfredsson L. Dietary fish and fish oil and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology.* 2009;20:896–901.

38. Pattison DJ, Harrison RA, Symmons DP. The role of diet in susceptibility to rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol.* 2004;31:1310–9.
39. Benito-García E, Feskanich D, Hu FB, Mandl LA, Karlson EW. Protein, iron, and meat consumption and risk for rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2007;9:R16.
40. Nielen MM, Van Schaardenburg D, Lems WF, Van de Stadt RJ, De Koning MH, Reesink HW, et al. Vitamin D deficiency does not increase the risk of rheumatoid arthritis: comment on the article by Merlino et al. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3719–20.
41. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266–81.
42. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004;50:72–7.
43. Patel S, Farragher T, Berry J, Bunn D, Silman A, Symmons D. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2143–9.
44. Haque UJ, Bartlett SJ. Relationships among vitamin D, disease activity, pain and disability in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:745–7.
45. Kerr GS, Sabahi I, Richards JS, Caplan L, Cannon GW, Reimold A, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in rheumatoid arthritis and associations with disease severity and activity. *J Rheumatol.* 2011;38:53–9.
46. Kallberg H, Jacobsen S, Bengtsson C, Pedersen M, Padyukov L, Garred P, et al. Alcohol consumption is associated with decreased risk of rheumatoid arthritis: results from two Scandinavian case-control studies. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:222–7.
47. Karlson EW, Mandl LA, Aweh GN, Grodstein F. Coffee consumption and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3055–60.
48. Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Merlino L, Mudano AS, Burma M, et al. Coffee, tea, and caffeine consumption and risk of rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2002;46:83–91.
49. Heliövaara M, Aho K, Knekt P, Impivaara O, Reunanen A, Aromaa A. Coffee consumption, rheumatoid factor, and the risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:631–5.
50. de Pablo P, Dietrich T, McAlindon TE. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J Rheumatol.* 2008;35:70–6.
51. Lundberg K, Wegner N, Yucel-Lindberg T, Venables PJ. Periodontitis in RA—the citrullinated enolase connection. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:727–30.
52. Rosenstein ED, Greenwald RA, Kushner LJ, Weissmann G. Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation.* 2004;28:311–8.
53. Marotte H, Farge P, Gaudin P, Alexandre C, Mouglin B, Miossec P. The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the link between the HLA-DR shared epitope and severity of bone destruction. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:905–9.
54. Stolt P, Yahya A, Bengtsson C, Kallberg H, Ronnelid J, Lundberg I, et al. Silica exposure among male current smokers is associated with a high risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1072–6.
55. Hazes JM, Dijkmans BA, Vandenbroucke JP, de Vries RR, Cats A. Lifestyle and the risk of rheumatoid arthritis: cigarette smoking and alcohol consumption. *Ann Rheum Dis.* 1990;49:980–2.
56. Hernandez Avila M, Liang MH, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, et al. Reproductive factors, smoking, and the risk for rheumatoid arthritis. *Epidemiology.* 1990;1:285–91.
57. Symmons DP, Bankhead CR, Harrison BJ, Brennan P, Barrett EM, Scott DG, et al. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1955–61.
58. Karlson EW, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum.* 1999;42:910–7.
59. Sopori ML, Kozak W. Immunomodulatory effects of cigarette smoke. *J Neuroimmunol.* 1998;83(1–2):148–56.
60. Arnsen Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun.* 2010;34:J258–65.
61. Majo J, Ghezzi H, Cosio MG. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema. *Eur Respir J.* 2001;17:946–53.
62. Pryor WA, Stone K, Zang LY, Bermudez E. Fractionation of aqueous cigarette tar extracts: fractions that contain the tar radical cause DNA damage. *Chem Res Toxicol.* 1998;11:441–8.
63. Formica MK, Palmer JR, Rosenberg L, McAlindon TE. Smoking, alcohol consumption, and risk of systemic lupus erythematosus in the Black Women's Health Study. *J Rheumatol.* 2003;30:1222–6.
64. Bengtsson AA, Rylander L, Hagmar L, Nived O, Sturfelt G. Risk factors for developing systemic lupus erythematosus: a case-control study in southern Sweden. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:563–71.
65. Hernan MA, Olek MJ, Ascherio A. Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. *Am J Epidemiol.* 2001;154:69–74.
66. Riise T, Nortvedt MW, Ascherio A. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology.* 2003;61:1122–4.
67. Holm IA, Manson JE, Michels KB, Alexander EK, Willett WC, Utiger RD. Smoking and other lifestyle factors and the risk of Graves' hyperthyroidism. *Arch Intern Med.* 2005;165:1606–11.
68. Vestergaard P, Rejnmark L, Weeke J, Hoek HC, Nielsen HK, Rungby J, et al. Smoking as a risk factor for Graves' disease, toxic nodular goiter, and autoimmune hypothyroidism. *Thyroid.* 2002;12:69–75.
69. Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, Gold EB, Watnik M, Utts J, et al. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology.* 2005;42:1194–202.
70. Hutchinson D, Shepstone L, Moots R, Lear JT, Lynch MP. Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:223–7.
71. Krishnan E. Smoking, gender and rheumatoid arthritis-epidemiological clues to etiology. Results from the behavioral risk factor surveillance system. *Joint Bone Spine.* 2003;70:496–502.
72. Krishnan E, Sokka T, Hannonen P. Smoking-gender interaction and risk for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2003;5:R158–62.
73. Criswell LA, Merlino LA, Cerhan JR, Mikuls TR, Mudano AS, Burma M, et al. Cigarette smoking and the risk of rheumatoid arthritis among postmenopausal women: results from the Iowa Women's Health Study. *Am J Med.* 2002;112:465–71.
74. Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW. Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am J Med.* 2006;119:e1–9, 503.
75. Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblad S, Lundberg I, Klareskog L, et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:835–41.
76. Voigt LF, Koepsell TD, Nelson JL, Dugowson CE, Daling JR. Smoking, obesity, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology.* 1994;5:525–32.
77. Reckner Olsson A, Skogh T, Wingren G. Comorbidity and lifestyle, reproductive factors, and environmental exposures associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:934–9.
78. Olsson AR, Skogh T, Wingren G. Aetiological factors of importance for the development of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2004;33:300–6.
79. Sugiyama Y, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:70–81.
80. Kallberg H, Ding B, Padyukov L, Bengtsson C, Ronnelid J, Klareskog L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:508–11.
81. Saag KG, Cerhan JR, Kolluri S, Ohashi K, Hunninghake GW, Schwartz DA. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis.* 1997;56:463–9.
82. Wolfe F. The effect of smoking on clinical, laboratory, and radiographic status in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2000;27:630–7.
83. Manfredsdottir VF, Vikingsdottir T, Jonsson T, Geirsson AJ, Kjartansson O, Heilmisdottir M, et al. The effects of tobacco smoking and rheumatoid factor seropositivity on disease activity and joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:734–40.
84. Papadopoulos NG, Alamanos Y, Voulgari PV, Epagelis EK, Tsifetaki N, Drosos AA. Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients? *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:861–6.
85. Westhoff G, Rau R, Zink A. Rheumatoid arthritis patients who smoke have a higher need for DMARDs and feel worse, but they do not have more joint damage than non-smokers of the same serological group. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:849–54.
86. Soderlin M, Petersson I, Bergman S, Svensson B. Smoking at onset of rheumatoid arthritis (RA) and its effect on disease activity and functional status: experiences from BARFOT, a long-term observational study on early RA. *Scand J Rheumatol.* 2011;40:249–55.
87. Mikuls TR, Hughes LB, Westfall AO, Holers VM, Parrish L, Van der Heijde D, et al. Cigarette smoking, disease severity and autoantibody expression in African Americans with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1529–34.
88. Lee HS, Irigoyen P, Kern M, Lee A, Batiwalla F, Khalili H, et al. Interaction between smoking, the shared epitope, and anti-cyclic citrullinated peptide: a mixed picture in three large North American rheumatoid arthritis cohorts. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1745–53.
89. Masdottir B, Jonsson T, Manfredsdottir V, Vikingsson A, Brekkan A, Valdimarsson H. Smoking, rheumatoid factor isotypes and severity of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39:1202–5.
90. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Kallberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* 2006;54:38–46.
91. Lee DM, Phillips R, Hagan EM, Chibnik LB, Costenbader KH, Schur PH. Quantifying anti-cyclic citrullinated peptide titres: clinical utility and association with tobacco exposure in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:201–8.
92. Michou L, Teixeira VH, Pierlot C, Lasbleiz S, Bardin T, Dieude P, et al. Associations between genetic factors, tobacco smoking and autoantibodies in familial and sporadic rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:466–70.
93. Linn-Rasker SP, Van der Helm-Van Mil AH, Van Gaalen FA, Kloppenburg M, De Vries RR, le Cessie S, et al. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:366–71.
94. Pedersen M, Jacobsen S, Garred P, Madsen HO, Klarlund M, Svejgaard A, et al. Strong combined gene-environment effects in anti-cyclic citrullinated

- peptide-positive rheumatoid arthritis: a nationwide case-control study in Denmark. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1446–53.
95. Van der Helm-Van Mil AH, Verpoort KN, le Cessie S, Huizinga TW, De Vries RR, Toes RE. The HLA-DRB1 shared epitope alleles differ in the interaction with smoking and predisposition to antibodies to cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum.* 2007;56:425–32.
 96. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgrén AK, Nicholas AP, Zendman AJ, Eklund A, et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1488–92.
 97. Baeten D, Peene I, Union A, Meheus L, Sebbag M, Serre G, et al. Specific presence of intracellular citrullinated proteins in rheumatoid arthritis synovium: relevance to antiflaggrin autoantibodies. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2255–62.
 98. Klareskog L, Ronnelid J, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L. Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:651–75.
 99. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2741–9.
 100. Nielen MM, Van Schaardenburg D, Reesink HW, Van de Stadt RJ, Van der Horst-Bruinsma IE, De Koning MH, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* 2004;50:380–6.
 101. Ruiz-Esquide V, Gómara MJ, Peinado VI, Gómez-Puerta JA, Barberá JA, Cañete JD, et al. Anti-citrullinated peptide antibodies in the serum of heavy smokers without rheumatoid arthritis. A differential effect of chronic obstructive pulmonary disease? *Clin Rheumatol.* 2012. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-012-1971-y>
 102. Wood AM, De Pablo P, Buckley CD, Ahmad A, Stockley RA. Smoke exposure as a determinant of autoantibody titre in alpha-1-antitrypsin deficiency and COPD. *Eur Respir J.* 2011;37:32–8.
 103. Harrison BJ, Silman AJ, Wiles NJ, Scott DG, Symmons DP. The association of cigarette smoking with disease outcome in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:323–30.
 104. Finckh A, Dehler S, Costenbader KH, Gabay C. Cigarette smoking and radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1066–71.
 105. Ruiz-Esquide V, Gomez-Puerta JA, Canete JD, Graell E, Vazquez I, Ercilla MG, et al. Effects of Smoking on Disease Activity and Radiographic Progression in Early Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38:2536–9.
 106. Salliot C, Dawidowicz K, Lukas C, Guedj M, Paccard C, Benessiano J, et al. PTPN22 R620W genotype-phenotype correlation analysis and gene-environment interaction study in early rheumatoid arthritis: results from the ESPOIR cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1802–8.
 107. Rojas-Serrano J, Perez LL, Garcia CG, Moctezuma F, Alvarez-Hernandez E, Vazquez-Mellado J, et al. Current smoking status is associated to a non-ACR 50 response in early rheumatoid arthritis. A cohort study. *Clin Rheumatol.* 2011;30:1589–93.
 108. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:722–7.
 109. Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK, Georgou TA, Rachow JW, Hunninghake GW, et al. Rheumatoid arthritis lung disease Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1711–9.
 110. Lee HK, Kim DS, Yoo B, Seo JB, Rho JY, Colby TV, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest.* 2005;127:2019–27.
 111. Wessels JA, Van der Kooij SM, le Cessie S, Kievit W, Barerra P, Allaart CF, et al. A clinical pharmacogenetic model to predict the efficacy of methotrexate monotherapy in recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1765–75.
 112. Saevarsdottir S, Wedren S, Seddighzadeh M, Bengtsson C, Wesley A, Lindblad S, et al. Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors: observations from the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Register cohorts. *Arthritis Rheum.* 2011;63:26–36.
 113. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, Symmons DP. Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:1558–65.
 114. Matthey DL, Brownfield A, Dawes PT. Relationship between pack-year history of smoking and response to tumor necrosis factor antagonists in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36:1180–7.
 115. Abhishek A, Butt S, Gadsby K, Zhang W, Deighton CM. Anti-TNF-alpha agents are less effective for the treatment of rheumatoid arthritis in current smokers. *J Clin Rheumatol.* 2010;16:15–8.
 116. Van den Broek M, Klarenbeek NB, Dirven L, Van Schaardenburg D, Hulsmans HM, Kerstens PJ, et al. Discontinuation of infliximab and potential predictors of persistent low disease activity in patients with early rheumatoid arthritis and disease activity score-steered therapy: subanalysis of the BeSt study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1389–94.
 117. Stamp LK, O'Donnell JL, Chapman PT, Zhang M, Frampton C, James J, et al. Determinants of red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations in rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2248–56.
 118. Glossop JR, Dawes PT, Matthey DL. Association between cigarette smoking and release of tumour necrosis factor alpha and its soluble receptors by peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:1223–9.
 119. Matthey DL, Hutchinson D, Dawes PT, Nixon NB, Clarke S, Fisher J, et al. Smoking and disease severity in rheumatoid arthritis: association with polymorphism in the glutathione S-transferase M1 locus. *Arthritis Rheum.* 2002;46:640–6.
 120. Forslind K, Ahlmen M, Eberhardt K, Hafstrom I, Svensson B. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1090–5.
 121. Chung HY, Machado P, Van der Heijde D, D'Agostino MA, Dougados M. Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: results from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2011.
 122. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute phase reactants and cigarette smoking status predict radiographic progression in the spine in early axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum.* 2011.
 123. Eder L, Law T, Chandran V, Shanmugarajah S, Shen H, Rosen CF, et al. Association between environmental factors and onset of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63:1091–7.