

Poliartrita reumatoidă – un subiect mereu în actualitate

Rheumatoid arthritis – a subject always in actuality

Asist. Univ. Dr. Mihaela Daniela BALTA^{1,2}, Prof. Dr. Dumitru MATEI^{1,3},
Asist. Univ. Dr. Mihaela MILICESCU^{1,4}, Dr. Teodora ȘERBAN⁴, Dr. Oana VUTCANU⁴,
Conf. Dr. Mihai BOJINCĂ^{1,4}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

²Policlinica Vitan, București

³Institutul de Ocrotire a Mamei și Copilului „Alfred Rusescu“, București

⁴Clinica de Medicină Internă și Reumatologie, Spitalul Clinic „I. Cantacuzino“, București

REZUMAT

Obiective. Scopul acestui studiu este evaluarea clinico-epidemiologică a impactului terapiei biologice la pacienți cu poliartrită reumatoidă.

Material și metodă. Am realizat un studiu pe un lot de 92 de pacienți cu poliartrită reumatoidă, aflați în evidența Clinicii de Reumatologie „Cantacuzino“ București, care primeau terapie biologică, și am analizat datele epidemiologice, clinice și paraclinice, dar și corelația lor cu terapia primită.

Rezultate. Rezultatele ne arată că în lot au predominat persoane din mediul urban, cu studii medii. Bărbații au prezentat în procent mai mare forme intens seropozitive, în timp ce femeile au prezentat valori mai mari ale DAS 28, VSH, precum și patologii cardiovasculare, dislipidemie și diabet zaharat în proporție crescută. Nu s-a confirmat corelația evoluției cu numărul de nașteri la femei. Fumătorii au prezentat răspuns diferit la terapia biologică. Dislipidemia a fost prezentă la 69,6% dintre pacienți, dar nivelul de colesterol nu s-a corelat cu markerii de inflamație și nu a fost influențat semnificativ statistic de medicație, deși pacienții tratați cu etanercept au prezentat niveluri mai scăzute de colesterol. 89,1% dintre pacienții cu dislipidemie aveau în schema terapeutică statine. Evoluția DAS 28 și VSH în lotul studiat a fost mai bună în cazul pacienților tratați cu adalimumab și rituximab.

Concluzii. Mediul de viață urban, gradul de instruire (nivel mediu), sexul, menopauza, fumatul, serologia intens pozitivă au reprezentat factori care s-au corelat cu evoluția poliartritei reumatoide. Fumătorii au prezentat un răspuns mai slab la terapia biologică.

Cuvinte cheie: poliartrită reumatoidă, factori predictivi, remisive biologice

ABSTRACT

Aim. The main objective of this study is represented by a clinical and epidemiological evaluation of the impact that biologic therapy exerts on patients suffering from rheumatoid arthritis.

Material and methods. We have performed a study on a lot made up of 92 patients with rheumatoid arthritis, treated and accounted for inside the Rheumatology Clinic of Cantacuzino Hospital Bucharest,

Adresă de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Mihaela Daniela Balta, Policlinica Vitan, Calea Dudești, nr. 104-122, sector 3, București
E-mail: balta.dana@gmail.com

where they underwent biologic therapy, and we have analyzed the epidemiological, clinical and paraclinical data, establishing correlations with the received therapy.

Results. Results show that the lot was predominantly made up of patients from urban areas, with an average education level. Men have presented higher percentages of highly seropositive forms, whereas women had higher DAS 28 and increased ESR levels, as well as more frequently associated cardiovascular pathology, dyslipidemia and diabetes mellitus. A connection between the evolution of the disease and the number of births could not be confirmed. Smokers have recorded different responses to biologic therapy. Dyslipidemia was present in 69.6% of the patients, but cholesterol levels did not positively correlate with inflammation markers and were not influenced by treatment in order to establish a statistical significance, although patients treated with etanercept presented decreased levels of cholesterol. 89.1% of patients with dyslipidemia already had statins included in their therapy. The evolution of DAS 28 and ESR in the studied lot was in favor of patients treated with adalimumab and rituximab.

Conclusions. An urban lifestyle, the level of education (an average level), gender, menopause, and smoking as well as intensely positive serology have all represented factors which determined the onset and evolution of rheumatoid arthritis. Smokers exhibited decreased responses to biologic therapy.

Keywords: rheumatoid arthritis, predictive factors, biologic DMARDs

INTRODUCERE

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie cronică, de etiologie necunoscută și patologie autoimună, caracterizată prin artropatie erozivă, deformantă și invalidantă și manifestări sistemice multiple. (1) Boala are frecvent un debut preclinic, cu durată de la câteva săptămâni până la 10 ani, caracterizat prin acuze și manifestări sistemice și articulare nespecifice, ce preced apariția simptomatologiei clinice. Au fost studiați mulții factori de risc care contribuie la declanșarea și evoluția bolii, dar problema rămâne încă de actualitate. Poliartrita reumatoidă este o afecțiune cu evoluție cronică îndelungată, ce afectează calitatea vieții pacienților, atât prin deformările articulare importante și invalidante, cât și prin afectarea celorlalte organe și a complicațiilor ce pot apărea din cauza bolii însăși sau a tratamentului efectuat. Se consideră că poate reduce durata de viață cu 5 până la 10 ani. De asemenea, este o boală cu consecințe sociale importante, atât prin costurile tratamentului, cât și prin faptul că un procent important de pacienți își încetează activitatea profesională după 5-10 ani. (2) Boala trebuie diagnosticată cât mai precoce, iar terapia remisivă trebuie inițiată cât mai timpuriu, urmată de evaluarea periodică a activității bolii, eficienței și toxicității medicamentelor, cu adaptarea permanentă a schemei terapeutice. (3) Scopul principal al tratamentului pacientului cu PR este ameliorarea vieții pe termen lung prin controlul simptomelor, prevenirea distrugerilor structurale, normalizarea funcțiilor și participarea la viața socială. (4)

METODOLOGIA LUCRĂRII

Au fost evaluați 92 de pacienți cu poliartrită reumatoidă, aflați în evidența Clinicii de Reumatologie „Cantacuzino” București. Diagnosticul pozitiv a fost pus pe baza criteriilor de clasificare EULAR/ACR 2010, care au înlocuit vechile criterii din 1987. Au fost analizați parametrii epidemiologici, clinici și paraclinici. Toți pacienții au primit terapie de fond biologică și nonbiologică. Pentru evaluarea clinică s-a utilizat scorul DAS 28, care a fost urmărit în dinamică, precum și evoluția altor parametri (redoarea matinală, statusul general, afectarea cardiovasculară, complicațiile care au apărut pe parcursul tratamentului).

ANALIZA STATISTICĂ

Pentru analiza statistică a datelor am utilizat programele EXCEL și SPSS 22.0. Pentru variabilele parametrice am analizat omogenitatea varianțelor cu ajutorul testului Levene și am folosit exprimarea ca medie \pm SD, după care am utilizat T-independent test și One Way Anova. Pentru variabilele neparametrice am utilizat testele Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, urmat de analiză post hoc. Pentru variabilele categoriale am utilizat testul Chi-square, iar pentru cele numerice corelații bivariate.

REZULTATE

Lotul de studiu a fost compus din 92 de pacienți diagnosticați cu poliartrită reumatoidă, aflați în terapie biologică și a cuprins 82 de femei și 10 bărbați.

Criteriile de clasificare folosite pentru diagnostic au fost Criteriile ACR/EULAR 2010.

Populația țintă care ar trebui testată pentru poliartrită reumatoidă conform acestor criterii:

- pacienți care au cel puțin 1 articulație cu sinovită;
- pacienți a căror sinovită nu poate fi explicată de altă boală.

În lotul de studiu am obținut următoarele date:

Criteriul		Scor	Lot de studiu
A. Articulații implicate	1 articulație mare	0	0
	2-10 articulații mari	1	6 (6,5%)
	1-3 articulații mici (cu/fără articulații mari)	2	1 (1,1%)
	4-10 articulații mici (cu/fără articulații mari)	3	74 (80,4%)
	> 10 articulații (cel puțin 1 articulație mică)	5	11 (12%)
B. Serologie (este necesar cel puțin 1 test pentru clasificare)	FR negativ și ACPA negativ	0	17 (18,5%)
	FR slab pozitiv sau ACPA slab pozitiv	2	42 (45,5%)
	FR intens pozitiv sau ACPA intens pozitiv	3	33 (35%)
C. Reactanți de fază acută (este necesar cel puțin 1 test pentru clasificare)	CRP normal sau VSH normal	0	36 (39,1%)
	CRP anormal sau VSH anormal	1	56 (60,9%)
D. Durata simptomelor	< 6 săptămâni	0	11 (12%)
	≥ 6 săptămâni	1	81 (88%)

Criteriile de clasificare se bazează pe însumarea scorurilor de la A la D. Pentru clasificarea diagnosticului de poliartrită reumatoidă este necesar un scor de 6/10. Toți pacienții din lot au îndeplinit această condiție.

Dintre pacienții înrolați în studiu, 81,5% au provenit din mediul urban și 18,5% din mediul rural, urbanizarea și industrializarea fiind presupuse a avea rol favorizant în declanșarea bolii. Au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește spitalizarea ($p = 0,04$), pacienții din mediul urban având o adresabilitate crescută la spital, în timp ce prezentările la medicul de familie ($p = 0,83$) și reumatolog ($p = 0,10$) sunt asemănătoare. Vârsta de debut, diagnosticarea, precum și alte caracteristici ale bolii au fost asemănătoare între cele două categorii de pacienți.

Lotul a cuprins 66,3% persoane cu studii medii și doar 21,7% cu studii superioare, date ce coincid cu cele din literatură (8), majoritatea studiilor relevând faptul că poliartrita este mai frecvent întâlnită în rândul populației cu studii medii. Nu au existat diferențe în ceea ce privește vârsta de debut, evoluția, menținerea în activitate sau alți parametri. Am obținut însă o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește adresabilitatea la medic ($p=0,02$), cei cu studii medii prezentându-se mai frecvent la cabinetul medicului de familie decât cei cu studii superioare sau inferioare, în timp ce la reumatolog și spital adresabilitatea a fost comparabilă.

Din punct de vedere ocupațional, am identificat 19 (20,7%) salariați, restul de 73 (79,3%) fiind pensionari sau inactivi profesional. Remarcăm astfel potențialul invalidant al bolii; conform datelor din literatură, peste 50% dintre pacienți își încetează activitatea profesională în primii 5 ani de boală, iar la 10% din cazuri apare o invaliditate gravă în primii 2 ani de evoluție. (2)

Perioada de timp între apariția primelor simptome și diagnostic a variat între $18,70 \pm 58,55$ luni (min. 0 luni – max. 460 de luni). Vechimea bolii a fost $14,83 \pm 9,32$ ani și nu a existat corelație semnificativă statistic între vechimea bolii și perioada scursă între simptome și diagnostic ($p = 0,06$). Diagnosticul poliartritei reumatoide continuă încă să fie pus cu întârziere uneori față de debutul real, deoarece pacienții se prezintă târziu la medic și prezintă inițial simptome nespecifice.

Distribuția pe sexe a fost inegală: 89,1% femei și 10,9% bărbați, iar vârsta medie a fost $58,24 \pm 11,39$, cu diferență nesemnificativă între sexe ($p=0,14$). Vârsta de debut a afecțiunii a fost $43,41 \pm 12,68$, cu diferențe nesemnificative între sexe ($p=0,39$), date ce concordă cu literatura de specialitate, care consideră decadelor a patra și a cincea de viață ca moment de apariție a bolii. Remarcăm faptul că diferențe semnificativ statistic între femei și bărbați am identificat doar în ceea ce privește valorile DAS 28 și VSH, care au fost mai crescute în cazul femeilor, cu $p = 0,01$, respectiv $p = 0,001$ (la bărbați am identificat valori ale DAS 28 mai scăzute $1,45 \pm 0,35$ față de femei $2,12 \pm 0,69$). De asemenea, au existat diferențe în ceea ce privește nivelul hemoglobinei cu un $p=0,001$ (femei – $12,49 \pm 1,23$, bărbați – $15,16 \pm 1,41$). Dintre femei, 13,5% au prezentat un episod de tuberculoză pulmonară și 8,6% au avut hepatită virală B sau C în timpul tratamentului cu agenți biologici, necesitând întreruperea terapiei biologice (Tabelul 1).

TABELUL 1. Diferențe ale unor parametri (media și deviația standard) clinici și paraclinici în funcție de sexe

	Femei	Bărbați	Semnificație statistică	
Total: 92	82 (89,1%)	10 (10,9%)		
Vârsta (ani)	58,87 ± 11,20	53,10 ± 12,23	p = 0,14	
Vârsta de debut (ani)	43,70 ± 12,82	41,00 ± 11,76	p = 0,39	
Vechimea bolii (ani)	15,16 ± 9,7	12,10 ± 4,74	p = 0,11	
DAS 28	2,12 ± 0,69	1,45 ± 0,35	p = 0,01	
VSH	21,00 ± 15,71	7,90 ± 5,10	p = 0,001	
PRC	8,30 ± 13,55	5,21 ± 6,01	p = 0,58	
Hb	12,49 ± 1,23	15,16 ± 1,41	p < 0,001	
Clearance la creatinină	104,27 ± 34,33	135,30 ± 42,86	p = 0,01	
Colesterol	207,27 ± 41,54	185,22 ± 35,50	p = 0,10	
Trigliceride	144,41 ± 76,28	105,16 ± 70,34	p = 0,19	
HTA	53,7%	60%	p = 0,70	
BCI	61%	30%	p = 0,06	
Boala vasculară periferică	4,9%	10%	p = 0,50	
Boala renală cronică	11%	0	p = 0,27	
Diabet zaharat	17,1%	0	p = 0,15	
Dislipidemie	70,7%	60%	p = 0,48	
Osteoporoză	57,3%	40%	p = 0,298	
Hiperuricemie	3,7%	20%	p = 0,09	
TBC pulmonar	13,4%	0	p = 0,21	
Hepatita B sau C	8,6%	0	p = 0,63	
Afectare articulații mari	7,3%	0	NS	
Afectare articulații mici	92,7%	100%	NS	
Stadiu	2	17%	40%	NS
	3	72%	50%	NS
	4	11%	10%	NS
Afectare sistemică	25,6%	40%	0,33	
Corticoterapie	45,1%	30%	0,60	
Tratament cu statine	68,3%	60%	0,59	

În lotul studiat bărbații au avut afectate peste 4 articulații mici, pe când femeile au prezentat și afectare de articulații mari (7,3%). 50% dintre bărbați au prezentat valori intens pozitive ale FR față de 32,93% dintre femeile (p = 0,32), formele seronegative de boală fiind în procent mai mic (Fig. 1 și 2).

Dintre femeile, 87,8% erau la menopauză de cauză naturală sau chirurgicală, iar numărul de

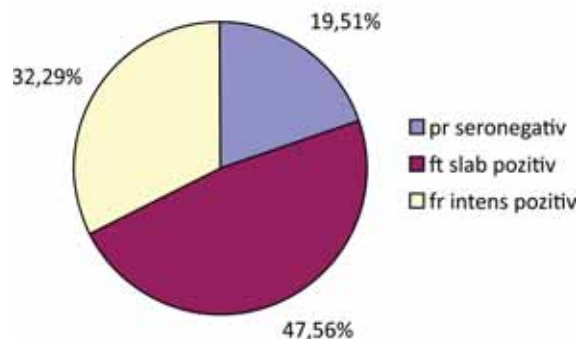


FIGURA 1. Distribuția formelor după serologie la femei

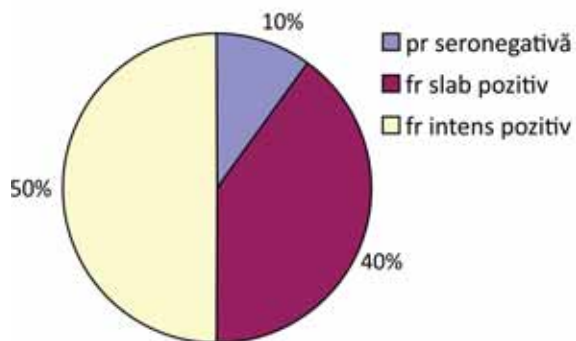


FIGURA 2. Distribuția formelor după serologie la bărbați

nașteri (13,4% – nici o naștere, 43,9% – o naștere, 37,8% – două nașteri și 4,8% – peste două nașteri) nu a influențat semnificativ statistic nici vârsta de debut a bolii, nici evoluția acesteia. Există studii care au emis ipoteza că poliartrita este mai frecventă la nulipare și la femeile cu peste doi copii. Statusul hormonal și reproductiv al femeii au o mare influență asupra apariției bolii. Multe studii au arătat că sarcina,

alăptarea și chiar durata alăptării, utilizarea contraceptivelor orale pot influența pozitiv apariția și evoluția bolii, în timp ce perioada postpartum, menopauza precoce (sub 45 de ani) au influență negativă. (8,9)

Procentul de fumători a fost redus (13%) și am identificat diferențe semnificative statistic față de nefumători doar în valorile IMC, care au fost mai scăzute la fumători ($p = 0,005$). Răspunsul la terapia biologică a fost însă semnificativ, mai bun la nefumători decât la fumători, cu $p=0,036$. Literatura de specialitate (5) și studiile efectuate în ultimii 10 ani consideră fumatul cel mai puternic dintre factorii de risc de mediu cunoscuți pentru poliartrita reumatoidă, fumătorii având evoluție mai severă, cu eroziuni accentuate la nivelul articulațiilor și răspuns slab la tratamentul cu anti TNF-alpha, făcând necesară înlocuirea lor și corticoterapie asociată.

Pacienții au prezentat 18,5% forme seronegative de boală, 48,5% – forme cu FR slab pozitiv și 33% forme cu FR intens pozitiv. Formele seropozitive s-au caracterizat prin valori semnificativ crescute ale DAS28 ($p=0,012$), iar formele seronegative au prezentat evoluție mult mai bună a DAS28 în timp, sub terapie biologică, corticoterapia fiind utilizată în egală măsură.

Cei mai mulți pacienți (69,6%) au fost clasificați în stadiul 3 de boală, 10,9% în stadiul 4 și 19,6% în stadiul 2, unde au existat diferențe între bărbați și femei (17% dintre femei și 40% dintre bărbați). Afectarea sistemică a fost identificată la 27,2% dintre bolnavi, cu procent mai

ridicat la bărbați, dar nesemnificativ statistic ($p=0,33$). Dintre manifestările sistemice au fost întâlnite 10,9% fibroza pulmonară, 8,7% – noduli subcutanați sau pulmonari și, în măsură mai mică, celelalte afectări. 13% dintre pacienți au necesitat protezare de genunchi, toți având forme seropozitive, cu $p = 0,002$ semnificativ statistic între bolnavii cu forme cu FR intens pozitiv (75%) și cei cu FR slab pozitiv (25%).

Osteoporoza a fost prezentă la 55,4% dintre subiecți, predominând la femeile la menopauză cu p semnificativ statistic ($p = 0,004$). Bolnavii care aveau osteoporoză au prezentat valori crescute ale DAS28 ($p = 0,03$), ale PRC ($p = 0,04$), colesterolului ($p = 0,01$) și valori mai scăzute ale clearance-ului la creatinină ($p = 0,001$). 11,9% dintre pacienți au prezentat fracturi vertebrale sau nevertebrale, favorizate de osteoporoză ($p = 0,01$), vârsta înaintată și afectarea funcției renale ($p = 0,01$).

Afectarea cardiovasculară a fost prezentă în lotul studiat în procent de 69,6% dislipidemia, 15,2% – diabet zaharat, 5,4% – boală vasculară periferică, 54,3% – hipertensiune arterială, 2,17% – accident vascular, 57,6% – boală cardiacă ischemică. Remarcăm faptul că boala cardiacă, diabetul zaharat și dislipidemia au fost mai frecvent întâlnite în rândul femeilor, mai ales după instalarea menopauzei. Nu am identificat corelație semnificativ statistică între nivelul de colesterol și markerii de inflamație sau tratamentul biologic efectuat, după cum au fost identificate în unele studii. (6) Deși nu am găsit

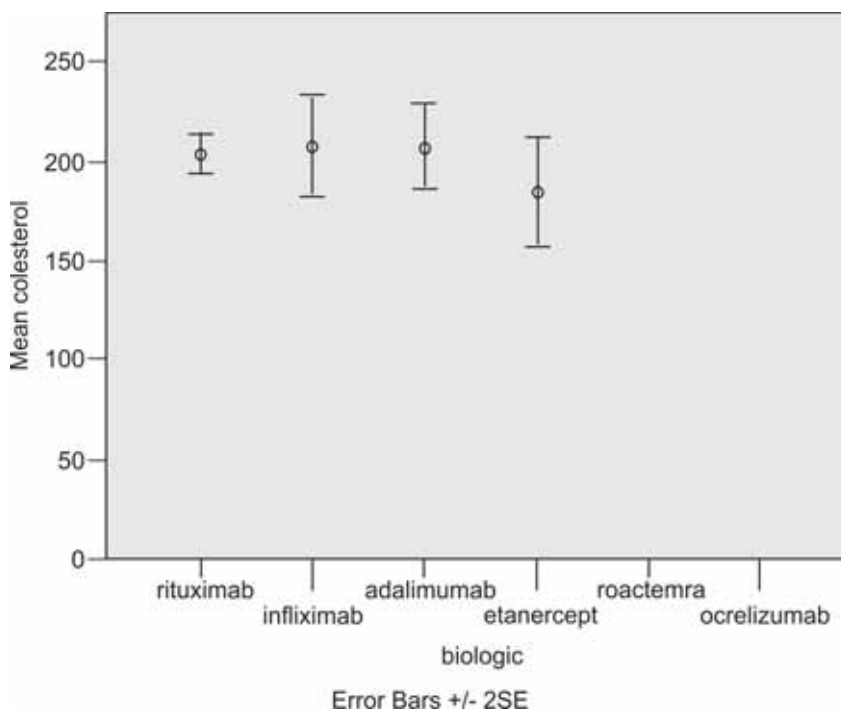


FIGURA 3. Corelația între nivelul de colesterol și utilizarea terapiei biologice

diferențe semnificativ statistic ($p = 0,06$), putem remarca totuși faptul că valorile cele mai scăzute ale colesterolului le-am întâlnit la pacienții care se aflau în tratament cu etanercept (Fig. 3).

Dintre pacienții cu dislipidemie, 89,1% aveau în schema terapeutică statină (Fig. 4), relevând atenția deosebită pe care o acordă medicii riscului cardiovascular și în mod particular dislipidemiei. Se știe că poliartrita reumatoidă se caracterizează printr-un proces accelerat de ateroscleroză și constituie un factor de risc asimilabil

diabetului zaharat, scurtând durata de viață cu circa 10 ani. (7)

Pacienții au primit tratament biologic cu rituximab, infliximab, adalimumab și etanercept (Fig. 5).

Am identificat diferențe semnificativ statistic la nivelul distribuției și evoluției DAS 28 ($p=0,001$), respectiv între pacienții tratați cu infliximab față de cei cu adalimumab ($p=0,01$), și cei tratați cu rituximab față de cei cu adalimumab ($p<0,001$), precum și la nivelul VSH, cu diferență

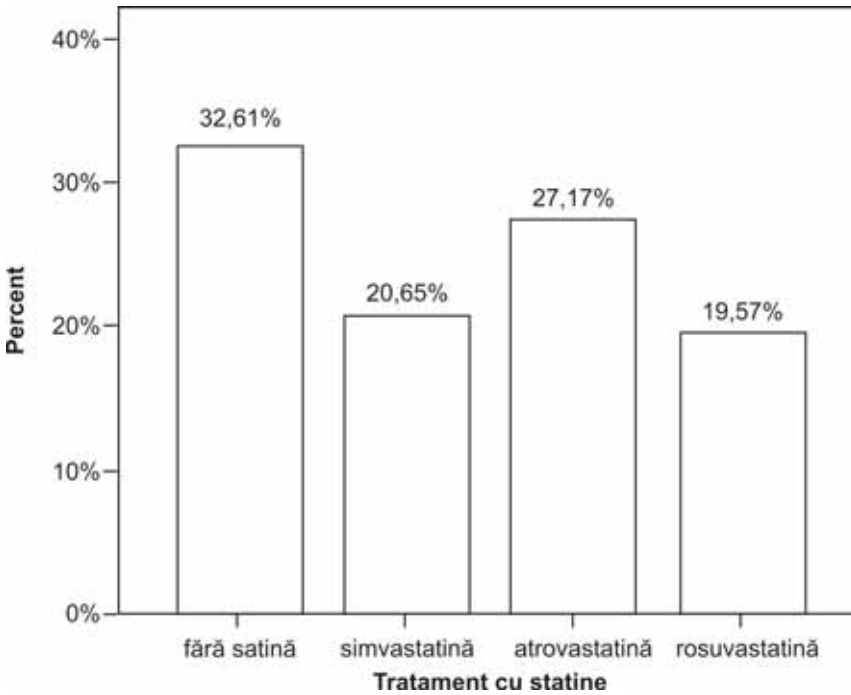


FIGURA 4. *Tratamentul cu statine al pacienților cu dislipidemie și terapie biologică*

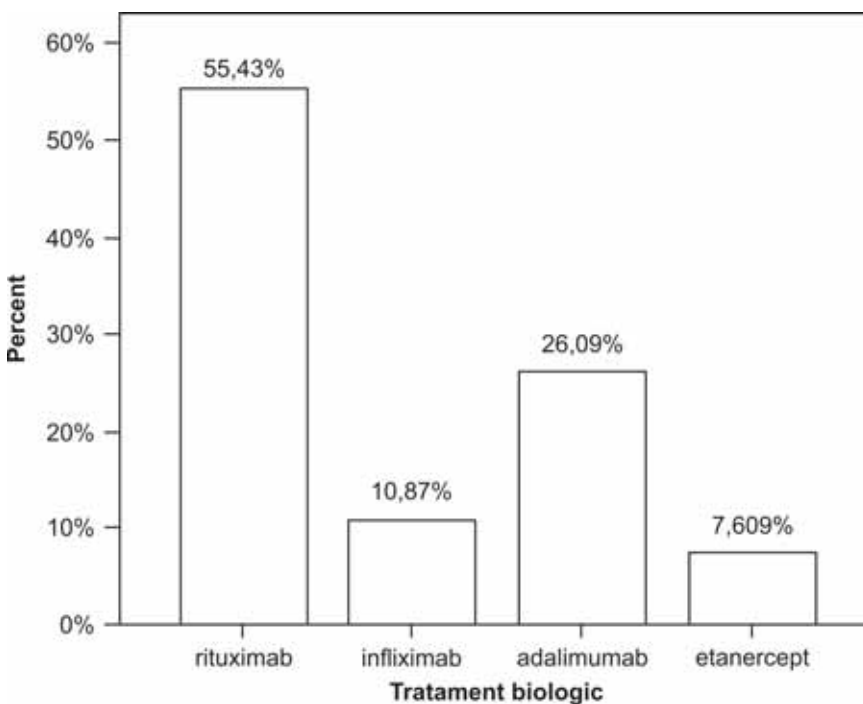


FIGURA 5. *Agenți biologici utilizați în lotul studiat*

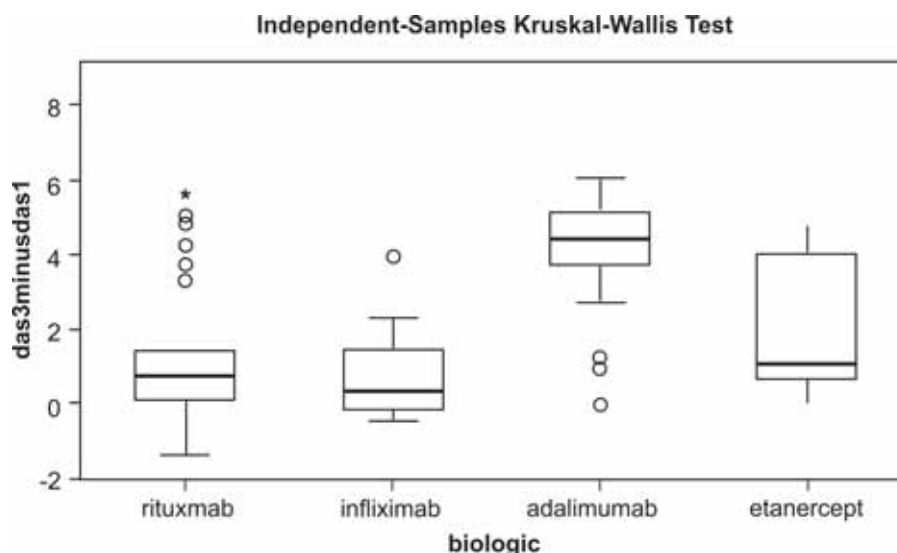


FIGURA 6. Evoluția DAS 28 la pacienți cu poliartrită reumatoidă tratați cu agenți biologici

semnificativă ($p=0,04$) (Fig. 6). Putem afirma astfel că în lotul considerat, evoluția DAS28 și VSH în timp a fost semnificativ mai bună în cazul pacienților tratați cu adalimumab și rituximab.

Tratamentul biologic nu a influențat semnificativ alți parametri clinici sau paraclinici. Prezentarea la spital și internările au fost semnificativ mai crescute în cazul tratamentului cu rituximab față de adalimumab ($p=0,003$), în timp ce prezentarea la medicul de familie a fost, din contră, mai scăzută în cazul rituximabului ($p=0,01$).

CONCLUZII

Cea mai mare parte dintre pacienții cu poliartrită reumatoidă au provenit din mediul urban.

În lotul studiat au predominat persoanele cu studii medii față de cei cu studii superioare.

Persoanele cu studii medii s-au prezentat mai frecvent la cabinetul medicului de familie față de cei cu studii superioare, care se adresează mai frecvent medicului specialist reumatolog și spitalului.

Doar 20,7% dintre pacienți au fost salariați, putând să desfășoare activitatea profesională.

Diferențe semnificative statistic între sexe am constatat doar pentru valorile DAS 28, VSH, mai crescute în cazul femeilor.

Bărbații au prezentat mai frecvent forme cu serologie intens pozitivă și afectarea articulațiilor mici.

Femeile au prezentat tuberculoză pulmonară (13,4%) și infecție cu virus hepatic B sau C (8,6%).

Riscul cardiovascular a fost mai mare la femei, care au prezentat multipli factori de risc tradiționali în procent mai mare decât bărbații.

Fumătorii au avut un răspuns mai slab la terapia biologică, măsurat prin variația DAS 28.

Nu am identificat în lotul studiat corelații semnificative statistic ale colesterolului cu markerii de inflamație.

Deși nu a existat o corelație semnificativă statistic, totuși remarcăm că pacienții tratați cu etanercept au avut niveluri mai scăzute de colesterol.

89,1% dintre pacienții cu dislipidemie au în schema terapeutică statine, medicii și pacienții conștientizând importanța dislipidemiei și a inflamației în evoluția bolii.

Adalimumab a avut un efect de scădere DAS 28, mai accentuat în timp față de ceilalți agenți biologici.

BIBLIOGRAFIE

- Bălănescu A.** Poliartrita reumatoidă. În: Ionescu Ruxandra, Esențialul în reumatologie, Editura Medicală Amaltea, 2006.
- Ancuța I., Radu C.P.** Managementul pacientului cu poliartrită reumatoidă în România, *Management in health* 2011; 15:2
- Mazilu D., Ionescu R.** Cum alegem tratamentul biologic potrivit pentru un pacient cu poliartrită reumatoidă?, *Revista Română de Reumatologie*, 2012; XXI, 3: 128-132
- Smolen J.S., Aletaha D.** Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force, *Ann Rheum Dis* 2010; 69:631-637.
- Jecu D., Bojincă M.** Influența fumaturii asupra răspunsului la tratamentul cu blocanți TNF- α , *Revista Română de Reumatologie*, 2011; XX, 4: 254-258

6. **Bag-Ozbek A., Giles J.T.** Inflammation, adiposity, and atherogenic dyslipidemia in rheumatoid arthritis: is there a paradoxical relationship?, *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015 Feb; 15(2):497.
7. **Cinteză M., Ștefania Magda,** Poliartrita reumatoidă vs diabetul zaharat ca factor de risc pentru boala cardiovasculară: studiul CARRE, *Ann Rheum Dis*, 2009; 68: 1395-1400
8. **Hochberg M., Silman A.J., Smolen J.S., Weinblatt M.E., Weisman M.H.,** Rheumatoid arthritis, Philadelphia, Mosby Elsevier 2009
9. **Hochberg M., Silman A.J., Smolen J.S., Weinblatt M.E., Weisman M.H.** Rheumatology, sixth edition, Philadelphia, Mosby Elsevier 2015
10. **Zubieta J.A.A., Thomas J., Sadatsafavi M., et al.** Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies, *Ann Rheum Dis*, 2012; 71: 1524-1529
11. **Curtis J.R., John A., Baser O.** Dyslipidemia and changes in lipid profiles associated with rheumatoid arthritis and initiation of anti-tumor necrosis factor therapy, *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012 Sep; 64(9):1282-91
12. **Dougados M., Soubrier M., Antunez A., et al.** Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA), *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan; 73(1): 62-68.

Vizitați site-ul

SOCIETĂȚII ACADEMICE DE MEDICINĂ A FAMILIEI

www.samf.ro