



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2018/2019

Campus Universitario di Savona

Fattori di rischio nella fibromialgia: revisione della letteratura

Candidato:

Dott.ssa Caoduro Francesca

Relatore:

Dott.ssa FT-OMPT Zoccarato Eleonora

APPENDICE

ABSTRACT	4
INTRODUZIONE	6
La fibromialgia (FM)	6
Epidemiologia	7
Storia e criteri diagnostici.....	7
Sintomatologia	10
MATERIALI E METODI	15
Disegno dello studio	15
Obiettivi e quesito di revisione	15
Criteri di elegibilità	15
Fonti di informazione e ricerca della letteratura	16
Selezione degli studi.....	16
Valutazione della qualità degli studi	17
Estrazione dei dati	17
RISULTATI	18
Selezione degli studi.....	18
Estrazione dei dati	21
Rischio di BIAS degli studi.....	28
Sinossi dei risultati.....	29
Fattori di rischio intrinseci correlati a caratteristiche del paziente non modificabili	30
Fattori di rischio intrinseci correlati a caratteristiche del paziente modificabili	31
Fattori di rischio estrinseci	32
DISCUSSIONE	35
Punti di forza e limiti	40
Implicazioni per ricerche future	41
CONCLUSIONI	42

BIBLIOGRAFIA e SITOGRAFIA	43
ALLEGATI	48
Allegato 1.....	48
Allegato 2.....	51

ABSTRACT

Introduzione

La fibromialgia è una patologia complessa ad eziologia sconosciuta, caratterizzata da dolore cronico diffuso, fatica e altri sintomi funzionali, che sta diventando una patologia reumatica sempre più comune. È caratterizzata da assenza di alterazioni significative all'esame obiettivo e ai controlli laboratoristici e radiologici. Il dolore diffuso è spesso la caratteristica più tipica ma anche altre manifestazioni possono essere associate in varia misura, tra queste troviamo disturbi del sonno, fatica, ansia, depressione e disturbi cognitivi. Negli ultimi anni sono state formulate diverse ipotesi in merito all'eziopatogenesi, la quale ad oggi è ancora oggetto di dibattito. Tra le varie ipotesi avvalorate, predisposizione genetica, fattori ambientali e neuromodulazione sono quelle considerate maggiormente coinvolte e presenti nell'esordio e nel decorso della malattia.

Obiettivo

L'obiettivo del presente studio è quello di effettuare una revisione narrativa della letteratura individuando i fattori di rischio nella popolazione generale per lo sviluppo di fibromialgia.

Materiali e metodi

La revisione è stata condotta seguendo le indicazioni della checklist PRISMA-P. Sono stati inclusi studi osservazionali (retrospettivi e prospettici), in lingua inglese e italiana, con full-text, riguardanti la popolazione generale, che abbiano indagato i fattori di rischio per fibromialgia. Sono stati esclusi invece articoli non in lingua inglese e non disponibili in full-text. La ricerca è stata condotta nelle banche dati Medline, PEDro e Cochrane Library, e sono state esaminate le bibliografie degli articoli inclusi, al fine di identificare ulteriori articoli rilevanti. La qualità degli studi è stata valutata utilizzando i criteri raccomandati dalla scala NOS per gli studi osservazionali.

Risultati

Le stringhe hanno prodotto un totale di 1518 articoli. Dopo lettura di titolo, abstract e full text, 14 articoli, attinenti con il quesito di ricerca e i criteri di selezione stabiliti, sono stati inclusi; di questi 5 sono studi di coorte prospettici, 4 di coorte retrospettivi e 5 studi caso-controllo.

Dagli studi analizzati sono risultate evidenti le associazioni con i seguenti fattori di rischio: sesso femminile, età intermedia/anziata, elevato BMI, patologie mediche (emicrania, LBP, rinite allergica, osteomielite, sindrome dell'intestino irritabile, reflusso gastroesofageo, ulcera peptica, colite ulcerosa, morbo di Chron's, ipertensione, iperemesi gravidica, carenza di ferritina), familiarità per malattie reumatiche, disturbi del sonno, insonnia, ansia e depressione, basso stato socioeducativo, alto carico lavorativo, bassa autonomia decisionale lavorativa, mobbing, donne impiegate, stress psicologico, assunzione di FANS e fluorochinoloni ed allergie.

Conclusioni

La presente revisione deve essere interpretata come un primo approccio alla conoscenza dei possibili fattori di rischio che possono portare allo sviluppo di fibromialgia. I risultati sono e saranno da integrare con ulteriori studi, necessari per rinforzare le evidenze presenti e migliorare il processo clinico decisionale per l'attuazione di interventi di prevenzione, cura e riabilitazione. Questa revisione, con i suoi limiti, mette in luce come previsto, un'ampia varietà di fattori di rischio, ulteriore conferma della natura eziologica multifattoriale di tale patologia.

INTRODUZIONE

La fibromialgia (FM)

La fibromialgia (FM) è una patologia cronica complessa ad eziologia sconosciuta, caratterizzata da dolore diffuso, il sintomo più tipico, e altre manifestazioni come fatica e sintomi funzionali. È caratterizzata da assenza di alterazioni significative all'esame obiettivo e ai controlli laboratoristici e radiologici.

Negli ultimi anni sono state formulate diverse ipotesi in merito all'eziopatogenesi, che ad oggi è ancora oggetto di dibattito; ci sono infatti controversie in merito, con varie ipotesi avvalorate: predisposizione genetica, fattori scatenanti ambientali e neuromodulazione, sono tutti considerati elementi coinvolti e presenti nell'esordio e nel decorso della malattia (1).

Il gruppo Italiano di studio della FM (Italian Fibromyalgia Network) l'aveva definita "*sindrome da sensibilizzazione centrale* (o dolore centrale), caratterizzata da disfunzioni nei neurocircuiti che coinvolgono la percezione, trasmissione e processazione degli stimoli nocicettivi afferenti, con la prevalente manifestazione di dolore a livello dell'apparato muscoloscheletrico". In associazione al dolore inoltre possono poi esserci una moltitudine di sintomi (astenia, disturbi del sonno, dolore addominale, ecc.) che sono comuni ad altre sindromi da sensibilizzazione centrale (2). Semplificando tale definizione, si può affermare che i sintomi del paziente fibromialgico dipendono da un'alterazione della soglia del dolore, con ripercussioni in particolare a carico del sistema muscoloscheletrico. Probabilmente sia meccanismi centrali che periferici prendono parte a questo processo di sensibilizzazione che induce e auto-mantiene la FM (3). Da un punto di vista clinico la FM è pertanto caratterizzata da un'estrema varietà di sintomi e da alterazioni della sfera psicoaffettiva e, cronicizzandosi, determina una alterazione significativa della qualità della vita del paziente, causando spesso rilevante disabilità.

Diverse terapie farmacologiche e non farmacologiche sono oggi disponibili per il suo trattamento. È emerso infatti come l'approccio terapeutico migliore sia quello che combina alla terapia farmacologica l'educazione del paziente ed il miglioramento della forma fisica e mentale. Il trattamento integrato è sicuramente il fondamento dell'approccio terapeutico che si deve proporre ai pazienti affetti da FM (4, 5, 6, 7).

Epidemiologia

L'epidemiologia è quella branca della medicina che studia la distribuzione e la frequenza delle malattie in relazione alle caratteristiche di chi ne è affetto e dell'ambiente che lo circonda. Nello specifico, l'epidemiologia clinica studia le cause e i relativi fattori di rischio di una determinata patologia, cercando di ridurre l'impatto sulla popolazione (8). La valutazione della prevalenza della patologia nelle popolazioni ha una rilevanza clinica ed economica.

Nella FM infatti il dolore, qui in particolare di tipo muscoloscheletrico, è spesso associato alla disabilità ed è un fattore importante che influenza la qualità della vita (9). Studiare l'epidemiologia della fibromialgia diventa quindi importante per comprendere l'impatto che questa sindrome ha sulle persone, sulle famiglie e sulla società.

La prevalenza globale della fibromialgia, considerando 26 studi in tutto il mondo, è del 2,7% (10). La FM è più diffusa nelle donne, nei pazienti sopra i 50 anni di età, in soggetti con basso livello di istruzione, con basso stato socioeconomico, che vivono in zone rurali e in donne obese. La FM è spesso associata ad altre patologie come la sindrome da stanchezza cronica, la sindrome dell'intestino irritabile, depressione, ansia, attacchi di panico e disturbo post traumatico da stress. Inoltre è risultata significativa la associazione tra FM e cefalea, tra cui emicrania episodica e cronica e cefalea cronica di tipo tensivo (10, 11).

Storia e criteri diagnostici

In passato la FM veniva definita "fibrosite", termine risalente al 1904, in cui il suffisso "ite" si riferiva appunto alla presenza di un processo infiammatorio tale da poter giustificare dolore e rigidità (12). È solo alla fine degli anni '40 che venne esclusa la presenza di "infiammazione", portando la maggior parte degli studiosi del tempo a ritenere che la genesi "psicologica" fosse la più probabile causa della malattia (13).

Nel 1976 Smyte e Moldofsky introdussero il termine di "sindrome fibrositica" affermando che, oltre alla sintomatologia dolorosa diffusa e ai tender points, rivestivano una fondamentale importanza anche sintomi generali come stanchezza, disturbi del sonno, ansia e depressione (14). Questa poi venne rinominata nel 1981 da Yunus "sindrome fibromialgica" (15). In questa nuova concettualizzazione, oltre ai sintomi classici, grande rilievo venne attribuito ai sintomi viscerali (cefalea, colon irritabile) e ai vari fattori che interferiscono con la modulazione del dolore (clima, stress, attività fisica, rumori).

Come precedentemente citato, negli ultimi tempi si è affermato il concetto di FM come sindrome “da dolore centrale”, caratterizzata dalla disfunzione dei neurocircuiti preposti alla percezione, trasmissione e processazione delle afferenze nocicettive, con prevalente estrinsecazione del dolore a livello dell’apparato muscoloscheletrico (3).

Nel 1990 sono stati messi a punto i primi criteri diagnostici (16); nel 1992 la sindrome fibromialgica è stata riconosciuta come malattia dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) ed è stata inclusa nella decima revisione dell’International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10, codice M79-7). Nella Dichiarazione di Copenhagen del 1992 ne sono stati ampliati i criteri diagnostici.

Ovviamente esistono ancora oggi difficoltà diagnostiche e classificative, in quanto la sindrome manca di specifici markers laboratoristici e strumentali e si basa solo sulla presenza di sintomi clinici. La FM infatti è da sempre considerata tra le diagnosi più controverse in ambito reumatologico e algologico (17).

I criteri del 1990 American College of Rheumatology (ACR) per la classificazione della FM erano criteri di classificazione in ricerca e non sono mai stati intesi per essere utilizzati come rigidi criteri diagnostici per l’uso nella pratica clinica (16). Questi prevedevano:

1. Anamnesi di dolore cronico muscoloscheletrico diffuso presente consecutivamente da almeno tre mesi e riferito ad entrambi gli emisomi, al di sopra ed al di sotto della vita, ed assiale, a carico di almeno uno dei tre segmenti cervicale, dorsale e lombare del rachide.
2. Dolorabilità alla digitopressione in aree corporee specifiche: indotta da una pressione di 4kg/cm² in almeno 11 TP sui 18 considerati.

Questa classificazione presentava tuttavia dei limiti, che sono stati superati nel 2010 quando l’ACR ha proposto nuovi criteri diagnostici che includono, oltre al dolore, sintomi comuni come fatica, disturbi del sonno e problemi cognitivi.

La ricerca dei TP è stata sostituita con la rilevazione di un indice di dolore diffuso e un questionario sulla severità dei sintomi (SS). La valutazione dei tender point non è più richiesta, nonostante sia comunque sempre raccomandato un completo esame fisico e altri test diagnostici al fine di escludere altre patologie, che possano spiegare i sintomi accusati dal paziente. Una parte del punteggio richiesto per poter porre diagnosi di fibromialgia si ottiene mediante la Widespread Pain Index (WPI): al paziente viene chiesto di identificare 19 regioni del corpo in cui ha provato

dolore nelle precedenti settimane. È assegnato un punto per ogni area, il punteggio totale pertanto, va da 0 a 19. La seconda parte del punteggio riguarda la valutazione dei sintomi. Il paziente classifica sintomi specifici su una scala da 0 a 3. Questi includono: fatica, sonno non ristoratore, sintomi cognitivi e sintomi somatici in generale (come mal di testa, debolezza, problemi intestinali, nausea, vertigini, indebolimento/formicolio, perdita dei capelli). Le cifre assegnate a ciascun sintomo vengono sommate per un totale che può andare da 0 a 12 (18). Quindi, la diagnosi che si basa sul punteggio ottenuto sia al WPI che al SS può essere formulata in presenza di:

- WPI con punteggio almeno di 7 e SS con punteggio almeno di 5
- oppure
- WPI con punteggio da 3 a 6 e SS con punteggio almeno di 9.

Wolfe e collaboratori (2010) e altri ricercatori (Toda, 2011) hanno notato che i nuovi criteri permettono di classificare correttamente l'80% dei soggetti a cui non sarebbe stata posta diagnosi di fibromialgia utilizzando i criteri del 1990.

Nel 2011 questi criteri sono stati nuovamente modificati, eliminando i 41 sintomi fisici emersi dalla valutazione effettuata dal clinico a favore di 6 sintomi che derivavano dall'autovalutazione del paziente (disturbi del sonno, astenia, disturbi cognitivi, cefalea, depressione e disfunzioni addominali) (19).

In ogni modo era chiaro come il punto diagnostico cardine fosse diventato la sintomatologia dolorosa a discapito dei TPs. Nei criteri del 2011 infatti vi è una lieve modifica di quelli ufficiali del 2010: la diagnosi infatti si basa sull'autodefinizione dei sintomi da parte dei pazienti stessi, i quali vengono chiamati ad esprimersi sulle caratteristiche della WPI, che fino a quel momento veniva valutata dal medico.

La scala SS è sempre costituita da 4 items: i primi tre sono gli stessi e il punteggio di intensità dei sintomi viene espresso dal paziente con una scala 0-3; nel 4° item il paziente esprime una valutazione di presenza o assenza di 3 sintomi: cefalea, dolore o crampi addominali e sintomi depressivi con un item a 4 punti (punteggio 0-3) negli ultimi 6 mesi.

All'ulteriore modifica dei criteri ha contribuito un altro studio di Bennet (20). Le maggiori differenze consistevano nell'aumento del numero delle aree dolenti considerate, che diventano 28 aree localizzate secondo la Pain Location Inventory (PLI) e nel numero dei sintomi (10 sintomi contro i 6) da inserire nel questionario seguendo la Symptom Impact Questionnaire (SIQR). La

valutazione secondo questi criteri presenta una sensibilità dell'81%, una specificità del l'80% e una corretta classificazione dell'80% delle diagnosi di FM, rendendo la diagnosi possibile indipendentemente dalla presenza di un'altra sindrome dolorosa cronica.

Sintomatologia

La FM è una complessa sindrome dolorosa cronica, caratterizzata dalla persistenza di dolore muscoloscheletrico diffuso, ma anche da profonda astenia e da numerosi altri sintomi a carico di diversi organi ed apparati (1). Nel tentativo di identificare i domini appropriati da valutare, è stato proposto un insieme multidimensionale di sintomi ritenuti fondamentali, che comprende: dolore, qualità di vita, fatica, funzione fisica, disturbi del sonno, grado di soddisfazione del paziente, eventuale presenza di comorbidità, depressione, ansia e disfunzione cognitiva, compliance del paziente ed eventuali eventi avversi.

Tali domini sono stati approvati sia dall'IMMPACT (Initiative on Method, Measurement and Pain Assessment in Clinical Trial) che dall'OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) (21). Di seguito verranno analizzati alcuni dei sintomi più significativi.

Dolore

Il sintomo principale della fibromialgia è il dolore cronico diffuso. I pazienti con fibromialgia infatti riportano una intensità del dolore maggiore rispetto ai pazienti con altre patologie reumatiche, come artrite reumatoide (RA) o spondilite anchilosante. Tuttavia non considerano necessariamente il dolore come il sintomo più fastidioso o più grave; infatti i pazienti con FM talvolta classificano l'intensità del loro dolore come inferiore rispetto all'intensità della rigidità mattutina, dell'affaticamento e del sonno non ristoratore.

Il dolore nella FM è spesso descritto come *diffuso, dappertutto*, ma le body chart del dolore indicano che i pazienti lo avvertono in numerose aree localizzate piuttosto che *ovunque*: in particolare in spalle, braccia, parte bassa della schiena, glutei e cosce.

I pazienti con FM usano più descrittori del dolore dal McGill Pain Questionnaire (MPQ) rispetto ai pazienti con altri disturbi reumatologici (29). Complessivamente, le parole scelte più frequentemente dal MPQ sono: *palpitante, dolorante e sensibilità al dolore* dalla sottosezione sensoriale, *estenuante e miserabile* dalla sottosezione affettivo-valutativa.

La maggior parte dei pazienti descrive il dolore come continuo, sebbene di intensità fluttuante con esacerbazioni periodiche. In un sottogruppo di pazienti, in particolare quelli con ipersensibilità più pronunciata al dolore da pressione, ci può essere un ritmo diurno distinto, con dolore, rigidità e fatica più alta al mattino e più bassa a fine pomeriggio; questo potrebbe però non essere evidente durante un periodo di osservazione limitato (ad es. 40 ore) (27).

I pazienti con FM percepiscono stress, stress emotivo, cambiamenti del tempo, raffreddori, problemi di sonno ed esercizio fisico intenso come fattori aggravanti per i loro sintomi in generale e per il dolore in particolare; mentre il riposo, il rilassamento e il calore sono considerati dalla maggior parte dei pazienti come fattori allevianti. La loro imprevedibilità, la difficoltà da parte di familiari, amici e medici ad accettare la realtà di questi sintomi, sono ulteriori fonti di stress e angoscia per i pazienti con FM.

Altri fattori che influenzano fortemente la percezione del dolore sono gli stili di coping, spesso catastrofici e con un locus of control esterno, che correlano positivamente con dolore e altri sintomi, mentre invece una buona self-efficacy è associata a una ridotta percezione del dolore (30).

I pazienti con FM mostrano molte caratteristiche coerenti con la sensibilizzazione centrale ma la loro ipersensibilità generale e la natura diffusa del loro dolore va oltre il localizzato fenomeno di sensibilizzazione centrale, il quale si riferisce ad un meccanismo specifico spinale. Poiché è probabile che altri processi neurofisiologici contribuiscano ad innalzare la percezione del dolore, è più appropriato parlare di *amplificazione centrale*. Questa aumentata sensibilità agli stimoli nocicettivi è stata interpretata come una manifestazione di una ipervigilanza generalizzata.

Sonno

Una scarsa qualità del sonno è riportata dalla maggior parte dei pazienti con FM; questi infatti impiegano più tempo ad addormentarsi, si svegliano di notte più frequentemente, dormono meno ore e si svegliano non riposati più spesso rispetto, non solo ai sani, ma anche a pazienti con altre malattie reumatiche o altri disturbi del dolore. La polisonnografia conferma in parte la scarsa qualità del sonno riportata da pazienti con FM. I risultati più consistenti sono: riduzione dell'efficienza del sonno (tempo di sonno totale/tempo a letto), maggior percentuale di tempo di sonno leggero e più tempo di veglia dopo l'inizio del sonno.

Disturbi del sonno come l'apnea ostruttiva del sonno e la sindrome delle gambe senza riposo sembrano essere più comuni nei pazienti con FM rispetto alla popolazione generale, in particolare nei pazienti di sesso maschile; inoltre la FM può essere più diffusa tra pazienti con apnea notturna rispetto alla popolazione generale.

La presenza di tali disturbi del sonno non è associata solo ad una peggiore qualità del sonno percepita, ma anche a dolore, affaticamento e maggiore gravità dei sintomi (valutata con il questionario sull'impatto della fibromialgia - FIQ).

Tra gli altri predittori di qualità del sonno, la depressione può essere un importante determinante delle difficoltà del sonno. Altri fattori che sono associati alla scarsa qualità del sonno includono dolore, gravità dei sintomi, depressione, ansia, disabilità percepita, livelli di percezione dello stress e convinzioni disfunzionali sul sonno, scarsa attività fisica e self-efficacy inadeguata. I risultati di studi longitudinali sottolineano che l'associazione tra dolore e disturbi del sonno nei pazienti con FM è bidirezionale. Una notte di sonno scarso prevede maggiore intensità del dolore il giorno seguente e un dolore maggiore comporta un sonno peggiore, con una maggiore attenzione al dolore successiva. Disturbi del sonno e dolore sono anche collegati a sintomi depressivi, sintomi d'ansia e a limitazioni funzionali (22, 26).

Fatica

Almeno il 75% dei pazienti con FM riferisce affaticamento e vi è una considerevole sovrapposizione tra la FM e la Sindrome da fatica cronica. I pazienti con FM si lamentano di livelli significativamente più alti di affaticamento rispetto non solo a controlli sani, ma anche rispetto ai pazienti con altre malattie reumatiche. Inoltre, spesso valutano anche la loro fatica come più grave del loro dolore.

Nonostante l'ovvia importanza di questo sintomo, non è ancora chiaro cosa intendano esattamente i pazienti quando parlano della loro fatica, spesso definita come "opprimente". Anche importanti iniziative per la definizione di misure di outcome rilevanti per la FM (come Outcome Measures in Rheumatology, OMERACT o misurazione dei risultati riportati dal paziente, Il sistema informativo, PROMIS) identificano la fatica come un dominio importante, ma non forniscono alcuna definizione. Tuttavia, nel contesto di OMERACT, c'è stato un tentativo di sviluppare un modello concettuale di fatica nella FM conducendo alcune interviste dettagliate al paziente. I descrittori utilizzati dai pazienti indicano che la fatica nella FM è un complesso concetto multisistemico che ha dimensioni fisiche, emotive e mentali/cognitive. L'unico strumento di

valutazione che include tutte queste dimensioni è il Multidimensional Fatigue Inventory, sebbene negli studi clinici venga comunemente usata anche la Multidimensional Assessment of Fatigue. Nella maggior parte degli studi osservazionali, tuttavia, ai pazienti con FM viene semplicemente chiesto di valutare la gravità della stanchezza attraverso scala visiva o numerica, che ignora completamente la complessità di tale dominio.

È stata trovata una vasta gamma di fattori associati alla fatica: dolore, rigidità, disturbi del sonno, ansia e depressione hanno mostrato associazioni positive con l'affaticamento. Sorprendentemente, eventi positivi sono stati associati ad un diminuito affaticamento lo stesso giorno, ma maggiore affaticamento nei seguenti giorni. Ciò sottolinea quanto può essere costoso, in termini di fatica, un incremento di energia proveniente da eventi positivi per i pazienti con FM. In studi trasversali sono stati trovati ulteriori fattori associati ad un aumento dell'affaticamento: gravità della FM, tenderness, disabilità, disturbi cognitivi e locus of control interno ed esterno (entrambi). Data la mancanza di una definizione condivisa o di una misura standard di valutazione della fatica nella FM, il significato di queste associazioni deve essere interpretato con grande cautela (22).

Disturbi cognitivi / Fibrofog

Almeno il 76% dei pazienti con FM riferisce difficoltà di concentrazione, dimenticanze, confusione mentale o una combinazione di questi disturbi. Quasi la metà dei pazienti con FM valuta la gravità di questi sintomi come ≥ 6 su un intervallo di scala da 0 a 10. I pazienti con FM valutano le loro prestazioni cognitive in modo significativamente peggiore non solo rispetto a quelle dei controlli sani ma, come per altri sintomi visti in precedenza, anche rispetto a pazienti con altre malattie reumatiche o disturbi di dolore cronico.

Uno degli aspetti più frequentemente identificato tra le disfunzioni cognitive dei pazienti con FM è il deficit attenzionale. Quando l'attenzione è suddivisa in processi di allerta, orientamento e funzioni esecutive, i pazienti con FM mostrano deficit nell'allerta e nell'orientamento temporale - ma non visivo - e in vari aspetti del controllo esecutivo. L'inibizione cognitiva e la capacità di rimanere concentrati nonostante le distrazioni, sono risultate compromesse nei pazienti con FM. La memoria di lavoro è un altro dominio cognitivo in cui i pazienti con FM hanno performance peggiori rispetto ai controlli sani. Sebbene affrontate in un numero inferiore di studi, anche alcuni aspetti della memoria semantica mostrano alterazioni, tra le quali: ridotta fluidità verbale, ridotta velocità di denominazione e ridotto vocabolario.

La velocità di elaborazione è importante in tutti i tipi di funzioni cognitive. Decrementi significativi nella velocità di elaborazione sono stati documentati in pazienti con FM utilizzando vari test.

La depressione o i sintomi depressivi mostrano associazioni con alcune delle disfunzioni cognitive nella FM, ma sono spiegati pienamente in pochi studi, parzialmente in altri, e non mostrano alcuna associazione nei restanti. I pazienti con FM ritengono che la fatica abbia un grande impatto sulla loro funzione cognitiva. Anche l'intensità del dolore può persino essere considerata responsabile dei deficit di velocità di elaborazione e attenzione osservati nei pazienti con FM (23).

Depressione e ansia

I pazienti con FM presentano una prevalenza di disturbi dell'umore, principalmente depressione, che oscilla tra il 20% e l'86% e nel 13-48% dei casi viene diagnosticato un disturbo depressivo maggiore (MDD). Un po' meno dati sono disponibili circa i disturbi d'ansia, che sono presenti nel 27-60% dei pazienti con FM al momento dell'esame clinico.

Negli ultimi anni, il disturbo post-traumatico da stress (PTSD) è emerso come uno dei disturbi d'ansia più importanti nei pazienti con FM. Le percentuali riportate variano considerevolmente, si osserva infatti il 3-57% dei pazienti con FM in reumatologia o cliniche del dolore che soddisfano i criteri diagnostici di PTSD e dal 41% al 56% dei pazienti con FM hanno livelli clinicamente significativi di sintomi di PTSD.

Infine, non vi è alcuna prova che traumi di qualsiasi natura, inclusi gli incidenti automobilistici, abbiano un ruolo nell'induzione o nell'esacerbazione della FM (24, 25).

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio

La presente revisione narrativa della letteratura è elaborata seguendo l'approccio metodologico raccomandato dal PRISMA-P (allegato 1).

Obiettivi e quesito di revisione

Il nostro obiettivo non è quello di ricercare in letteratura la causa della fibromialgia, considerando la natura multifattoriale di tale patologia, peraltro non ancora certamente definita, ma piuttosto quello di identificare i fattori che aumentano il rischio di sviluppare la malattia. Questo è utile per riconoscere i soggetti a rischio e dunque mettere in pratica provvedimenti necessari a scopo preventivo.

Criteri di elegibilità

Gli studi sono selezionati in base ai criteri indicati di seguito:

- Disegni di studio: studi che hanno condotto ricerche sui fattori di rischio e predisponenti alla fibromialgia, di coorte prospettica, retrospettiva e caso-controllo.
- Partecipanti: studi che esaminano la popolazione generale affetta da patologia, senza limiti di età.
- Outcome: gli outcome principali di interesse presi in considerazione negli studi, se misurati con strumenti validati, sono i seguenti: dolore, qualità di vita, sonno, fatica, sintomi psichiatrici.
- Timing: nessuna restrizione per timing.
- Setting: nessuna restrizione per tipo di setting.
- Lingua: articoli in lingua inglese o italiana.
- Articoli con full text disponibile.

Vengono scartati tutti gli studi non in linea con tali criteri di inclusione.

Fonti di informazione e ricerca della letteratura

Le strategie di ricerca della letteratura sono sviluppate utilizzando le banche dati Medline, Pedro e Cochrane Library nel periodo tra ottobre 2019 e aprile 2020. Sono inoltre esaminate le bibliografie degli articoli inclusi, al fine di identificare ulteriori articoli rilevanti. Le parole chiave sono state scelte seguendo il protocollo PEOM (Population, Exposition, Outcomes, Methods) per la formulazione del quesito clinico utile all'elaborazione della stringa di ricerca.

L'outcome in questo tipo di ricerca riguarda lo sviluppo della patologia stessa (rates of disease) e per questo motivo non è stato preso in considerazione per la costruzione delle stringhe finali. Di seguito sono indicati i domini considerati e i termini relativi.

<u>Domini</u>	<u>Termini</u>
Population	"Fibromyalgia" "Widespread pain" "Chronic widespread musculoskeletal pain"
Exposure	"Risk factors" "Risk"
Outcome	"Pain" "Sleep" "Fatigue"

La stringhe di ricerca utilizzate sono le seguenti:

- Medline: ((((((fibromyalgia) OR "widespread pain") OR "chronic widespread musculoskeletal pain") OR "Fibromyalgia"[MeSH Terms])) AND ((((((("risk factors") OR risk) OR "odds ratio") OR "Risk Factors"[MeSH Terms]) OR "Risk"[MeSH Terms]) OR "Odds ratio"[MeSH Terms]));
- PEDro: "Fibromyalgia" AND "risk factors";
- Cochrane: "fibromyalgia".

Selezione degli studi

I titoli ottenuti dalla ricerca sono selezionati rispetto ai definiti criteri di ricerca da un unico revisore. Di ciascun titolo ritenuto idoneo viene letto l'abstract. Successivamente si ottiene il full text di tutti gli abstract che hanno soddisfatto i criteri di inclusione e una volta letti, viene deciso se

includerli o meno nella revisione. Vengono registrati i motivi per cui titoli, abstract o full text sono esclusi. Il processo di selezione degli studi è riportato in una flow-chart utilizzando il diagramma di flusso PRISMA.

Valutazione della qualità degli studi

Per quanto riguarda la valutazione della qualità degli studi è stata identificata la Newcastle-Ottawa scale – NOS (allegato 2), come strumento di valutazione per gli studi osservazionali, considerando la sua completezza e facilità di impiego. La Newcastle-Ottawa Scale è composta da 8 domande che misurano la qualità dello studio, suddivise in 3 sezioni: Selection (4 items), Comparability (1 item), ed Outcome (3 items). La qualità dello studio è definita dalla assegnazione di “stelle”, che sono massimo una per ogni item nelle sezioni Selection e Outcome, e due per la categoria Comparability.

Estrazione dei dati

Da ogni studio incluso vengono estratti i dati rilevanti, che sono organizzati su una scheda di estrazione dati standardizzata (foglio Excel).

I dati estratti sono: autore, anno di pubblicazione, disegno di studio, numero di partecipanti, caratteristiche della popolazione, modalità di selezione del campione, metodologia di follow-up (tempi e analisi dei dati), esposizione e tipologie di fattori di rischio analizzati, misure di outcome utilizzate, risultati principali e punteggio NOS. Per i fattori di rischio statisticamente rilevanti vengono indicati il Relative Risk (RR), l'Odds Ratio (OR), l'Hazard Risk Ratio (HRR) e l'intervallo di confidenza (IC).

RISULTATI

Selezione degli studi

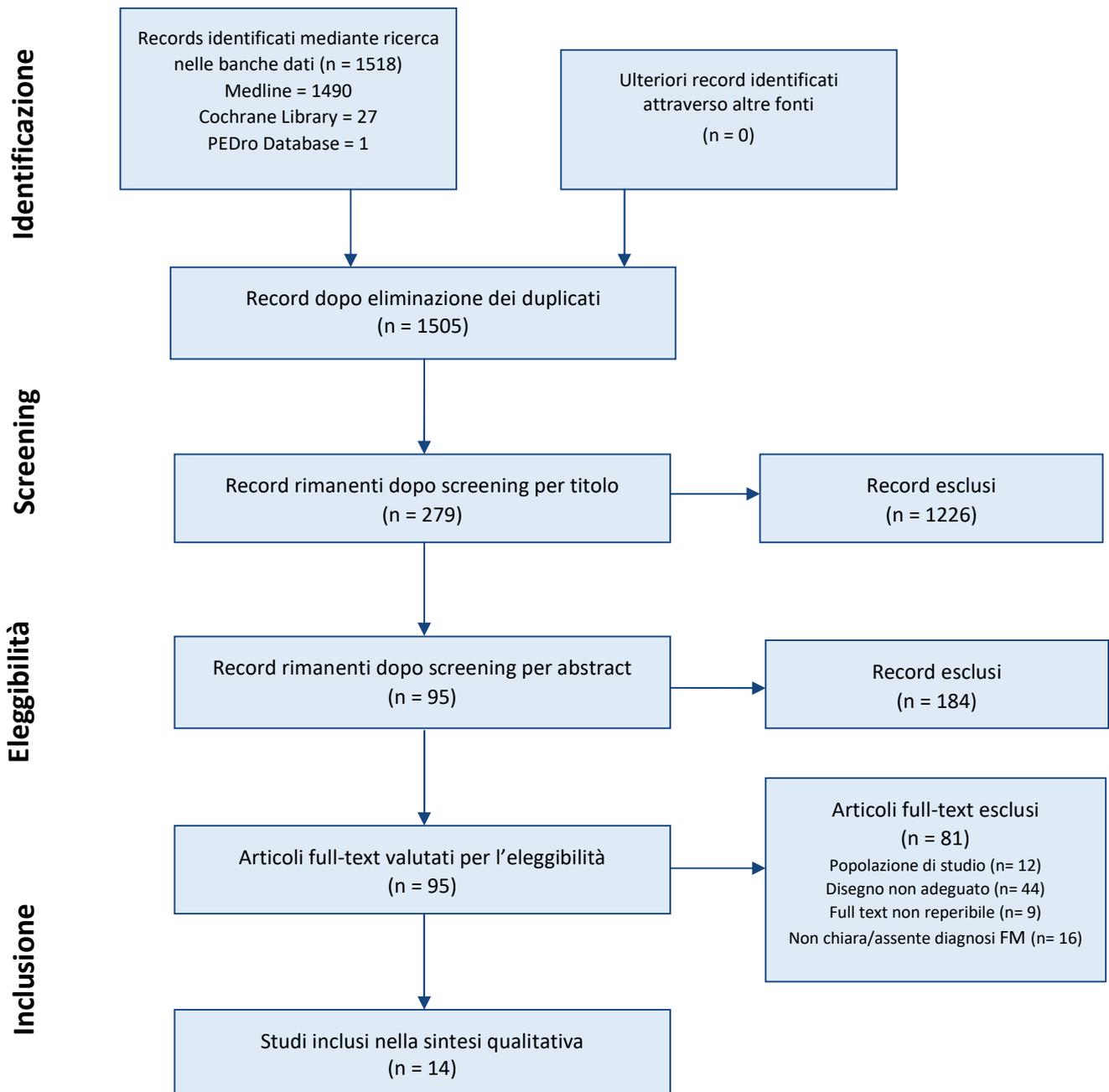
La ricerca iniziale ha prodotto un totale di 1518 records: 1490 da Pubmed, 1 da Pedro e 27 da Cochrane Library. Tra gli articoli rimasti sono stati eliminati i duplicati (13) arrivando ad avere 1505 articoli. Si è poi proceduto con lo screening per titolo, eliminando quelli non pertinenti (1226), ottenendone 279. Dei 279 articoli ottenuti, si è reperito l'Abstract e sono stati applicati i criteri di esclusione, lasciando un residuo di 95 articoli potenziali. A seguito della lettura dei full-text, 81 sono stati esclusi per le seguenti motivazioni: popolazione di studio non adeguata, disegno di studio non adeguato, full-text non reperibile, diagnosi di FM non chiara, inadeguata o assente. Gli articoli finali che rispondono ai criteri di inclusione sono quindi 14. Di seguito vengono riportati i titoli:

- Al-Allaf *et al* (2002) *"A case-control study examining the role of physical trauma in the onset of fibromyalgia syndrome"*
- Chang *et al* (2015) *"Bidirectional association between depression and fibromyalgia syndrome: a nationwide longitudinal study"*
- Chen *et al* (2016) *"Increased Risk of New-Onset Fibromyalgia Among Chronic Osteomyelitis Patients: Evidence From a Taiwan Cohort Study"*
- Chen *et al* (2018) *"Is Fibromyalgia Risk Higher Among Male and Young Inflammatory Bowel Disease Patients? Evidence from a Taiwan Cohort of One Million"*
- Choi *et al* (2010) *"The association between incident self-reported fibromyalgia and nonpsychiatric factors: 25-years follow-up of the Adventist Health Study"*
- Ganjizadeh-Zavareh *et al* (2018) *"Oral fluoroquinolones and risk of fibromyalgia"*
- Kivimaki *et al* (2004) *"Work stress and incidence of newly diagnosed fibromyalgia: prospective cohort study"*
- Mork *et al* (2010) *"Association between physical exercise, body mass index, and risk of fibromyalgia: longitudinal data from the Norwegian Nord-Trøndelag Health Study"*
- Mork *et al* (2012) *"Sleep problems and risk of fibromyalgia: longitudinal data on an adult female population in Norway"*

- Moukkaddem *et al* (2015) *“Fibromyalgia: epidemiology and risk factors, a population-based case-control study in Lebanon”*
- Ortancil *et al* (2010) *“Association between serum ferritin level and fibromyalgia syndrome”*
- Ruiz-Pérez *et al* (2008) *“Risk factors for fibromyalgia: the role of violence against women”*
- Sivertsen *et al* (2014) *“Insomnia as a risk factor for ill health: results from the large population-based prospective HUNT Study in Norway”*
- Wang *et al* (2017) *“Bidirectional association between fibromyalgia and gastroesophageal reflux disease: two population-based retrospective cohort analysis”*

Nella flow chart (Figura 1) vengono riportati in modo schematico i risultati della ricerca e la modalità di selezione degli studi.

Figura 1: Flow-chart del processo di selezione degli studi secondo le linee PRISMA.



Estrazione dei dati

Dei 14 risultati in accordo con la stringa di ricerca ed i criteri di inclusione ed esclusione, 5 sono studi di coorte prospettici, 4 sono studi di coorte retrospettivi e 5 sono studi caso-controllo. L'outcome ricercato è stata la diagnosi di FM in seguito ad una o più tipologie di esposizioni a fattori di rischio.

La dimensione del campione è molto differente tra i diversi studi considerati (da 92 soggetti totali esaminati nello studio di Ortancil *et al*, a più di 170.000 persone coinvolte in quello di Wang *et al*), mentre la popolazione che viene rappresentata è abbastanza omogenea tra i diversi studi in termini di età - in tutti superiore ai 18 anni - con pazienti che non presentano fibromialgia alla baseline per gli studi prospettici. In merito alla popolazione, 6 studi su 14 prendono in esame solo quella femminile.

I periodi di follow up, non sempre dichiarati, vanno dai 6 mesi nello studio di Al-Allaf *et al*, ai 25 anni nello studio di Choi *et al*.

Tutti gli studi utilizzano i criteri di diagnosi di fibromialgia secondo la ACR. Le misure di outcome utilizzate sono eterogenee.

Tra le scale principalmente utilizzate per le varie misure di outcome, possiamo trovare: *General Health Questionnaire-12 items (GHQ-12)*, *Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)*, *Beck Depression Inventory (BDI)*, *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)* e questionari soggettivi per il reperimento di informazioni necessarie specifiche per ogni singolo studio.

Nella tabella 1 sono riportate, quando utilizzate, le scale specifiche validate e riconosciute; dove non vi sono indicate scale, significa che lo studio non le ha utilizzate o riportate e ha utilizzato quindi questionari specifici costruiti *ad hoc* per il reperimento delle informazioni necessarie allo studio stesso.

Per ciascun articolo è stata fatta un'estrazione e una sintesi dei dati, in modo tale da evidenziare i fattori di rischio analizzati da ogni studio, con i relativi risultati.

Nella tabella 1 sono raggruppate le informazioni di base: autore, anno, disegno di studio, partecipanti e caratteristiche principali, esposizione (quali fattori di rischio), misure di outcome e outcome, follow-up e percentuale di risposta, principali risultati ottenuti e valutazione della qualità dello studio secondo scala NOS.

Nella tabella 2 sono invece riportati nel dettaglio per ciascuno studio i valori OR, RR o HR, relativo intervallo di confidenza e *p*-value di analisi univariata e multivariata dei fattori di rischio specifici.

Alcuni studi tuttavia non effettuano entrambe le analisi, oppure riportano solo i valori di una o dell'altra. Dove presenti entrambe, i p -value si riferiscono ai dati relativi all'analisi multivariata. Solo uno studio non riporta valori OR, RR o HR, riportando solo i valori di p -value (Al-Allaf *et al*). Dove i valori non sono stati analizzati o dichiarati nello studio, in tabella è riportata la sigla n. d., "non dichiarato".

Tabella 1. Caratteristiche principali degli studi inclusi.

Autore, anno, disegno di studio	Partecipanti e caratteristiche (gruppo studio-S e gruppo controllo-C)	Esposizione - Fattori di rischio	Misure di outcome e Outcome	Follow-Up e % di risposta (N n° nuovi casi)	Risultati	NOS /9★
Al-Allaf et al (2002) Caso controllo	Pazienti di ospedale: S: 136 pz FM C: 152 pz noFM	trauma: frattura chirurgia incidente sul lavoro incidente su strada parto o aborto spontaneo altro	ACR criteria per FM	cut-off: FdR riportato 6 mesi prima il primo sintomo/diagnosi FM FU: 71.6%	Lo studio suggerisce che traumi fisici nei 6 mesi antecedenti all'insorgenza dei sintomi di FM sono significativamente associati alla sua insorgenza. In particolare per traumi in generale P=0.007, interventi chirurgici precedenti P=0.004 e incidenti sul lavoro P=0.015; valori OR non riportati	3
Chang et al (2015) Retrospettivo di coorte	S: 17142 pz depressione diagnosticata da psichiatra, noFM C: 68568 no depressione	<u>depressione</u> emicrania LBP rinite allergica pazienti con depressione hanno sviluppato FM ad una età più giovane rispetto a quelli senza	ICD-9-CM cod. 729.1 per FM almeno due volte da due clinici diversi	BL: tra 2000 e 2008 FU: 2011-morte (3 anni) N= 1800 incidenza FM S> C: 6.5% Vs 1.0%	L'analisi di regressione di Cox, dopo aver regolato per dati demografici e comorbidità mediche, dimostra che pazienti con depressione erano associati ad un aumento del rischio di FM (HR 6.28, IC 95% 5.67-6.96); così anche emicrania (HR 1.63, IC 95% 1.04-2.56), lombalgia (HR 2.63, IC 95% 2.18-3.18) e rinite allergica (HR 1.44, IC 95% 1.23-1.68)	7
Chen et al (2016) Retrospettivo di coorte	S: 1244 pz osteomielite no FM C: 4976 pz no osteomielite	<u>osteomielite</u> donne età 35-59 ipertensione IBS disturbi del sonno diabete ansia depressione iperlipidemia	ICD-9-CM codice 729.1 per FM in almeno 3 occasioni durante lo studio	BL: tra 1999 e 2010 FU: 12 anni N=768	Il rischio FM era maggiore nei pazienti con COM (aHR 1.26, IC 95% 1,06-1,49) regolato in base a sesso, età, ipertensione, iperlipidemia, diabete, disturbo del sonno, depressione, IBS e ansia usando il modello di regressione proporzionale di Cox. Usando la regressione proporzionale di Cox con aggiustamenti per sesso, età e comorbidità, è stato rilevato un aumento del rischio di FM associato a mezza età 35-59 anni (aHR 1.48, CI 95% 1.18-1.85), sesso femminile (aHR 1.26, CI 95% 1.09-1.46), ipertensione (aHR 1.29, CI 95% 1.07-1.55), IBS (aHR 1.41, CI 95% 1.01-1.97), disturbi del sonno (aHR 1.48, CI 95% 1.21-1.81)	6
Chen et al (2018) Retrospettivo di coorte	S: 4510 pz IBD no FM C: 18040 no IBD	IBD uomo età <= 39 età 40-59 donne } sogg. con IBD gruppo noIBD: colite ulcerosa morbo di Crohn's	ICD-9-CM codice 729.1 per FM per almeno 3 volte durante lo studio	BL: 2000 e 2005 FU: 2011 (12 anni) N=1106 in S N=2606 in C	I pazienti con IBD hanno dimostrato un aumento del rischio di FM rispetto ai sani (HR 1.78, CI 95% 1.66-1.91; aHR 1,70, IC 95% 1,59-1,83 dopo aggiustamento per genere, età e comorbidità). All'interno del gruppo IBD, soggetti uomini, con età superiore a 39 anni hanno mostrato un rischio maggiore di FM. All'interno del gruppo nonIBD è stata inoltre rilevata una associazione tra colite ulcerosa e morbo di Crohn's (aHR 1.89, CI 95% 1.57-2.26 e aHR 1.68, CI 95% 1.56-1.81 rispettivamente)	6

Choi et al (2010) Prospettico di coorte	Adventist Health study (AHS-1 e ASH-2): 1- 31198 donne californiane, non ispaniche, "bianche", età >25 anni 2- donne "bianche e nere" di US e Canada, età>30 anni S: 3136 C: pz noFM	1 allergia 2+ allergie ulcera pep. iper. Grav. fumo chirurgia 1-2 chirurgia +3 farmaci controllo sintomi menopausa no associazione per: variabili demografiche (età, BMI, educazione, occupazione, stato coniugale) alcol (+ ma non stat. sign.) esercizio ipertensione cisti/nodulo seno artrite reumatoide	Self report "un clinico ti ha mai diagnosticato FM?/quanto è passato?/sei stata in trattamento negli ultimi 12 mesi?"	BL: 1976 FU: 2001/2002 (25 anni) N=136	Nell'analisi multivariata, il rischio di FM è stato associato al fumo (OR 2.53, CI 95% 1.52-4.23), storia di 1-2 interventi chirurgici (OR 2.08, IC 95% 1.08-4.00), 3 o più interventi chirurgici (OR 2.99, IC al 95% 1.38-6.44), utilizzo di qualsiasi farmaco che controlla i sintomi almeno una volta a settimana (tranquillanti, farmaci per il sonno, lassativi, antidolorifici o anfetamine/stomolanti) (OR 1.73, IC 95% 1.01-2.95). La menopausa è associata marginalmente e positivamente a FM (OR 1.64, IC 95% 1.00-2.68) La FM è risultata positivamente associata ad allergie: 1 allergia (OR di 1.94, IC al 95% 1.19-3.14) e 2 o più allergie (OR 3.39, IC 95% 2.08-5.51) p <.0001. Un'associazione positiva è stata inoltre trovata con storia di ulcera peptica (OR 1.93, IC 95% 1.05-3.56) e con una storia di iperemesi gravidica in alcune o tutte le gravidanze (OR 2.24, IC 95% 0.81-2.39 e OR 1.74, IC al 95% 1.03-2.94 rispettivamente) p = 0.03.	7
Ganjizadeh-Zavareh et al (2018) Retrospektivo caso controllo	Campione casuale 9053240 pz da PharMetrics Plus health database US: S: 5148 pz FM C: 51480 no FM	fluorochinoloni (FQs) amoxicilina azitromicina	ICD-9 O 10, diagnosi di FM fatta da reumatologo almeno 2 volte	BL: tra 2006-2016 FU: 61-365 giorni somministrazione farmaco da BL di reclutamento	Maggior rischio di FM in pazienti che assumono fluorochinoloni (FQs), amoxicilina e azitromicina (RR aggiustato 1.63, IC 95% 1.41-1.87, 1.64, IC 95% 1.46-1.85, 1.68, IC 95% 1.49-1.89 rispettivamente)	4
Kivimaki et al (2004) Prospettico di coorte	Campione 10968 dipendenti in 12 ospedali finlandesi, età 18-63, no FM S: 4791 (540 uomini, 4251 donne)	alto carico di lavoro bassa autonomia decisionale mobbing	diagnosi FM da clinico	BL: 1998 FU: 2000 (2 anni) 59% (da BL) N=47	Nel campione analizzato soggetti obesi, anziani e fumatori hanno avuto una maggiore probabilità di sviluppare FM (OR 2.20, IC 95% 1.02-4.75, OR 5.76, IC 95% 1.38-24.15, OR 1.76, IC 95% 0.81-3.80 rispettivamente). Stress sul luogo di lavoro rappresenta un fattore di rischio per FM, in particolare alto carico di lavoro (OR 1.96, IC 95% 1.10-3.49), bassa autonomia decisionale (OR 2.24, IC 95% 1.26-3.99) e mobbing (OR 4.18, IC 95% 1.93-9.07)	5
Mork et al (2010) Prospettico di coorte	Studio HUNT popolazione norvegese: 42568 donne HUNT1 46709 HUNT2 S: 15990 pz donne no FM o impairment fisico	scarso esercizio aumentato BMI sovrappeso obesità tanto esercizio	self report da diagnosi da clinico di FM	BL: 1984-1986 FU: 1995-1997 (11 anni) N= 380	Analisi multivariata mostra un maggiore rischio di FM nelle donne se presente sovrappeso (RR 1.70, IC 95% 1.35-2.13) o obesità (RR 1.64, IC 95% 1.16-2.33). Lo studio dimostra inoltre che donne che fanno esercizio fisico più di 4 volte a settimana hanno meno rischio, fattore quindi protettivo (RR 0.71, IC 95% 0.46-1.09)	5
Mork et al (2012) Prospettico di coorte	Studio HUNT popolazione nord norvegese, età >20 anni 42568 donne HUNT1 46709 HUNT2 S: 12350 pz donne no dolore muscoloscheletrico o disturbi del movimento	disturbi del sonno	self report da diagnosi da clinico di FM	BL: 1984-1986 FU: 1995-1997 (11 anni) N= 327	Lo studio dimostra che, nelle donne adulte, disturbi del sonno sono positivamente e strettamente associati a FM (RR 3.43, IC 95% 2.26-5.19, analisi multivariata)	5

<p>Moukaddem et al (2015)</p> <p>Caso controllo</p>	<p>Dati da COPCORD, pazienti libanesi</p> <p>S: 34 pz donne FM C: 136 pz no FM</p>	<p>lavoratori familiarità mal. Reum. BMI alto fumo stress</p> <p>età stato coniugale luogo di residenza livello educazione stipendio fumo pipa ad acqua consumo di alcool attività fisica</p>	<p>1990 ACR criteria da reumatologo</p> <p>GHQ-12 per benessere generale</p>	<p>BL: 2009</p>	<p>L'analisi bivariata mostra che risiedere nelle zone costiere (OR 2.01, CI 95% 0.85–4.78 P=0.11), essere impiegato (RR 1.71, CI 95% 0.79–3.68 P=0.17), avere un membro della famiglia con malattie reumatiche (RR 4.50, CI 95% 1.59–12.66 P=0.006), essere in sovrappeso/obeso (RR 2.40, CI 95% 1.06–5.41 P=0.032), essere attuale/ex-fumatore (RR 1.88, CI 95% 0.8–4.38 P=0.14) ed essere stressato (RR 2.4, CI 95% 0.87–6.60 P=0.13), erano tutti fattori significativamente associati a FM.</p> <p>L'analisi multivariata finale rileva che avere un membro della famiglia con malattie articolari/reumatiche e essere impiegati sono condizioni associate con FM (OR 4.93, IC 95% 1.56-15.58 P=0.007 e OR 2.69, IC 95% 1.04-6.93 P=0.04)</p>	<p>6</p>
<p>Ortancil et al (2010)</p> <p>Caso controllo</p>	<p>pz con FM e donne sane tra lo staff dell'ospedale e loro parenti. Esclusi pz che assumevano supplementi di ferro, con storia di malattia fisica (es SM, parkinson, ipotiroidismo)</p> <p>S: 46 pz FM C: 46 pz no FM</p>	<p>ferritina età BMI fumo B12 acido folico</p>	<p>1990 ACR criteria</p> <p>FIQ per sintomi e stato funzionale di FM; BDI per depressione; prelievo sangue</p>	<p>BL: 2007</p>	<p>Il ferro, in quanto elemento essenziale per una serie di enzimi nella sintesi di serotonina e dopamina sembra avere un ruolo nella eziologia della FM. Lo studio dimostra che bassi livelli di ferritina nel sangue (<50ng/ml) costituiscono un rischio per lo sviluppo di FM (OR 6.48, CI 95% 2.03-20.69)</p>	<p>7</p>
<p>Ruiz-Pérez et al (2008)</p> <p>Caso controllo</p>	<p>Donne, età >18 anni, pazienti di reumatologia o ORL ospedale di Granada, Spagna. Escluse donne accompagnate da partner, analfabete, straniere, o con disturbi cognitivi</p> <p>S: 287 pz donne con FM, no dist. Reumatici C: 287 pz donne no FM</p>	<p>freq. abuso non partner adulto lavoratrice educazione (no studi) età avanzata bambini stress psicologico abuso partner freq. abuso infanzia figli stato coniugale stipendio supporto sociale</p>	<p>1990 ACR criteria da diagnosi da clinico</p> <p>GHQ-12 per benessere generale</p>	<p>BL: 2004</p>	<p>Bambini e soggetti con età avanzata sono stati significativamente associati a FM (OR 1.32, CI 95% 1.14–1.52 e OR, CI 95% 1.07 1.05–1.09 rispettivamente). Donne sposate e "separate, divorziate o vedove" avevano una probabilità più alta di FM rispetto alle donne single (OR 4.07, IC 95% 2.46–6.75 e OR 3.87, CI 95% 1,93–7,73 rispettivamente) e casalinghe e donne lavoratrici avevano una maggiore probabilità di presentare FM rispetto a studenti o disoccupati (OR 6.93, CI 95% 3.27–14.70 e OR 6.20, CI 95% 2.93–13.15).</p> <p>Alla analisi di regressione logistica multivariata sono risultati positivamente associati a FM lo scarso livello di studi (OR 7.01, CI 95% 2.52-19.48), stress psicologico (OR 4.62, CI 95% 2.68-7.97), frequenti abusi in età adulta non da partner (OR 3.01, CI 95% 0.84-10.97) ed essere lavoratrici e in età avanzata (come da analisi univariata)</p>	<p>6</p>

<p>Sivertsen <i>et al</i> (2014)</p> <p>Prospettico di coorte</p>	<p>Studio HUNT2 e HUNT3 su popolazione di 24 municipalit� norvegesi 92100 individui, et� 20-89 anni</p> <p>S: 24715 pz lavoratori 32-66 anni</p>	<p>insonnia</p> <p>interazione significativa per livello di educazione</p>	<p>Self reported attraverso questionario FM</p> <p>HADS per ansia e depressione</p>	<p>HUNT-2: 1995-1997 HUNT-3: 2006-2008 (11 anni)</p> <p>N= 488</p>	<p>L'insonnia � un fattore di rischio per una gamma di condizioni fisiche e malattie tra cui FM (OR 2.05, CI 95% 1.51-2.79, aggiustato per dati demografici, ansia e depressione alla BL)</p>	<p>5</p>
<p>Wang <i>et al</i> (2017)</p> <p>Retrospektivo di coorte</p>	<p>Dati da LHID2000 da NHIR di Taiwan, popolazione 1 milione pz, et� >20 anni, diagnosi GERD 3 o + volte in 3 mesi</p> <p>S: 34630 pz GERD C: 138520 pz no GERD</p>	<p>GERD et� ulcera peptica (PUD) NSAIDs permeabilit� intestinale alterata (IP) diabete ipertensione iperlipidemia depressione cirrosi epatica infezione H. pylori ansia disturbi del sonno stroke</p> <p>protettivo: PPI</p> <p>no differenze tra sessi</p>	<p>ICD-9-CM codice 729.1 per FM</p>	<p>BL: 2000-2010 FU: diagnosi FM, morte o 2011 (media 3,5 anni)</p> <p>N=2584</p>	<p>All'analisi multivariata GERD (HR 1.31, CI 95% 1.19-1.45 P<0.001), et� (HR 1.02, CI 95% 1.01-1.02 P<0.001), ulcera peptica (HR 1.12, CI 95% 1.02-1.23 P<0.01) e consumo di FANS (HR 1.17, CI 95% 1.07-1.27 P<0.001) presentano un maggior rischio di sviluppare FM. Tale associazione � bidirezionale.</p>	<p>6</p>

Tabella 2. Fattori di rischio individuati e relativi indicatori di rischio.

Autore	Esposizione - Fattori di rischio	OR, SD, RR, HR (CI 95%)	Adj. OR, RR, HR (CI 95%)	P-value
Al-Allaf et al (2002)	<u>trauma</u> : frattura chirurgia incidente sul lavoro incidente su strada parto o aborto spontaneo altro	<i>Riportati solo valori di incidenza per ogni item e relativo p value</i> trauma chirurgia inc. lavoro	n. d. ←	0.007 0.004 0.015
Chang et al (2015)	<u>depressione</u> emicrania LBP rinite allergica pazienti con depressione hanno sviluppato FM ad una età più giovane rispetto a quelli senza	n. d.	aHR 6.28 (5.67-6.96) aHR 1.63 (1.04-2.56) aHR 2.63 (2.18-3.18) aHR 1.44 (1.23-1.68) bidirezionale: pazienti con FM hanno un rischio maggiore di sviluppare depressione	<0.001 <0.001 <0.001 <0.001
Chen et al (2016)	<u>osteomielite</u> donne età 35-59 ipertensione IBS disturbi del sonno diabete ansia depressione iperlipidemia	IRR 1.35 (1.14-1.60) IRR 1.46 (1.26-1.68) IRR 1.73 (1.39-2.16) IRR 1.85 (1.64-2.14) IRR 1.92 (1.39-2.67) IRR 2.15 (1.79-2.59) no associazione + " " "	aHR 1.26 (1.06-1.49) aHR 1.26 (1.09-1.46) aHR 1.48 (1.18-1.85) aHR 1.29 (1.07-1.55) aHR 1.41 (1.01-1.97) aHR 1.48 (1.21-1.81) effetto della risposta all'esposizione per gravità di osteomielite	<0.01 <0.01 <0.001 <0.01 <0.05 <0.001
Chen et al (2018)	<u>IBD</u> uomo età ≤ 39 età 40-59 donne sogg. con IBD gruppo noIBD: colite ulcerosa morbo di Crohn's	HR 1.78 (1.66-1.91) HR 2.10 (1.89-2.34) HR 1.99 (1.75-2.27) HR 1.83 (1.64-2.03) HR 1.58 (1.44-1.73) n. d. " IBD ha una maggiore influenza nel gruppo più giovane con meno comorb.	aHR 1.70 (1.59-1.83) aHR 2.00 (1.79-2.23) aHR 1.52 (1.38-1.67) aHR 1.71 (1.54-1.90) aHR 1.52 (1.38-1.67) aHR 1.89 (1.57-2.26) aHR 1.68 (1.56-1.81)	<0.001 <0.001 <0.001 <0.001 <0.001 <0.001 <0.001
Choi et al (2010)	1 allergia 2+ allergie ulcera pep. iper. grav. alcune grav. iper. Grav. tutte grav. fumo chirurgia 1-2 chirurgia +3 farmaci controllo sintomi menopausa no associazioni per: variabili demografiche (età, BMI, educazione, occupazione, stato coniugale) alcool (+ ma non stat. sign.) esercizio ipertensione cisti/nodulo seno artrite reumatoide	OR 1.94 (1.19-3.14) OR 3.39 (2.08-5.51) OR 1.93 (1.14-3.28) OR 1.39 (0.86-2.24) OR 1.77 (1.11-2.82) OR 2.33 (1.49-3.64) OR 1.66 (0.93-2.94) OR 1.84 (0.97-3.49) OR 1.32 (0.80-2.17) OR 0.88 (0.62-1.26) no associazione + " " " " "	aOR 1.61 (0.92-2.83) aOR 3.99 (2.31-6.88) aOR 1.93 (1.05-3.56) aOR 2.24 (0.81-2.39) aOR 1.74 (1.03-2.94) aOR 2.53 (1.52-4.23) aOR 2.08 (1.08-4.00) aOR 2.99 (1.38-6.44) aOR 1.73 (1.01-2.95) aOR 1.64 (1.00-2.68)	<0.0001 <0.0001 0.03 0.03 0.03 n. d. n. d. n. d. n. d. n. d.
Ganjizadeh-Zavareh et al (2018)	<u>fluorochinoloni (FQs)</u> amoxicilina azitromicina	RR 2.01 RR 1.90 RR 1.93	aRR 1.63 (1.41-1.87) aRR 1.64 (1.46-1.85) aRR 1.68 (1.49-1.89)	n. d.

Rischio di BIAS degli studi

La valutazione qualitativa degli studi è stata condotta attraverso la scala NOS, adatta per gli studi di coorte e caso-controllo. La valutazione ha ottenuto un risultato massimo di 7/7 e minimo di 3/7, evidenziando in generale una buona qualità dei lavori.

Dei diversi gruppi di studio, i 4 studi retrospettivi sono quelli che mostrano la qualità migliore. In ordine di qualità segue il gruppo dei 5 studi prospettici, con un risultato massimo di 7/7 ed un valore minimo di 5/7. Infine i 5 studi caso-controllo sono quelli che mostrano la qualità più scarsa, dove il punteggio minimo ottenuto è stato di 3/7.

Gli studi con le valutazioni più basse sono stati lo studio di Al-Allaf *et al* e lo studio retrospettivo caso-controllo di Ganjizadeh-Zavareh *et al*. Il primo, uno studio caso-controllo, ha ottenuto un punteggio NOS di 3/7, in quanto presentava selezione dei casi tramite record linkage e controlli reclutati tra pazienti di ospedale e non di comunità, senza comunque una definizione precisa della fonte degli stessi. L'analisi dei risultati inoltre è risultata incompleta: lo studio riporta solo valori di incidenza e *p*-value. Dati relativi all'esposizione sono stati raccolti tramite questionario, uguale per casi e controlli, ed il tasso di risposta a tale questionario non è stato riportato.

Lo studio di Ganjizadeh-Zavareh *et al* invece ha ottenuto un punteggio di 4/7; anche in questo studio la selezione dei casi è stata effettuata attraverso record linkage e la descrizione della selezione dei controlli, da database di comunità, non è stata descritta adeguatamente. Inoltre, anche in questo caso, non c'è riferimento ad alcun tasso di risposta al follow-up. Tutti gli altri studi inclusi hanno riportato un punteggio totale uguale o superiore a 5.

Analizzando nel dettaglio i singoli campi della scala NOS, la sezione *Outcome/Esposizione* ha ricevuto punteggi più scarsi. I punteggi più bassi per questa sezione sono stati ottenuti dagli studi di Al-Allaf *et al* e Moukkaddem *et al*. Nella maggior parte degli studi inoltre non è dichiarata la percentuale di follow-up, se non negli studi di Al-Allaf *et al*, Chang *et al* e Kivimaki *et al*. Le altre due sezioni, *Selezione* e *Comparabilità*, hanno ottenuto punteggi mediamente maggiori rispetto alla sezione *Outcome/Esposizione*. Nella tabella 3 sono riportati nel dettaglio i punteggi della scala NOS di ogni singolo studio, per ciascuna sezione.

Tabella 3. Analisi qualitativa dettagliata degli studi inclusi secondo scala NOS.

NOS	Al-Allaf <i>et al</i> (2002)	Chang <i>et al</i> (2015)	Chen <i>et al</i> (2016)	Chen <i>et al</i> (2018)	Choi <i>et al</i> (2010)	Ganjizadeh-Zavareh <i>et al</i> (2018)	Kivimaki <i>et al</i> (2004)	Morket <i>et al</i> (2010)	Morket <i>et al</i> (2012)	Moukkaddem <i>et al</i> (2015)	Ortancil <i>et al</i> (2010)	Ruiz-Pérez <i>et al</i> (2008)	Sivertsen <i>et al</i> (2014)	Wang <i>et al</i> (2017)
Selection	*	***	***	***	***	*	**	**	**	****	***	***	**	***
Comparability	*	**	*	*	**	*	*	*	*	*	**	*	*	*
Outcome/Esposizione	*	**	**	**	**	**	**	**	**	*	**	**	**	**

Sinossi dei risultati

Di seguito verranno riportati i principali fattori di rischio per lo sviluppo di FM individuati in letteratura dal presente studio; tra questi troviamo: sesso femminile, età intermedia/anziata, donne impiegate, patologie mediche (emicrania, LBP, rinite allergica, osteomielite, sindrome dell'intestino irritabile, reflusso gastroesofageo, ulcera peptica, colite ulcerosa, morbo di Chron's, ipertensione, iperemesi gravidica, carenza di ferritina), familiarità per malattie reumatiche, disturbi del sonno, ansia e depressione, stress psicologico, basso stato socioeducativo, mobbing, allergie.

La maggior parte dei fattori di rischio individuati ha valori OR, RR o HR compresi tra 1 e 2. Tra quelli invece con valori compresi tra 2 e 3.50 troviamo: LBP, fumo, interventi chirurgici, occupazione/lavoro, alto carico lavorativo, bassa autonomia decisionale, disturbi del sonno o insonnia, abuso da parte di non-partner. I valori OR, RR, HR più alti, maggiori di 3.50, sono stati trovati per depressione HR 6.28 (5.67-6.96) $p < 0.001$ (Chang *et al*), mobbing OR 4.36 (1.98-9.60) p -value non n. d. (Kivimaki *et al*), familiarità per malattie reumatiche OR 4.93 (1.56-15.58) $p = 0.007$ (Moukkaddem *et al*), donne con impiego OR 4.97 (1.45-17.02) $p < 0.05$ (Ruiz-Perez *et al*), stress psicologico OR 4.62 (2.68-7.97) $p < 0.05$ (Ruiz-Perez *et al*), 2 o più allergie OR 3.99 (2.31-6.88) $p < 0.0001$ (Choi *et al*) e bassi livelli di ferritina nel sangue OR 6.48 (2.03-20.69) $p = 0.002$ (Ortancil *et al*).

In alcuni studi, i valori OR, RR, HR relativi ai fattori di rischio erano simili nelle analisi univariata e multivariata, con la differenza che talvolta incorreva la perdita o diminuzione di significatività statistica all'analisi multivariata. Due tra tutte le associazioni studiate per FM sono risultate essere

bidirezionali: depressione (Chang *et al*) e GERD – Gastro Esophageal Reflux Disease – o malattia da reflusso gastroesofageo (Wang *et al*).

Fattori di rischio intrinseci correlati a caratteristiche del paziente non modificabili

- Età

Tra gli studi esaminati, 4 mostrano una chiara associazione tra età e FM. Secondo lo studio di Chen *et al* (2016) l'età tra i 35 ed i 59 anni ha un HR di 1.48 (1.18-1.85) $p < 0.001$; lo studio del 2018 dello stesso autore evidenzia come per età inferiore ai 39 sia stato rilevato un HR di 1.52 (1.38-1.67) $p < 0.001$ ed un HR di 1.71 (1.54-1.90) $p < 0.001$ per età compresa tra i 40 e i 59 anni. Anche lo studio di Ruiz-Perez *et al* evidenzia una associazione tra età (bambini o età avanzata) e FM con un OR di 1.32 (1.14-1.52) $p < 0.05$ e OR 1.07 (1.05-1.09) $p < 0.05$ rispettivamente; così viene mostrato anche dallo studio di Wang *et al* con un HR di 1.02 (1.01-1.02) $p < 0.001$ per età avanzata. Negli altri studi elaborati non è stata rilevata correlazione positiva tra età e FM, oppure non è stata indagata nello specifico.

- Sesso femminile e menopausa

Gli studi che hanno identificato una associazione tra sesso femminile e FM sono quelli di Chen *et al* (2016) e Chen *et al* (2018) con valori di HR 1.26 (1.09-1.46) $p < 0.01$ e HR 1.52 (1.38-1.67) $p < 0.001$ rispettivamente. Secondo lo studio di Choi *et al* la menopausa è associata positivamente ma marginalmente a FM, con un OR di 1.64 (1.00-2.68) p -value non indicato.

- Altre patologie o condizioni mediche

Numerose patologie sono state individuate come possibili fattori di rischio di FM. Nello studio di Chang *et al* troviamo emicrania HR 1.63 (1.04-2.56) $p < 0.001$, low back pain HR 2.63 (2.18-3.18) $p < 0.001$ e rinite allergica HR 1.44 (1.23-1.68) $p < 0.001$. Lo studio di Chen *et al* (2016) studia l'associazione tra sviluppo di FM e osteomielite, la quale è stata valutata essere un fattore di rischio maggiore in soggetti con età inferiore ai 60 anni ed in maniera più forte in soggetti giovani con meno di 35 anni, HR di 1.26 (1.06-1.49) $p < 0.01$. L'ipertensione è presa in esame in vari studi; ne risulta una associazione positiva significativa nello studio di Chen *et al* (2016) con un HR di 1.29 (1.07-1.55) $p < 0.01$, positiva e significativa all'analisi univariata HR 1.65 (1.58, 1.72) $p < 0.001$ ma non in quella

multivariata HR 0.97 (0.92-1.02) p -value non riportato nello studio di Wang *et al* ed infine nessuna associazione nello studio di Choi *et al*.

Le malattie infiammatorie intestinali (IBS – irritable bowel syndrome - o IBD – irritable bowel disease) sono state prese in esame da due studi che rilevano una associazione: Chen *et al* (2016) con un HR pari a 1.41 (1.01-1.97) $p < 0.05$ e Chen *et al* (2018) con un HR di 1.70 (1.59-1.83) $p < 0.001$, qui in riferimento a soggetti con età inferiore ai 50-60 anni. In quest'ultimo studio inoltre, all'interno del gruppo non-IBD, è stata rilevata una associazione tra FM e colite ulcerosa con HR pari a 1.89 (1.57-2.26) $p < 0.001$ e morbo di Crohn's, HR di 1.68 (1.56-1.81) $p < 0.001$.

In due studi è stata trovata inoltre una associazione positiva con storia di ulcera peptica: Choi *et al* OR pari a 1.93 (1.05-3.56) $p = 0.03$ e Wang *et al* HR di 1.12 (1.02-1.23) $p < 0.01$. Nello studio di Choi *et al* un'associazione positiva è stata rilevata anche per storia di iperemesi gravidica, in alcune o tutte le gravidanze, OR di 2.24 (0.81–2.39) $p = 0.03$ e OR pari a 1.74 (1.03–2.94) $p = 0.03$ rispettivamente.

Per quanto riguarda la malattia da reflusso gastroesofageo (GERD), nello studio di Wang *et al* risulta essere associata a possibile sviluppo di FM con un HR di 1.31 (1.19-1.45) $p < 0.001$; tale associazione è inoltre bidirezionale.

Lo studio di Choi *et al* riporta una associazione positiva anche per allergie: 1 allergia OR di 1.94 (1.19–3.14) $p < 0.0001$ e 2 o più allergie OR pari a 3.39 (2.08-5.51) $p < 0.0001$.

Moukkaddem *et al* inoltre rileva una forte associazione positiva tra FM e familiarità per malattie reumatiche con OR di 4.93 (1.56-15.58) $p = 0.007$.

Infine il ferro, in quanto elemento essenziale per una serie di enzimi nella sintesi di serotonina e dopamina sembra avere un ruolo nella eziologia della FM. Lo studio di Ortancil *et al* dimostra che bassi livelli di ferritina nel sangue ($< 50\text{ng/ml}$) costituiscono un rischio per lo sviluppo di FM, OR pari a 6.48 (2.03-20.69) $p = 0.002$.

Fattori di rischio intrinseci correlati a caratteristiche del paziente modificabili

- BMI

Tra gli studi esaminati, 2 mostrano una chiara associazione tra BMI e FM: Mork *et al* (2010) distinguendo un RR di 1.70 (1.35-2.13) $p < 0.001$ per sovrappeso e un RR di 1.64 (1.16-2.33) $p < 0.001$ per obesità e Moukkaddem *et al* con un OR di 2.40 (1.06-5.41) $p = 0.032$ all'analisi univariata per BMI elevato.

Fattori di rischio estrinseci

- Stress e depressione

Tra gli studi esaminati, 2 mostrano una associazione positiva tra stress e FM: Moukkaddem *et al* con un OR di 2.4 (0.87-6.60) $p=0.13$ e Ruiz-Perez *et al*, nel quale è stato evidenziato che donne con disagio psicologico hanno una probabilità più alta di presentare la malattia rispetto a donne senza, con un OR di 5.51 (3.81–7.96) $p<0.05$ all'analisi univariata. Lo studio di Chang *et al* evidenzia una chiara associazione positiva tra FM e depressione con HR di 6.28 (5.67-6.96) $p<0.001$.

- Disturbi del sonno - insonnia

I disturbi del sonno risultano un fattore positivamente associato a FM in due studi: Chen *et al* (2016) con HR di 1.48 (1.21-1.81) $p<0.001$ e Mork *et al* (2012) con un RR pari a 3.43 (2.26-5.19) $p<0.001$.

Anche lo studio di Wang *et al* riporta tale associazione, più debole rispetto agli altri due studi: positiva all'analisi univariata con HR di 1.34 (1.23-1.47) $p<0.001$, meno forte all'analisi multivariata con HR di 1.07 (0.98-1.18), e p -value non significativo (valore non riportato dall'autore).

- Esercizio fisico

Lo studio di Mork *et al* (2010) prende in esame il fattore esercizio fisico evidenziando come donne che lo praticano più di 4 volte a settimana hanno meno rischio di sviluppare la malattia rispetto a donne inattive; tale fattore è quindi protettivo con RR di 0.71 (0.46-1.09) $p=0.13$. Anche lo studio di Moukkaddem *et al* prende in esame l'esercizio fisico, ma non rileva alcuna associazione positiva con tale fattore. Ugualmente, nello studio di Choi *et al* non è stata trovata alcuna associazione positiva con l'attività fisica alla baseline.

- Fumo, alcool, farmaci

Due studi esaminano il ruolo del fumo: Choi *et al* individuano una associazione con un OR di 2.53 (1.52-4.23), p -value non riportato, e Moukkaddem *et al* da cui risulta una associazione positiva alla analisi univariata OR 1.88 (0.8-4.38) $p=0.14$, perdendo tale positività all'analisi multivariata.

Gli stessi due studi precedentemente citati hanno preso in esame l'assunzione di alcool come possibile fattore di rischio ma, in entrambi gli studi, è stato riscontrato non essere significativamente associata all'insorgenza di malattia.

Infine per quel che riguarda l'assunzione di farmaci, nello studio di Ganjizadeh-Zavareh *et al* è stato evidenziato un maggior rischio di FM in pazienti che assumono fluorochinoloni (FQs), una delle classi di antibiotici più prescritti al mondo, con un RR di 1.63 (1.41-1.87) ed amoxicilina e azitromicina, altre due tipologie di antibiotici con differente meccanismo di azione e chimicamente differenti con RR pari a 1.64 (1.46-1.85) e RR di 1.68 (1.49-1.89) rispettivamente; in questo studio i *p*-value non vengono mai riportati. Lo studio di Choi *et al* invece ha preso in esame l'utilizzo di farmaci per il controllo dei sintomi identificando un OR di 1.73 (1.01-2.95) *p*-value non riportato.

- Lavoro, educazione e stato socioeconomico

Lo studio di Kivimaki *et al* evidenzia come lo stress sul luogo di lavoro rappresenta un fattore di rischio per FM; nel particolare gli elementi esaminati risultati positivi in questo studio sono stati: alto carico di lavoro con un OR di 1.96 (1.10-3.49), bassa autonomia decisionale con un OR pari a 2.24 (1.26-3.99) e mobbing con un OR di 4.18 (1.93-9.07) *p*-value non riportati nello studio.

Per quanto riguarda il livello di istruzione lo studio di Ruiz-Pérez *et al* rileva come quanto più alto è il livello accademico dei soggetti analizzati, più bassa è la probabilità di presentare la sindrome. All'analisi multivariata infatti avere un livello di educazione privo di studi ottiene un OR di 7.01 (2.52-19.48) *p*<0.05. Nello stesso studio donne che hanno riferito di avere un qualche tipo di supporto sociale hanno un inferiore probabilità di presentare FM rispetto a coloro che invece hanno dichiarato non avere alcun supporto, con dati significativi solo all'analisi univariata OR di 0.47 (0.24-0.93) *p*<0.05. In merito allo stato economico dei soggetti lo studio non ha evidenziato associazione alcuna.

Nello studio di Choi *et al* invece variabili demografiche elaborate relative a educazione, occupazione e stato coniugale non sono risultate positivamente associate a FM.

- Traumi e interventi chirurgici

Lo studio di Al-Allaf *et al* suggerisce che traumi fisici nei 6 mesi antecedenti all'insorgenza dei sintomi di FM sono significativamente associati alla sua comparsa. In particolare per

traumi in generale $p=0.007$, interventi chirurgici precedenti $p= 0.004$ e incidenti sul lavoro $p=0.015$; in questo studio i valori OR non vengono riportati.

Lo studio di Choi *et al* ha evidenziato una associazione positiva tra storia di interventi chirurgici e insorgenza di FM, con un OR di 2.08 (1.08-4.00) per uno o due interventi e un OR pari a 2.99 (1.38-6.44) per tre o più, p -values non dichiarati.

Possiamo infine vedere come gli studi che riportano i fattori di rischio risultati maggiormente correlati a FM abbiano punteggi nella scala NOS mediamente alti, tutti superiori o uguali a 5/7. Sono riportati di seguito nel dettaglio i fattori di rischio che hanno ottenuto punteggi OR, RR, HR superiori a 3.50 con relativo punteggio NOS dello studio: depressione HR 6.28 (5.67-6.96) $p<0.001$ Chang *et al* NOS 7/7, mobbing OR 4.36 (1.98-9.60) p -value n. d. Kivimaki *et al* NOS 5/7, familiarità per malattie reumatiche OR 4.93 (1.56-15.58) $p=0.007$ Moukkaddem *et al* NOS 6/7, donne impiegate OR 4.97 (1.45-17.02) $p<0.05$ Ruiz-Perez *et al* NOS 6/7, stress psicologico OR 4.62 (2.68-7.97) $p<0.05$ Ruiz-Perez *et al* NOS 6/7, 2 o più allergie OR 3.99 (2.31-6.88) $p<0.0001$ Choi *et al* NOS 7/7 e bassi livelli di ferritina nel sangue OR 6.48 (2.03-20.69) $p=0.002$ Ortancil *et al* NOS 7/7.

Oltre al gruppo di fattori di rischio precedentemente citati, tra le varie tipologie di fattori di rischio riportate, quelle maggiormente rilevanti sempre in termini di valori OR, RR, HR e di interesse in ottica di prevenzione e cura attraverso anche l'intervento riabilitativo, sono riportate di seguito associati a relativo punteggio NOS dello studio in questione: età compresa tra i 40 e i 59 anni HR 1.71 (1.54-1.90) $p<0.001$ Chen *et al* (2018) NOS 6/7, sesso femminile HR 1.52 (1.38-1.67) $p<0.001$ Chen *et al* (2018) NOS 6/7, BMI elevato OR 2.40 (1.06-5.41) $p=0.032$ Moukkaddem *et al* NOS 6/7, disturbi del sonno RR 3.43 (2.26-5.19) $p<0.001$ Mork *et al* (2012) NOS 5/7, fumo OR 2.53 (1.52-4.23) p -value n. d. Choi *et al* NOS 7/7, 3 o più interventi chirurgici OR 2.99 (1.38-6.44) Choi *et al* NOS 7/7; protettivo è invece svolgere tanto esercizio, inteso come attività fisica, con RR 0.71 (0.46-1.09) $p=0.13$ Mork *et al* (2010) NOS 5/7.

DISCUSSIONE

L'obiettivo della presente revisione narrativa è stato quello di individuare quali fossero i fattori di rischio nella popolazione generale presenti in letteratura per lo sviluppo di fibromialgia.

Sono stati elaborati in totale 14 articoli, con una buona qualità metodologica generale. In merito ai criteri di selezione degli articoli, si è deciso di includere solo studi osservazionali di tipo longitudinale, ovvero tutti quegli studi di coorte o caso-controllo, che prendono in considerazione l'esposizione a diversi fattori nel tempo, permettendo dunque di poter indagare quali tra essi siano potenzialmente eziologici o legati alla patologia.

Come detto, la FM è una sindrome altamente disabilitante definita da una soglia del dolore bassa e uno stato di dolore cronico diffuso, la cui eziologia è ancora ad oggi sconosciuta e oggetto di dibattito. I meccanismi che spiegano questo disturbo complesso, infatti, rimangono ancora poco chiari e, oltre a fattori personali e ambientali, i suoi fattori genetici non sono ancora stati identificati con precisione (53).

A tal proposito, numerosi sono gli articoli scientifici presenti in letteratura relativi ai fattori di rischio genetici, che in questa revisione non sono stati inclusi in quanto non coerenti con i criteri di selezione stabiliti per tipologia di studio. Molti di essi, infatti, sono *genome-wide association studies* - studi di associazione genome-wide -, nei quali viene utilizzato un approccio che prevede la scansione rapida di markers genetici attraverso lo studio di serie complete di DNA o genomi dei soggetti, al fine di identificare variazioni genetiche associate a una particolare malattia, in questo caso FM; ciò normalmente viene effettuato attraverso prelievo sanguigno o tampone orale (51).

L'identificazione dei geni responsabili di questo contributo genetico avrebbe il vantaggio di fornire una migliore comprensione dei complessi meccanismi alla base della FM, come anche di altre malattie croniche legate al dolore.

Numerosi studiosi si sono dedicati alla ricerca di geni candidati ed associati alla FM; la maggior parte di questi candidati sono risultati essere geni coinvolti nella neurotrasmissione catecolaminergica o serotoninergica, inclusi recettori e trasportatori di dopamina, serotonina, noradrenalina ed epinefrina, nonché gli enzimi catabolici COMT e MAO. Risultati diversi e incoerenti con questi geni candidati individuati hanno portato altri ricercatori a studiare le vie nocicettive potenzialmente coinvolte nel dolore cronico o nei sintomi affettivi, tra cui citochine, oppioidi e glucocorticoidi (45). Ad oggi, non è stato riportato alcun panel genetico definitivo su larga scala o studio di associazione a livello genomico per pazienti affetti da FM (45, 52).

Auspicabili sarebbero ulteriori studi che indaghino specificatamente questi fattori, e studi, come revisioni, che evidenzino lo stato dell'arte in letteratura sui fattori genetici per FM.

Un altro dei motivi per cui diversi studi sono stati esclusi è il fatto che tanti di essi si riferissero alla sola condizione (o in combinazione con FM) di CWP - Chronic Widespread Pain. Questa condizione è caratterizzata da dolore di lunga durata in più regioni del corpo, associato ad altri sintomi fisici come affaticamento, problemi di concentrazione e stress psicologico. La FM risulta essere un particolare tipo di CWP (46). CWP e FM, infatti, sono condizioni simili ma non esattamente coincidenti, ed è per questo importante non confonderle o considerarle la medesima patologia. Entrambe le condizioni sono disturbi della regolazione del dolore con sensibilizzazione centrale, ma per la FM i criteri diagnostici e i vari ambiti di ricerca sono maggiormente sviluppati e definiti rispetto alla CWP, che risulta essere inoltre una condizione più generica, caratterizzante anche altre patologie reumatiche (47).

I risultati ottenuti dalla presente revisione sono in accordo con altri studi circa i fattori di rischio per FM. Sono state identificate in letteratura, in particolare, due interessanti revisioni (48, 49); i risultati di quest'ultime sono da riferirsi a fattori di rischio per FM e CWP unitamente, senza una distinzione per l'una o per l'altra condizione.

La revisione di Creed (48) elabora incidenza e fattori di rischio per FM e CWP nella popolazione generale. Per quanto riguarda i fattori di rischio, si trova accordo con quelli da noi evidenziati in merito a: sesso femminile, età media/avanzata, sindrome dell'intestino irritabile, reflusso gastroesofageo, ulcera peptica, ipertensione, disturbi del sonno, ansia e depressione, scarso livello educativo, alto BMI, fumo, lavoro pesante o ripetitivo e scarsa attività fisica.

La revisione di Tan *et al* (49) presenta invece la particolarità di riprendere il concetto di *risk marker* proposto da Burt, come entità distinta rispetto al termine più usato *risk factor*. In assenza di una singola causa, tali risk markers sono definiti come *attributi o esposizioni*, associati ad un aumento della probabilità di malattia, ma non costituiscono necessariamente un fattore causale. Tan *et al* ritiene che nel contesto CWP-FM tale termine sia più appropriato, anche alla luce del fatto che in letteratura vi è incertezza in merito a quanta forza di associazione sia necessaria per poter stabilire che un particolare attributo o esposizione sia un effettivo fattore di rischio per un preciso outcome e come direttamente debba essere associato all'outcome stesso.

Lo studio di Tan *et al* indaga tali risk markers specificatamente nella popolazione giovanile e presenta dei criteri di inclusione meno selettivi in termini di tipologia di studio, analizzando così una mole più elevata di articoli, che comprendono review, systematic review, twin studies, family studies, studi di coorte prospettici, caso-controllo, retrospettivi, case series e cross-sectional. I risk markers evidenziati nella popolazione giovanile dallo studio di Tan *et al* sono: fattori genetici, parto prematuro, avversità nella prima infanzia, disturbi del dolore, polineuropatia a piccole fibre, ipermobilità, malattie infettive e, in accordo con i risultati della nostra revisione, sesso femminile, disturbi del sonno, influenze cognitive e psicosociali, traumi fisici, obesità e inattività.

Riassumendo, tutti i fattori di rischio individuati dalla presente revisione sono: sesso femminile, età intermedia/anziana, elevato BMI, patologie mediche (emicrania, LBP, rinite allergica, osteomielite, sindrome dell'intestino irritabile, reflusso gastroesofageo, ulcera peptica, colite ulcerosa, morbo di Chron's, ipertensione, iperemesi gravidica, carenza di ferritina), familiarità per malattie reumatiche, disturbi del sonno, insonnia, ansia e depressione, basso stato socioeducativo, alto carico lavorativo, bassa autonomia decisionale lavorativa, mobbing, donne impiegate, stress psicologico, assunzione di FANS e fluorochinoloni ed allergie.

Sono emerse due associazioni positive e bidirezionali: depressione (32) e malattia da reflusso gastroesofageo (44). Interessanti sono invece le associazioni negative evidenziate, le quali costituiscono dunque dei fattori di protezione per la malattia: elevato esercizio fisico (38), assunzione di PPI - farmaci inibitori della pompa protonica (44) e presenza di supporto sociale (42). Considerando nel dettaglio alcuni fattori di rischio, solo 4 studi su 14 mostrano una chiara associazione tra età e FM; in tutti gli altri studi tale associazione non viene evidenziata. Così anche per il sesso femminile, che risulta essere un fattore di rischio in soli 2 studi, considerando inoltre che 6 studi su 14 si basano esclusivamente su campionamento di sole donne.

Per BMI elevato, stress, depressione, disturbi del sonno e fumo, c'è accordo tra tutti gli studi che analizzano la loro associazione con FM. In merito all'assunzione di alcool, nei due studi che riportano una associazione positiva, questa non risulta essere statisticamente significativa in entrambi. Relativamente a variabili demografiche quali educazione e supporto sociale, l'associazione positiva elaborata per scarso livello educativo e negativa per supporto sociale nello studio di Ruiz-Pérez *et al*, non hanno ottenuto lo stesso risultato nello studio di Choi *et al*, dove non viene riportata associazione alcuna.

È inoltre da considerare il fatto che alcuni fattori di rischio individuati siano risultati tali solo per alcuni sottogruppi di popolazione, come nel caso dello studio di Chen *et al* 2018, nel quale, all'interno del gruppo di studio di pazienti affetti da IBD, sono risultati positivamente associati a sviluppo di FM età superiore ai 39 anni e sesso maschile. Analogamente, nello studio di Chen *et al* 2016, nel gruppo di pazienti con osteomielite, un fattore di rischio era rappresentato dalla giovane età, e non da quella avanzata. Questo suggerisce come potrebbe essere opportuno andare ad indagare nel dettaglio i percorsi causali di FM per particolari sottogruppi specifici, come per esempio per fasce di età, per sesso o per presenza di eventuali altre comorbidità, oltre che per popolazione generale.

Sarebbe inoltre interessante indagare nello specifico il rapporto fibromialgia – sensibilizzazione centrale, che nella presente revisione non è stato preso in considerazione. Nessuno degli studi analizzati infatti ha considerato questo fattore, il quale è trattato maggiormente in altri studi in letteratura e sembra abbia un ruolo particolarmente rilevante in tale patologia (49).

Infine, i risultati evidenziati da questa revisione permettono di orientare la nostra attenzione verso tutti quei fattori di rischio sui quali è possibile in qualche modo intervenire, sia in termini di prevenzione che di cura e riabilitazione. Numerosi sono gli studi in letteratura volti ad indagare quali siano le modalità di trattamento migliori per pazienti con FM e sembra esserci uniformità di pensiero nel fatto che l'intervento migliore sia quello multimodale.

Diversi sono gli studi randomizzati controllati (RCT) sul trattamento del paziente con FM che hanno evidenziato efficacia nella riduzione dei sintomi attraverso interventi di educazione, farmacoterapia, terapia comportamentale e fisioterapia, anche combinati tra loro (55).

Le tecniche di fisioterapia analizzate e comunemente utilizzate comprendono tecniche di massaggio, terapia manuale, kinesioterapia, elettroterapia, idroterapia ed esercizio terapeutico (ET). Quest'ultimo sembra essere uno degli interventi più efficaci, nonostante non sia ancora stato trovato un consensus in merito alla tipologia, frequenza, durata ed intensità ottimale. Gli obiettivi primari dell'ET includono la prevenzione della disfunzione e lo sviluppo, il ripristino e/o il mantenimento di forza, resistenza aerobica, mobilità, flessibilità, coordinazione, equilibrio e abilità funzionali. I metodi utilizzati nell'ET includono allenamento aerobico, di coordinazione ed equilibrio, rieducazione posturale, esercizi di flessibilità, allenamento del cammino, tecniche di rilassamento ed esercizi di rinforzo muscolare (56).

La meta-analisi di Sosa-Reina *et al* conclude che gli esercizi di rinforzo aerobico e muscolare sono il modo più efficace per ridurre il dolore e migliorare il benessere globale nelle persone con FM e che gli esercizi di stretching e aerobica aumentano la qualità della vita correlata alla salute. Inoltre, l'esercizio combinato produce il migliore effetto benefico sul sintomo depressione.

Gli stessi risultati sono stati ottenuti da due ulteriori studi, a conferma che aerobica ed esercizi di rinforzo hanno effetti sul miglioramento dell'intensità del dolore e gravità della FM (57, 58). Anche lo studio Winkelmann *et al* raccomanda vivamente esercizi a bassa o moderata intensità e allenamento della forza. Secondo lo stesso studio inoltre, chiropratica, terapia laser, magnetoterapia, semplice massaggio e stimolazione magnetica transcranica vengono sconsigliati.

A riconferma di questi concetti, un importante studio che elabora revisioni e meta-analisi sulla gestione del paziente con FM esprime che l'unica raccomandazione "forte" nell'ambito delle terapie nelle linee guida è l'esercizio. Sulla base del parere di esperti, vengono poi suggerite le seguenti quattro fasi principali, chiaramente sostenute da un processo decisionale condiviso e accordato con il paziente stesso. In primo luogo, la gestione iniziale dovrebbe coinvolgere l'educazione del paziente e concentrarsi sulle terapie non farmacologiche. In caso di mancata risposta, ulteriori terapie (valutate "deboli") dovrebbero essere adattate alle esigenze specifiche dell'individuo ed includono terapie psicologiche, farmacoterapia e un programma di riabilitazione multimodale (59).

Ne consegue che soltanto alcuni tra i fattori di rischio individuati dalla presente revisione possono essere oggetto di un intervento diretto. Questo dovrebbe essere costituito in primis dall'educazione, aspetto fondamentale per ogni percorso terapeutico riabilitativo. L'educazione viene intesa come promozione di uno stile di vita attivo, attraverso l'esercizio, il movimento, la perdita di peso e la diminuzione del BMI dove necessario, abbandono di cattive abitudini come il fumo, promozione di un corretto regime alimentare, gestione ottimale della situazione lavorativa e di eventuali traumi ed interventi chirurgici. In secondo luogo, dando priorità al trattamento non farmacologico, si possono mettere in atto tutti quegli interventi riabilitativi supportati dalla letteratura scientifica citati in precedenza, combinandoli, laddove necessario, agli interventi di altre figure professionali, attraverso dunque un approccio multidisciplinare.

Molto importante è infatti in questi casi la terapia di supporto psicologico, che negli ultimi anni si combina all'utilizzo di realtà virtuale, terapia di consapevolezza del corpo (BBAT – Basic Body

Awareness Therapy), terapia cognitivo comportamentale (CBT – Cognitive Behavioral Therapy) e Guided Imagery and Music (GIM) (60, 61).

Punti di forza e limiti

La presente revisione presenta certamente dei limiti come, altresì, punti di forza. I punti di forza di questa revisione sono costituiti dal rigore metodologico con la quale è stata costruita, avendo seguito nella sua realizzazione quanto previsto dal PRISMA-P. Un altro punto di forza è la scelta delle numerose banche dati, che ha garantito l'analisi di un ampio numero di studi scientifici. Altri punti di forza sono costituiti dalla buona qualità generale degli studi inclusi e l'omogeneità ed uniformità delle modalità di diagnosi dell'outcome, in tutti gli studi conformi alle ACR.

Tra i limiti troviamo la differenza tra gli studi in termini di numerosità campionaria, che, come emerso, spaziano da campioni di meno di un centinaio di pazienti a campioni di migliaia di soggetti. Un altro limite è costituito dal fatto che alcuni studi, precisamente sei, hanno preso in esame, limitando il confronto tra sessi, solo ed esclusivamente la popolazione femminile, in quanto risulta essere, secondo le conoscenze del momento quella maggiormente affetta. La mancanza in alcuni studi di informazioni relative al follow up, costituisce anch'essa un limite nell'analisi degli studi.

Un limite intrinseco degli studi che si basano su record linkage, come lo sono diversi tra quelli inclusi nella presente revisione, è il fatto che i dati disponibili talvolta possono essere limitati. In questi casi infatti, è possibile studiare solo determinate variabili, conformemente ai dati che è stato possibile raccogliere dai database. Diversamente invece, negli studi basati su popolazione, è possibile reperire preventivamente tutte le informazioni necessarie allo studio stesso, senza incorrere in limiti come quelli precedentemente descritti.

Il possibile rischio di memory bias relativo agli studi retrospettivi non è presente in questa revisione, in quanto le variabili di interesse studiate sono state ottenute in tutti gli studi tramite record linkage. In questi casi, le informazioni vengono tratte da dati presenti in database e non richieste direttamente ai soggetti al momento dello studio.

Infine un ultimo limite, seppur circoscritto, è rappresentato dalla lingua, avendo incluso solo studi in lingua inglese ed italiana. In letteratura si trovano numerosi articoli relativi a vari aspetti della fibromialgia in lingua tedesca.

Implicazioni per ricerche future

Alla luce delle considerazioni fatte in precedenza, sarebbero auspicabili in futuro studi che indaghino tutti i fattori di rischio di tipo genetico e studi su fattori di rischio specifici per particolari classi di popolazione.

CONCLUSIONI

La presente revisione narrativa deve essere interpretata come un primo approccio alla conoscenza dei possibili fattori di rischio che possono portare allo sviluppo di fibromialgia. Ad oggi diversi studi si stanno occupando di questa complessa ricerca, per fornire indicazioni sempre più utili e precise per la pratica clinica in un'ottica, in primo luogo, preventiva.

In letteratura sono infatti numerosi gli studi riguardanti i fattori di rischio per FM. Quelli analizzati dalla presente revisione evidenziano un'ampia variabilità di fattori di rischio, tenendo conto però che non tutte le tipologie sono state indagate, in quanto diversi studi sono stati scartati sulla base dei criteri di esclusione stabiliti.

Gli studi elaborati riportano una eterogeneità in termini di tempistiche di follow-up e misure di outcome (entrambe non sempre riportate e molto variabili), sample size (da molto ampi a più ristretti) e popolazioni indagate (che in alcuni casi non rappresentano la popolazione generale). Nonostante i limiti dei singoli studi, la loro qualità metodologica è risultata complessivamente buona.

I fattori di rischio che hanno ottenuto le associazioni positive più forti sono: depressione, mobbing, familiarità per malattie reumatiche, avere un impiego (per le donne), stress psicologico, allergie e bassi livelli di ferritina nel sangue. Oltre a questi, altri fattori di rischio emersi sono: sesso femminile, età intermedia/anziana, elevato BMI, diverse patologie mediche, disturbi del sonno, fumo, basso stato socioeducativo, alto carico lavorativo, ansia e depressione.

Considerata la vastità di fattori di rischio individuati, sarebbe opportuno concentrare l'attenzione in particolare sullo studio e sull'analisi di quelli tra essi *modificabili*, come per esempio depressione, fumo, attività fisica e mobbing. Questo permetterebbe di migliorare il processo clinico decisionale per l'attuazione di interventi di prevenzione, cura e riabilitazione, avendo come obiettivo generale la promozione ed il miglioramento della qualità della vita di questi pazienti.

Sono infine emersi alcuni spunti interessanti circa eventuali ricerche future, come la possibilità di indagare i fattori di rischio per classi di popolazione o i fattori di rischio genetici, che in questa revisione non sono stati presi in esame.

Concludendo, questa revisione, nei suoi limiti, mette in luce un'ampia variabilità di fattori di rischio per fibromialgia, ulteriore conferma dell'eziologia multifattoriale di tale patologia.

BIBLIOGRAFIA e SITOGRAFIA

1. Atzeni F, Talotta R, Masala IF, Giacomelli C, Conversano C, Nucera V, Lucchino B, Iannuccelli C, Di Franco M, Bazzichi L. *One year in review, 2019: fibromyalgia*. Clinical and Experimental Rheumatology 2019; 37 (116): S3-S10.
2. Cazzola M, Sarzi Puttini P, Stisi S. *Fibromyalgia syndrome: definition and diagnostic aspects*. Reumatismo, 2008; 60 (1): 3-14.
3. Yunus MB. *Towards a model of pathophysiology of fibromyalgia: aberrant central pain mechanisms with peripheral modulation*. The Journal of Rheumatology, 1992; 19: 846-50.
4. Busch AJ, Barber KA, Overend TJ, Peloso PM, Schachter CL. *Exercise for treating fibromyalgia syndrome*. Cochrane Database Systematic Review, 2007; (4): CD003786.
5. Goldenberg DL. *Multidisciplinary modalities in the treatment of fibromyalgia*. Journal of Clinical Psychiatry, 2008; 69 (2): 30-34.
6. Häuser W, Bernardy K, Arnold B, Offenbächer M, Schiltenswolf M. *Efficacy of multicomponent treatment in fibromyalgia syndrome: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials*. Arthritis Rheumatology, 2009; 61: 216-24.
7. Sarzi-Puttini P, Buskila D, Carrabba M, Doria A, Atzeni F. *Treatment Strategy in Fibromyalgia Syndrome: Where Are We Now?*. Semin Arthritis Rheum 2008; 37: 353-65.
8. Cimmino MA, Hazes JM. *Value of epidemiological research for clinical practice*. Best Practice & Research: Clinical Rheumatology, 2002; 16: vii-xii.
9. Neymann L, Buskila D. *Epidemiology of fibromyalgia*. Current Pain and Headache Reports, 2003; 7: 362-368.
10. Queiroz LP. *Worldwide epidemiology of fibromyalgia*. Current Pain and Headache Reports, 2013; 17: 356.
11. Marques AP, Santo AE, Berssaneti AA, Matsutani LA, Yuan SLK. *Prevalence of fibromyalgia: literature review update*. Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition), 2017; 57(4): 356–363.
12. Gowers W.R. *Lecture on Lumbago: its lessons and analogues*. British Medical Journal, 1904; 1: 117-21.
13. Hudson JI, Pope HG. *Fibromyalgia and psychopathology: is fibromyalgia a form of "affective spectrum disorder"?*. Journal of Rheumatology Suppl, 1989; 19: 15-22.
14. Smythe HA, Moldofsky H. *Two contributions to understanding of the "fibrositis" syndrome*. Bulletin on Rheumatic Disease, 1977; 28: 928-931.

15. Yunus MB, Masi AT, Calabro JJ. *Primary fibromyalgia (fibrositis): Clinical study of 50 patients with matched normal controls*. *Seminars in Arthritis Rheumatism*, 1981; 11: 151-171.
16. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB. *The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multincenter Criteria Committee*. *Arthritis Rheumatology*, 1990; 33: 160-172.
17. Mease P. *Fibromyalgia Syndrome: Review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment*. *Journal of Rheumatology*, 2005; 32 (75): 6-21.
18. Toda K. *Preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia should be partially revised: comment on the article by Wolfe et al*. *Arthritis Care and Research* 2011; 63(2): 308-309.
19. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA. *Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia*. *Journal of Rheumatology*, 2011; 38: 1113–22.
20. Bennet R, Friend R, Marcus D. *Criteria for the Diagnosis of Fibromyalgia: validation of the modified 2010 preliminary ACR criteria and the development of alternative criteria*. *Arthritis Care & Research*, 2014; 66 (9): 1364–1373.
21. Mease P, Arnold LM, Choy EH. *OMERACT Fibromyalgia Working Group. Fibromyalgia syndrome module at OMERACT 9: domain construct*. *Journal of Rheumatology*, 2009; 36: 2318-29.
22. Borchers, A. T., & Gershwin, M. E. *Fibromyalgia: A Critical and Comprehensive Review*. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2015; 49(2): 100–151.
23. Kravitz HM, Katz RS. *Fibrofog and fibromyalgia: a narrative review and implications for clinical practice*. *Rheumatology International*, 2015; 35(7): 1115-25.
24. Kirmayer JL, Robbins JM, Kapusta MA. *Somatization and depression in fibromyalgia syndrome*. *American Journal of Psychiatry*, 1988; 145: 950-4.
25. Thieme K, Turk DC, Flor H. *Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables*. *Psychosomatic Medicine*, 2005; 66: 837-844.
26. Bigatti SM, Hernandez AM, Cronan TA, Rand KL. *Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: Relationship to pain and depression*. *Arthritis Rheumatology*, 2008; 59: 961-7.
27. Bellamy N, Sothorn RB, Campbell J. *Aspects of diurnal rhythmicity in pain, stiffness and fatigue in patients with fibromyalgia*. *Journal of Rheumatology*, 2004; 31(2): 379-89.

28. Mengshoel AM, Forre O. *Pain fatigue in patients with rheumatic disorders*. Clinical Rheumatology, 1993; 12(4): 515-21.
29. Leavitt F, Katz RS, Golden HE, Glickman PB, Layfer LF. *Comparison of pain properties in fibromyalgia patients and rheumatoid arthritis patients*. Arthritis Rheumatology, 1986; 29(6): 775-81.
30. Okifuji A, Turk DC. *Stress and psychophysiological dysregulation in patients with fibromyalgia syndrome*. Applied Psychophysiology and Biofeedback, 2002; 27(2): 129-41.
31. Al-Allaf AW, Dunbar KL, Hallum NS, Nosratzadeh B, Templeton KD, Pullar T. *A case-control study examining the role of physical trauma in the onset of fibromyalgia syndrome*. Rheumatology (Oxford), 2002; 41(4): 450-3.
32. Chang MH, Hsu JW, Huang KL, Su TP, Bai YM, Li CT, et al. *Bidirectional Association Between Depression and Fibromyalgia Syndrome: A Nationwide Longitudinal Study*. The journal of pain: official journal of the American Pain Society, 2015; 16(9): 895-902.
33. Chen JH, Muo CH, Kao CH, Tsai CH, Tseng CH. *Increased Risk of New-Onset Fibromyalgia Among Chronic Osteomyelitis Patients: Evidence From a Taiwan Cohort Study*. The journal of pain: official journal of the American Pain Society, 2017; 18(2): 222-7.
34. Chen JH, Chen HJ, Kao CH, Tseng CH, Tsai CH. *Is Fibromyalgia Risk Higher Among Male and Young Inflammatory Bowel Disease Patients? Evidence from a Taiwan Cohort of One Million*. Pain Physician Journal, 2018; 21(3): E257-E64.
35. Choi CJ, Knutsen R, Oda K, Fraser GE, Knutsen SF. *The association between incident self-reported fibromyalgia and nonpsychiatric factors: 25-years follow-up of the Adventist Health Study*. The journal of pain: official journal of the American Pain Society, 2010; 11(10): 994-1003.
36. Ganjizadeh-Zavareh S, Sodhi M, Spangehl T, Carleton B, Etminan M. *Oral fluoroquinolones and risk of fibromyalgia*. British journal of clinical pharmacology, 2019; 85(1): 236-239.
37. Kivimaki M, Leino-Arjas P, Virtanen M, Elovainio M, Keltikangas-Jarvinen L, Puttonen S. *Work stress and incidence of newly diagnosed fibromyalgia: prospective cohort study*. Journal of psychosomatic research, 2004; 57(5): 417-22.
38. Mork PJ, Vasseljen O, Nilsen TI. *Association between physical exercise, body mass index, and risk of fibromyalgia: longitudinal data from the Norwegian Nord-Trondelag Health Study*. Arthritis care & research, 2010; 62(5): 611-7.

39. Mork PJ, Nilsen TI. *Sleep problems and risk of fibromyalgia: longitudinal data on an adult female population in Norway*. Arthritis and rheumatism, 2012; 64(1): 281-4.
40. Moukkaddem A, Chaaya M, FN Slim Z, Jaffa M, Sibai AM, Uthman I. *Fibromyalgia: epidemiology and risk factors, a population-based case-control study in Lebanon*. International Journal of Rheumatic diseases, 2017; 20(2): 169-176.
41. Ortancil O, Sanli A, Eryuksel R, Basaran A, Ankarali H. *Association between serum ferritin level and fibromyalgia syndrome*. European journal of clinical nutrition, 2010; 64(3): 308-12.
42. Ruiz-Pérez I, Plazaola-Castaño J, Cáliz-Cáliz R, Rodríguez-Calvo I, García-Sánchez A, Ferrer-González MA, Guzmán-Ubeda M, del Río-Lozano M, López-Chicheri García I. *Risk factors for fibromyalgia: the role of violence against women*. Clinical Rheumatology, 2009; 28(7): 777-86.
43. Sivertsen B, Lallukka T, Salo P, Pallesen S, Hysing M, Krokstad S, et al. *Insomnia as a risk factor for ill health: results from the large population-based prospective HUNT Study in Norway*. Journal of sleep research, 2014; 23(2): 124-32.
44. Wang JC, Sung FC, Men M, Wang KA, Lin CL, Kao CH. *Bidirectional association between fibromyalgia and gastroesophageal reflux disease: two population-based retrospective cohort analysis*. Pain, 2017; 158(10): 1971-8.
45. Smith SB, Maixner DW, Fillingim RB, Slade G, Gracely RH, Ambrose K, Zaykin DV, Hyde C, John S, Tan K, Maixner W, Diatchenko L. *Large candidate gene association study reveals genetic risk factors and therapeutic targets for fibromyalgia*. Arthritis Rheumatology, 2012; 64 (2): 584-93.
46. MansfieldK E, Sim J, Croft P, Jordan KP. *Identifying patients with chronic widespread pain in primary care*. Pain, 2017; 158 (7): 110–119.
47. Shipley M. *Chronic widespread pain and fibromyalgia syndrome*. Medicine, 2018; 46 (4): 252-255.
48. Creed F. *A review incidence and risk factors for fibromyalgia and chronic widespread pain in population-base studies*. Pain, 2020; (00): 1-8.
49. Tan AC, Jaaniste T, Champion D. *Chronic Widespread Pain and Fibromyalgia Syndrome: Life-Course Risk Markers in Young People*. Pain Research and Management, 2019; 6584753.
50. Burt BA. *Defintions of risk*. Journal of Dental Education 2001; 65 (10): 1007-1008.
51. <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/genomicresearch/gwastudies>.

52. Solak Ö, Erdoğan MÖ, Yıldız H, Ulaşlı AM, Yaman F, Terzi ES, Ulu S, Dündar Ü, Solak M. *Assessment of opioid receptor μ 1 gene A118G polymorphism and its association with pain intensity in patients with fibromyalgia*. *Rheumatology International*, 2014; 34(9): 1257.
53. Docampo E, Escaramis G, Gratacòs M, Villatoro S, Puig A, Kogevinas M, Rabionet R. *Genome-wide analysis of single nucleotide polymorphism and copy number variants in fibromyalgia suggest a role for the central nervous system*. *Pain*, 2014; 155(6): 1102-1109.
54. Winkelmann A, Bork H, Brückle W, Dextl C, Heldmann P, Henningsen P, Krumbein L, Pullwitt V, Schiltenswolf M, Häuser W. *Physiotherapy, occupational therapy and physical therapy in fibromyalgia syndrome: Updated guidelines 2017 and overview of systematic review articles*. *Schmerz*, 2017 Jun; 31(3): 255-265.
55. Goldenberg DL. *Multidisciplinary modalities in the treatment of fibromyalgia*. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 2008; 69 (2): 30-34.
56. Sosa-Reina MD, Nunez-Nagy S, Gallego-Izquierdo T, Pecos-Martín D, Monserrat J, Álvarez-Mon M. *Effectiveness of Therapeutic Exercise in Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials*. *Biomed Research International*, 2017; 2017(4): 1-14.
57. Kayo AH, Peccin MS, Sanches CM, Trevisani VFM. *Effectiveness of physical activity in reducing pain in patients with fibromyalgia: A blinded randomized clinical trial*. *Rheumatology International*, 2012; 32(8): 2285–2292.
58. Hooten WM, Qu W, Townsend CO, Judd JW. *Effects of strength vs aerobic exercise on pain severity in adults with fibromyalgia: a randomized equivalence trial*. *Pain*, 2012; 153 (4): 915–923.
59. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, Choy E, Kosek E, Amris K, Branco J, Dincer F, Leino-Arjas P, Longley K, McCarthy GM, Makri S, Perrot S, Sarzi-Puttini P, Taylor A, Jones GT. *EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia*. *Annals of the Rheumatic Disease*, 2017; 76(2): 318-328.
60. Wang C, Schmid C, Fielding R. *Effect of tai chi versus aerobic exercise for fibromyalgia: comparative effectiveness randomized controlled trial*. *British Medical Journal*, 2018; 360: k851.
61. Atzeni F, Talotta R, Masala IF, Giacomelli C, Conversano C, Nucera V, Lucchino B, Iannuccelli C, Di Franco M, Bazzichi L. *One year in review 2019: fibromyalgia*. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2019; 116(1):3-10.

ALLEGATI

Allegato 1

PRISMA – P Statement

Titolo: Fattori di rischio nella fibromialgia: revisione della letteratura

Introduzione

Razionale

La fibromialgia è una sindrome complessa caratterizzata da dolore cronico, fatica e sintomi funzionali e sta diventando una patologia reumatica sempre più comune. Il dolore diffuso è spesso la caratteristica più tipica ma anche altre manifestazioni possono essere associate in varia misura.

I criteri diagnostici si sono largamente evoluti negli ultimi anni ed è stata sviluppata una nuova alternativa al 2011ModCR dell'American College of Rheumatology (ACR). Si tratta della 2013AltCr, che include 28 punti dolorosi e 10 sintomi autoriferiti del Symptom Impact Questionnaire (SIQR), quali dolore, energia, rigidità, disturbi del sonno, depressione, problemi di memoria, ansia, sensibilità al dolore, problemi di equilibrio, sensibilità ai rumori forti, luci intense, odori e freddo.

La prevalenza nella popolazione generale è di 2,7% e colpisce principalmente le popolazioni di mezza età; è dunque una delle principali cause di disabilità sul posto di lavoro e limitazione nelle attività della vita quotidiana.

La sua eziopatogenesi è ancora oggi oggetto di dibattito; esistono infatti pareri discordanti in merito a predisposizione genetica, fattori scatenanti ambientali e neuromodulazione, tutti elementi considerati coinvolti nell'insorgenza e nel decorso della malattia. Tra i fattori di rischio maggiormente studiati troviamo: età tra i 20 e i 50 anni, genere femminile con un rapporto F:M 7:1,7, occupazione con lavoro manuale, stress professionale, basso reddito, familiarità, obesità associata a soglie di dolore inferiore, scarsa attività fisica, parzialmente spiegata da uno scarso stato psicologico e scarse capacità funzionali, fumo e disturbi depressivi.

Obiettivo

L'obiettivo dello studio è quello di esaminare nel dettaglio la letteratura e rilevare i fattori di rischio significativi implicati nello sviluppo della malattia fibromialgica.

Metodi

Criteri di elegibilità

Gli studi saranno selezionati in base ai criteri indicati di seguito:

- Disegni di studio: saranno inclusi nello studio gli articoli che hanno condotto ricerche sui fattori di rischio e predisponenti alla fibromialgia, di tipo cross-sectional, di coorte e caso-controllo.
- Partecipanti: saranno inclusi studi che esaminano la popolazione generale affetta da patologia, senza limiti d'età.
- Outcome: gli outcome di interesse che saranno presi in considerazione negli studi saranno i seguenti: dolore, qualità di vita, sonno, fatica, sintomi psichiatrici, se misurati con strumenti validati.
- Timing: non ci saranno restrizioni per timing.
- Setting: non ci saranno restrizioni per tipo di setting.
- Lingua: saranno inclusi articoli in lingua inglese o italiana.

Saranno scartati studi che non rispettino tali criteri di inclusione.

Fonti di informazione

Le strategie di ricerca della letteratura saranno sviluppate utilizzando le banche dati Medline, Pedro e Cochrane Library. Saranno inoltre esaminate le bibliografie degli articoli inclusi, al fine di identificare ulteriori articoli rilevanti. Le parole chiave saranno scelte seguendo il protocollo PEOM (Population, Esposition, Outcomes, Methods). L'outcome in questo tipo di ricerca riguarda lo sviluppo della patologia stessa (rates of disease) e per questo motivo non sarà preso in considerazione per la costruzione delle stringhe finali.

La stringhe di ricerca saranno le seguenti:

- Medline: ((((((fibromyalgia) OR "widespread pain") OR "chronic widespread musculoskeletal pain") OR "Fibromyalgia"[MeSH Terms])) AND ((((((("risk factors") OR risk) OR "odds ratio") OR "Risk Factors"[MeSH Terms]) OR "Risk"[MeSH Terms]) OR "Odds ratio"[MeSH Terms]));
- PEDro: "Fibromyalgia" AND "risk factors";
- Cochrane: "fibromyalgia".

Gestione dei dati

I risultati saranno elaborati e riportati su una scheda di estrazione dati standardizzata, quale tabella Excel.

Processo di selezione degli articoli

I titoli ottenuti dalla ricerca saranno selezionati rispetto ai definiti criteri di ricerca da un unico revisore. Di ciascun titolo ritenuto idoneo verrà letto l'abstract. Si otterranno i full text di tutti gli abstract che sembrano soddisfare i criteri di inclusione e una volta letti, verrà deciso se continuano a soddisfarli. Saranno registrati i motivi per cui titoli, abstract o full text saranno esclusi.

Processo di raccolta dati

Saranno estratti i dati da un unico revisore, tramite una scheda di estrazione dati standardizzata (foglio Excel), mediante creazione di una tabella di contingenza. In questa saranno presenti colonne in cui verranno inseriti dati estratti dagli studi relativi a: autore, anno di pubblicazione, tipo di studio, numero di partecipanti, caratteristiche della popolazione, criteri di inclusione ed esclusione della popolazione, fattori di rischio di esposizione, outcome presi in considerazione, eventuali follow-up, risultati OR, RR o HR, punteggio NOS.

Outcome

Gli outcome a cui si farà riferimento sono quelli relativi a dolore, qualità di vita, sonno, fatica e sintomi psichiatrici.

Risk of bias nei singoli studi

I rischi di bias saranno valutati tramite scala NOS, scala per la valutazione qualitativa degli studi.

Sintesi dei dati

Verrà fornita una sintesi narrativa qualitativa delle informazioni presentate nel testo dello studio in tabelle riassuntive che spiegano le caratteristiche e i risultati degli studi inclusi. La sintesi esplorerà i risultati del singolo studio e li metterà in relazione e a confronto con tutti gli altri studi selezionati, andando a considerare le misure di rischio riportate nei singoli studi (Odds Ratio, Relative Ratio o Hazard Ratio).

Allegato 2

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE - CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

1) Is the case definition adequate?

- a) yes, with independent validation
- b) yes, eg record linkage or based on self reports
- c) no description

2) Representativeness of the cases

- a) consecutive or obviously representative series of cases
- b) potential for selection biases or not stated

3) Selection of Controls

- a) community controls
- b) hospital controls
- c) no description

4) Definition of Controls

- a) no history of disease (endpoint)
- b) no description of source

Comparability

1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (Select the most important factor.)
- b) study controls for any additional factor (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

1) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records)
- b) structured interview where blind to case/control status
- c) interview not blinded to case/control status

- d) written self report or medical record only
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
- a) yes
 - b) no
- 3) Non-Response rate
- a) same rate for both groups
 - b) non respondents described
 - c) rate different and no designation

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE - COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
- a) drawn from the same community as the exposed cohort
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
- a) secure record (eg surgical records)
 - b) structured interview
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
- a) yes

b) no

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

a) study controls for _____ (select the most important factor)

b) study controls for any additional factor (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

1) Assessment of outcome

a) independent blind assessment

b) record linkage

c) self report

d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest)

b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

a) complete follow up - all subjects accounted for

b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost)

c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost

d) no statement