



Obesitas sebagai Faktor Risiko Rheumatoid Arthritis

Velania R. O. Maniking,¹ Elvin C. Angmalisang,² Djon Wongkar²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

²Bagian Anatomi dan Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi Manado, Indonesia

Penulis Korespondensi: eangmalisang@unsrat.ac.id

Abstract: Obesity is excess fat in the body, which clinically has a relationship with body mass index (BMI) which is thought to be a risk factor for several musculoskeletal disorders such as rheumatoid arthritis (RA). The aim of this study is to determine obesity as a risk factor of RA. The study was conducted using a literature review method and the literature was taken from 1 database, Pubmed. The keywords used were Body Mass Index AND Obesity AND Rheumatoid Arthritis. The article search used the PICOS framework, and obtained 12 literatures. For the result, obesity as a significant risk factor for the development of RA. In conclusion, this study was found that obesity can be a risk of RA.

Keywords: Body Mass Index; Obesity; Rheumatoid Arthritis

Abstrak: Obesitas merupakan kelebihan lemak pada tubuh, yang secara klinis memiliki hubungan dengan indeks massa tubuh (IMT) yang diperkirakan dapat menjadi salah satu faktor risiko pada beberapa gangguan muskuloskeletal seperti rheumatoid arthritis (RA). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui obesitas sebagai salah satu faktor risiko RA. Penelitian ini menggunakan metode *literature review* yang diambil dari 1 database, Pubmed. Kata kunci yang digunakan adalah *Body Mass Index AND Obesity AND Rheumatoid Arthritis*. Pencarian artikel digunakan *PICOS framework* dan didapatkan 12 literatur. Hasil yang didapatkan adalah obesitas merupakan salah satu faktor risiko yang signifikan terjadinya perkembangan RA. Sebagai simpulan, penelitian ini menunjukkan bahwa obesitas dapat menjadi salah satu faktor risiko RA.

Kata kunci: Indeks Massa Tubuh; Obesitas; Rheumatoid Arthritis

PENDAHULUAN

Obesitas adalah kelebihan lemak pada tubuh, yang secara klinis berhubungan dengan tinggi badan dan berat badan yaitu indeks massa tubuh, dengan mempertimbangkan faktor usia, etnis, dan otot.¹ Obesitas secara tegas ditetapkan sebagai salah satu epidemi besar abad ke-21. Di seluruh dunia, obesitas dianggap langka sampai pertengahan abad sebelumnya, tetapi sekarang ada 1,9 miliar orang dewasa yang mengalami kelebihan berat badan dan lebih dari 650 juta orang mengalami kegemukan secara global.² Indeks Massa Tubuh (IMT) merupakan indikator yang paling sering digunakan untuk menentukan

status gizi dari seseorang.^{3,4} Peningkatan IMT diidentifikasi sebagai faktor risiko independen untuk pengembangan gejala gangguan muskuloskeletal dikarenakan berat badan yang berlebihan meningkatkan tekanan mekanis pada sendi serta jaringan tubuh dan dapat menyebabkan keterbatasan fisik maupun nyeri pada sistem muskuloskeletal.^{3,5,6} Indeks massa tubuh yang tidak normal seperti *overweight* dan *obese* dapat ditemui pada beberapa gangguan muskuloskeletal salah satunya adalah rheumatoid arthritis.⁷

Rheumatoid arthritis (RA) adalah inflamasi pada sendi yang paling sering didiagnosis dengan prevalensi hingga 1% di seluruh dunia. RA biasanya muncul dengan

nyeri dan kekakuan pada banyak sendi, paling sering pada pergelangan tangan, sendi proksimal interphalangeal dan sendi metacarpophalangeal.^{8,9} Pembengkakan sendi pada RA mencerminkan peradangan membran sinovial akibat aktivasi imunitas, dan ditandai dengan infiltrasi leukosit ke dalam kompartemen sinovial.⁹ Faktor risiko yang ditetapkan atau diduga pada RA yaitu usia, predisposisi genetik, antigen leukosit (HLA-DR4), merokok, pola makan dan aktivitas fisik.¹

Pada prinsipnya, termasuk di negara berkembang, gangguan muskuloskeletal seperti artritis, reumatik dan lain-lain dapat menjadi beban tersendiri pada pasien. Meskipun jarang yang dapat menimbulkan mortalitas, tetapi pada beberapa kasus gangguan ini dapat menyebabkan rasa tidak nyaman, kurangnya produktivitas, dan menurunkan kualitas hidup bagi penderitanya.¹⁰ Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian *literatur review* untuk membahas dan menelaah dari berbagai informasi ilmiah mengenai obesitas sebagai faktor risiko rheumatoid arthritis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui obesitas sebagai faktor risiko dari rheumatoid arthritis.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan dalam bentuk *literature review* yang dilakukan dengan identifikasi, evaluasi dan interpretasi terhadap semua hasil penelitian tertentu, topik tertentu atau fenomena yang menjadi perhatian. *Literature review* adalah metode penelitian yang merangkum hasil-hasil penelitian primer untuk menyajikan fakta yang lebih kompherensif dan berimbang. Penelitian ini dilakukan pada bulan September-November 2021. Data yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan data sekunder yang diperoleh bukan dari pengamatan langsung. Data yang didapat berupa hasil penelitian, jurnal ilmiah, artikel nasional maupun internasional yang bereputasi baik dengan tema yang sudah ditentukan. Pencarian data menggunakan satu database yaitu Pubmed, serta sesuai kriteria yang ditentukan (tabel 1). Kata kunci yang digunakan dalam pencarian artikel ini adalah *Body Mass Index AND Obesity AND Rheumatoid Arthritis* yang diambil dalam lima tahun terakhir.

Berdasarkan hasil pencarian pada database, peneliti mendapatkan artikel sebanyak 328 yang sesuai dengan kata kunci. Kemudian artikel dilakukan skrining kembali berdasarkan judul yang akan dibahas, hasilnya didapatkan 21 artikel yang sesuai dan 307 artikel yang dieksklusi. Selanjutnya dilakukan skrining kembali berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, didapatkan 12 artikel yang akan dibahas.

Tabel 1. Kriteria Inklusi dan Eksklusi dalam *Literature Review*

Kriteria	Inklusi	Eksklusi
<i>Population</i>	Pasien rheumatoid arthritis	-
<i>Intervention</i>	Obesitas	-
<i>Comparators</i>	-	-
<i>Outcomes</i>	Faktor risiko rheumatoid arthritis	-
<i>Study Design</i>	<i>Cross-sectional study, cohort study, clinical trial, case control, study eksperimental</i>	-
Tahun Publikasi	2016-2021	< 2016
Bahasa	Bahasa Inggris	-
Isi	Membahas tentang obesitas dan rheumatoid arthritis	-

HASIL PENELITIAN

Setelah melalui tahap seleksi studi, terdapat 12 literatur yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Peneliti, tahun publikasi, judul, desain, populasi, lokasi, serta hasil penelitian dari seluruh literatur yang telah seleksi terdapat pada tabel hasil seleksi literatur (Tabel 2). Hasil seleksi literatur terdiri dari lima penelitian cross sectional, empat penelitian cohort, dua penelitian case control dan satu penelitian experimental.

Tabel 1. Hasil Seleksi Literatur

No	Peneliti, Tahun, Lokasi	Judul	Jenis Penelitian	Sampel	Hasil Penelitian
1.	Bauer et al, 2017 ¹¹ California, Amerika Serikat	<i>Joint-specific assessment of swelling and power Doppler in obese rheumatoid arthritis patients</i>	<i>Cross-sectional</i>	43 pasien	Nilai prediksi positif dari sendi yang bengkak secara signifikan lebih rendah pada kelompok IMT yang lebih tinggi (0,71 pada IMT <25, 0,58 pada IMT 25-30 dan 0,44 pada IMT <30) (p = 0,02).
2.	Ljung et al, 2016 ¹² Västerbotten, Swedia	<i>Abdominal obesity, gender and the risk of rheumatoid arthritis</i>	<i>Case-control</i>	2 kelompok dari proyek <i>Västerbotten Intervention Programme (VIP) and the Northern Sweden Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (MONICA)</i>	Di antara pria dengan IMT di atas normal, risiko RA meningkat 3-5 kali lipat pada usia 50 tahun atau lebih awal dan obesitas sentral dengan lingkar pinggang > 102 cm dapat 2-3 kali lipat terjadi peningkatan risiko RA, tetapi tidak pada obesitas sentral > 88 cm pada wanita.
3.	Ayhan et al, 2016 ¹³ Turki	<i>Obesity associated with active, but preserved joints in rheumatoid arthritis : results from our National Registry</i>	<i>Cross-sectional</i>	1038 pasien	Penelitian ini menunjukkan bahwa populasi RA memiliki individu obesitas dua kali lipat daripada populasi umum dan IMT dikaitkan dengan aktivitas penyakit yang tinggi, peningkatan skor nyeri, dan tingkat laju endap darah (LED).
4.	Yamazaki et al, 2020 ¹⁴ Hamamatsu, Jepang	<i>Obesity and remission rates in Japanese patients with rheumatoid arthritis requiring anti-tumor necrosis factor alpha</i>	<i>Cohort-retrospective</i>	382 pasien	Dibandingkan dengan berat badan pasien yang normal, multivariat OR (<i>odds ratio</i>) untuk respon yang buruk pasien obesitas adalah 2,2 (95% CI(<i>Confidence Interval</i>): 0,5-9,4). Tidak ditemukan hubungan yang signifikan secara statistik antara obesitas dan respons yang buruk terhadap terapi anti-TNF α pada pasien Jepang dengan RA.

<p>5. Goossens et al, 2019¹⁵ Paris, Prancis</p>	<p><i>Overweight and obesity affect clinical assessment of synovitis in rheumatoid arthritis: Comparison of ultrasonography and clinical exam</i></p>	<p>Cross-sectional</p>	<p>76 pasien</p>	<p>Nilai DAS28 lebih tinggi dengan ultrasonografi daripada pemeriksaan klinis dalam kelompok kelebihan berat badan saja. Analisis varian satu arah (ANOVA) mengungkapkan perbedaan yang signifikan antara DAS28 di antara 3 subkelompok IMT ($p=0,046$).</p>
<p>6. Schäfer et al, 2020¹⁶ Berlin, Jerman</p>	<p><i>Obesity reduces the real-world effectiveness of cytokine-targeted but not cell-targeted disease-modifying agents in rheumatoid arthritis</i></p>	<p>Cohort</p>	<p>10.593 pasien</p>	<p>Obesitas memiliki dampak negatif pada peningkatan DAS28 (<i>Disease Activity Score 28</i>) sendi menggunakan LED sebagai pemacu peradangan sebesar $-0,15$ (95% CI: $-0,26$; $-0,04$) unit untuk wanita yang menerima DMARD sintetis konvensional, $-0,22$ (95% CI: $-0,31$; $-0,12$) unit untuk wanita yang menerima penghambat TNF (<i>tumor necrosis factor</i>), $-0,22$ (95% CI: $-0,42$; $-0,03$) unit untuk wanita yang menerima tocilizumab dan $-0,41$ (95% CI: $-0,74$; $-0,07$) unit untuk pria yang menerima tocilizumab.</p>
<p>7. Tada et al, 2021¹⁷ Osaka, Jepang</p>	<p><i>Screening for sarcopenia and obesity by measuring thigh muscle and fat thickness by ultrasound in patients with rheumatoid arthritis</i></p>	<p>Cross-sectional</p>	<p>84 pasien</p>	<p>Ketebalan otot secara signifikan lebih rendah pada pasien RA dengan sarcopenia dibandingkan mereka yang tidak ($23,8$ vs $28,2$ mm, $P 0,001$) dan ketebalan lemak $\geq 8,1$ mm pada pria serta ketebalan lemak $\geq 14,6$ pada wanita terindikasi obesitas.</p>
<p>8. Ranganath et al, 2017¹⁸ California, Amerika Serikat</p>	<p><i>Obesity impacts swelling of ankle and foot joints in early rheumatoid arthritis patients</i></p>	<p>Cross-sectional</p>	<p>323 pasien</p>	<p>Sendi metacarpophalangeal dan sendi ekstremitas bawah (lutut, pergelangan kaki, sendi metatarsophalangeal) dikaitkan dengan peningkatan pembengkakan pada semua kelompok IMT ($p<0,05$).</p>

9.	Baker et al. 2019 ¹⁹ Pennsylv-ania, Philadephia	<i>Obesity, weight loss and progression of disability in rheumatoid arthritis</i>	Cohort	23.323 data dari <i>National Bank of Rheumatic Disease</i> dan 1.697 data dari <i>Veteran Affairs RA (VARA)</i>	Skor cacat RA lebih tinggi di antara pasien gemuk dibandingkan dengan kelebihan berat badan di kedua tempat, di <i>National Bank of Rheumatic Disease</i> [B: 0,17 (0,14, 0,20) p<0,001] dan <i>Veteran Affairs RA (VARA)</i> [B: 0,17 (0,074, 0,27) p = 0,001] sehingga dapat disimpulkan bahwa obesitas berkaitan dengan perkembangan kecacatan RA.
10.	Marchand et al. 2021 ²⁰ Boston, Amerika Serikat	<i>Abdominal obesity in comparison with general obesity and risk of developing rheumatoid arthritis in women</i>	Cohort	822 kasus insiden RA pada dua data dari <i>Nurses' Health Study (NHS)</i> dan <i>NHS II</i>	Wanita dengan lingk pinggang (LP) >35 inci (88 cm) mengalami peningkatan risiko RA (HR 1,22, 95% CI 1,06-1,41), IMT dikaitkan dengan RA (HR _{QMI} 30 _{vs<25} 1,33, 95% CI 1,05-1,68) dan SA seropositif, bahkan setelah disesuaikan untuk LP dan dalam analisis LP hubungan ini lebih kuat di kalangan wanita muda dan menengah sehingga dapat disimpulkan bahwa obesitas sentral dikaitkan dengan peningkatan risiko RA, terutama untuk RA seropositif.
11.	Hedström AK et al. 2019 ²¹ Swedia	<i>Interplay between obesity and smoking with regard to rheumatoid arthritis risk</i>	Case Control	3572 kasus dan 5772 <i>matched controls</i>	Di antara wanita, risiko ACPA-RA positif dan ACPA-RA negatif meningkat dengan meningkatnya IMT sedangkan hubungan terbalik diamati di antara laki-laki untuk ACPA-RA positif. Hasilnya dipertimbangkan dari onset RA apakah sebelum atau sesudah usia 55 tahun.
12.	Alvermini et al. 2019 ²² Roma, Italia	<i>Overweight/obesity affects histological features and inflammatory gene signature of synovial membrane of rheumatoid arthritis</i>	Experimental study	138 pasien	Pasien RA yang kelebihan berat badan / obesitas pada onset penyakit menunjukkan tingkat sitokin inflamasi yang menyimpang terkait dengan tingkat peradangan sinovial.

BAHASAN

Setelah penelusuran terhadap kedua belas literatur, didapatkan bahwa pada beberapa penelitian menunjukkan risiko terjadinya dan meningkatnya aktivitas RA signifikan pada individu yang mengalami obesitas atau kelebihan berat badan berdasarkan perhitungan IMT.^{13,15-19} Pada penelitian-penelitian yang telah diulas, status obesitas dalam penelitian banyak menggunakan IMT sebagai cara untuk menilai seseorang yang termasuk obesitas dan yang paling sering digunakan adalah kriteria IMT menurut WHO^{11-14,17-22} yang ikut memvariasikan hasil dari penelitian-penelitian tersebut. Terdapat nilai signifikan bahwa individu yang memiliki IMT di atas normal (*overweight* atau obesitas) dikaitkan dengan terjadinya peningkatan pembengkakan pada daerah sendi (sendi metacarpophalangeal dan ekstremitas bawah), adanya tingkat peradangan sinovial pada pasien RA, dapat meningkatkan perkembangan kecacatan terhadap RA serta memiliki dampak negatif pada peningkatan DAS28 sendi nyeri.^{16,18,19,22} Sehingga hal ini menunjukkan IMT yang tidak normal, terlebih obesitas, secara signifikan dapat menjadi salah satu faktor risiko terjadinya RA.

Mekanisme terhadap hasil di atas yang diterima saat ini berhubungan dengan adanya proses inflamasi jaringan adiposa yang mendasari hubungan obesitas dan RA. Hal ini dapat dimediasi oleh adipositokin yaitu suatu kelompok protein larut yang disekresikan oleh adiposit yang terutama diproduksi oleh jaringan adiposa yang nantinya bersama faktor-faktor lainnya dapat mengakibatkan destruksi sendi dan dapat meningkatkan terjadinya RA.^{13,18,19} Selain adipositokin, leptin juga berperan aktif pada pasien RA yang memiliki obesitas. Diketahui bahwa pada pasien RA, leptin mampu meningkatkan jumlah sirkulasi folikel sel Th (Sel TFH), tingkat Interleukin (IL) 6, IL21, IL12, terutama melalui aktivasi jalur STAT1 (*Signal transducer and activator of transcription 1*) dan STAT3. Sementara leptin lebih terlibat dalam proses inflamasi, adipositokin tampaknya meningkatkan erosi tulang. Ini mungkin disebabkan oleh induksi osteopontin oleh fibroblas sinovial.²³

Di sisi lain, terdapat dua penelitian menyatakan bahwa IMT yang berlebihan atau obesitas tidak ditemukan pengaruhnya

sebagai faktor risiko RA.^{11,14} Pada penelitian tersebut didapati bahwa nilai prediksi sendi yang bengkak akan rendah pada kelompok IMT yang lebih tinggi. Hal ini menunjukkan obesitas tidak berpengaruh pada sendi dikarenakan individu obesitas tidak mencapai remisi penyakit atau tidak menyebabkan masalah pada RA dibandingkan dengan pasien *non-obese*.¹¹ Penelitian yang lain menunjukkan bahwa tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara obesitas dan respon buruk pasien RA. Hal ini dikarenakan efek obesitas pada farmakokinetik manusia memiliki beberapa faktor yang rumit sehingga secara klinis sendi yang bengkak tidak mewakili sinovitis yang sejati pada individu *obese*.¹⁴

Sebagai tambahan, pada beberapa penelitian ditemukan bahwa peningkatan risiko perkembangan RA bukan hanya terhadap obesitas secara umum saja melainkan juga pada obesitas sentral.^{12,20} Pada pria yang memiliki IMT di atas normal dan pria yang memiliki obesitas sentral dengan LP > 102 cm dapat meningkatkan 3-5 kali lipat risiko terjadinya RA. Hal ini dikarenakan proporsi lemak tubuh pada intraabdominal dikategorikan paling banyak, sehingga produksi dan sekresi zat proinflamasi dapat menunjukkan obesitas sentral pada pria lebih berpengaruh terhadap perkembangan RA dibandingkan pada wanita.¹² Sedangkan pada kalangan wanita muda dan wanita paruh baya (55 tahun) yang dilakukan penelitian pada dua kelompok yang berbeda ditemukan hasil bahwa obesitas sentral dapat dikaitkan dengan peningkatan risiko RA terutama untuk RA seropositif. Hal ini ditunjukkan pada hubungan obesitas sentral dengan onset dini dan lambat pada perkembangan RA yang unik, dengan mempertimbangkan sarkopenia pada usia lebih tua yang menyebabkan perubahan komposisi tubuh.²⁰

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan melalui *literature review* terhadap 12 literatur, ditemukan 10 dari 12 literatur yang menunjukkan bahwa individu dengan IMT kategori kelebihan berat badan maupun obesitas secara signifikan dapat menjadi salah satu faktor risiko RA. Oleh karena itu, disimpulkan bahwa obesitas dapat sebagai salah satu faktor risiko yang signifikan terjadinya perkembangan RA.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity: Executive summary. *Endocr Pract.* 2016;22(7):842-884.
2. Nishiyama T, Kohno Y, Koishi K. *Anesthesia for Bariatric Surgery*. Vol 22. Ninth Edit. Elsevier; 2012.
3. Misra A, Dhurandhar N V. Current formula for calculating body mass index is applicable to Asian populations. *Nutr Diabetes.* 2019;9(1).
4. Takesian M, Santo MA, Gadducci AV, Santarém GC de F, Greve J, Silva PR, et al. Trunk body mass index: A new reference for the assessment of body mass distribution. *Arq Bras Cir Dig.* 2018;31(1):10-13.
5. Thamrin Y, Pasinringi S, Darwis AM, Putra IS. Relation of body mass index and work posture to musculoskeletal disorders among fishermen. *Gac Sanit.* 2021;35: S79-S82.
6. Rosa S, Martins D, Martins M, Guimarães B, Cabral L, Horta L. Body Mass Index and Musculoskeletal Pain: A Cross-Sectional Study. *Cureus.* 2021;13(2):8-12.
7. Purnawijaya MA, Aidatmika IPG. Muskuloskeletal Dan Distribusinya Menggunakan Nbm (Nordic Body Map) Pada Anggota Senam Satria Nusantara the Assosiation of Body Mass Index and Musculoskeletal Disorder and Their Distribution Using Nbm (Nordic Body Map) To Members of Satria Nusantara a. *Fak Kedokt Univ Udayana.* 2015.
8. Wasserman A. Rheumatoid Arthritis: Common Questions About Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2018;97(7):455-462.
9. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2021;388(10055):2023-2038. doi:10.1016/S0140-6736(16)30173-8
10. Feng X, Xu X, Shi Y, Liu X, Liu H, Hou H, et al. Body Mass Index and the Risk of Rheumatoid Arthritis: An Updated Dose-Response Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2019;2019.
11. Bauer EM, Ben-Artzi A, Duffy EL, Elashoff DA, Vangala SS, Fitzgerald J, et al. Joint-specific assessment of swelling and power Doppler in obese rheumatoid arthritis patients. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):1-8.
12. Ljung L, Rantapää-Dahlqvist S. Abdominal obesity, gender and the risk of rheumatoid arthritis - a nested case-control study. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):1-8.
13. Ayhan FF, Ataman Ş, Rezvani A, Paker N, Taştekin N, Kaya T, et al. Obesity associated with active, but preserved joints in rheumatoid arthritis: Results from our national registry. *Arch Rheumatol.* 2016;31(3):272-280.
14. Yamazaki K, Suzuki E, Ishihara R, Miyamoto T. Obesity and remission rates in Japanese patients with rheumatoid arthritis requiring anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arch Rheumatol.* 2020;35(4):600-608.
15. Goossens J, Coustet B, Palazzo E, Dieudé P, Ottaviani S. Overweight and obesity affect clinical assessment of synovitis in rheumatoid arthritis: Comparison of ultrasonography and clinical exam. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(1):49-54.
16. Schäfer M, Meißner Y, Kekow J, Berger S, Remstedt S, Manger B, et al. Obesity reduces the real-world effectiveness of cytokine-targeted but not cell-targeted disease-modifying agents in rheumatoid arthritis. *Rheumatol (United Kingdom).* 2020;59(8):1916-1926.
17. Tada M, Yamada Y, Mandai K, Hidaka N. Screening for sarcopenia and obesity by measuring thigh muscle and fat thickness by ultrasound in patients with rheumatoid arthritis. *Osteoporos Sarcopenia.* 2021;7(2):81-87.
18. Ranganath VK, Duffy E, Garg V, Woodworth T, Taylor M, Paulus H, et al. Obesity Impacts Swelling of Ankle and Foot Joints in Early Rheumatoid Arthritis Patients. HHS Public Access. *Physiol Behav.* 2017;176(1):100-106.
19. Baker JF, England BR, Mikuls TR. U . S . Department of Veterans Affairs. 2019;70(12):1740-1747.

-
20. Marchand NE, Sparks JA, Tedeschi SK, Malspeis S, Karlson EW, Lu B. Risk of Developing Rheumatoid Arthritis in Women. *2021*;48(2):165-173.
21. Hedstrom AK, Klareskog L, Alfredsson L. Interplay between obesity and smoking with regard to RA risk. *RMD Open*. 2019;5(1):1-6.
22. Alivernini S, Tolusso B, Gigante MR, Petricca L, Bui L, Fedele AL, et al. Overweight/obesity affects histological features and inflammatory gene signature of synovial membrane of Rheumatoid Arthritis. *Sci Rep*. 2019;9(1):1-12.
23. Testa D, Calvacchi S, Petrelli F, Giannini D, Bilia S, Alunno A, et al. One year in review 2021: Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(3):445-452.