



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

MASTER IN RIABILITAZIONE DEI DISORDINI MUSCOLOSCHIELETRICI

Campus Universitario di Savona

In collaborazione con Master of Science in Manual Therapy

Vrije Universiteit Brussel



Tesi

RUOLO DELL'ALIMENTAZIONE NEL TRATTAMENTO DI PATOLOGIE REUMATICHE DI COMPETENZA FISIOTERAPICA

Relatore

Dott. Ft. OMT Marco Minacci

Candidato

Dott. Ft. Umberto Crainich

Anno Accademico 2013 - 2014

*Sono gli eventi della vita che ci formano,
ma le scelte che prendiamo che ci definiscono.*

Mac Taylor

INDICE

ABSTRACT.....	4
INTRODUZIONE	5
Alimentazione e dolore muscoloscheletrico	5
Alimentazione e artrite reumatoide.....	6
Alimentazione e osteoartrosi	8
Alimentazione e sarcopenia	9
MATERIALI E METODI	11
RISULTATI.....	12
Alimentazione e artrite reumatoide.....	15
Alimentazione e osteoartrosi	23
Alimentazione e sarcopenia	33
DISCUSSIONE	35
CONCLUSIONI	41
ALLEGATI.....	43
BIBLIOGRAFIA	51

ABSTRACT

Premessa e obiettivi dello studio

Gli interventi alimentari per cercare di migliorare il dolore e altri sintomi di diverse patologie reumatiche sono di enorme interesse da parte dei pazienti che, in tal modo, possono fare qualcosa per gestire la loro condizione clinica. Lo scopo della revisione è di indagare l'efficacia dell'alimentazione nella gestione di alcune patologie reumatiche caratterizzate da meccanismi del dolore di tipo infiammatorio e da alterazioni persistenti del profilo ematico infiammatorio. In particolare sono oggetto dello studio l'artrite reumatoide, l'osteoartrosi e la sarcopenia, ovvero quadri di cui il fisioterapista si occupa abitualmente all'interno di un contesto terapeutico multidisciplinare.

Materiali e metodi

La ricerca bibliografica è stata eseguita consultando le banche dati di MEDLINE, PEDro e SCOPUS.

Sono stati esclusi articoli non in lingua inglese o italiana, pubblicati prima del 2005 e ripetuti nelle tre banche dati.

Risultati

La selezione degli articoli è stata effettuata attraverso la lettura del titolo, abstract, full-text, l'eliminazione dei duplicati nelle tre banche dati e l'inclusione dei *related*. Sono stati inclusi otto articoli per la revisione.

Conclusioni

La letteratura a oggi non dà risposte certe riguardo all'efficacia dell'alimentazione nella gestione dell'artrite reumatoide, dell'osteoartrosi e della sarcopenia. Gli acidi grassi polinsaturi $\Omega-3$ nell'artrite reumatoide; il succo di amarena, l'estratto di radice di cicoria, le proteine derivanti dalla soia e il calo ponderale nell'osteoartrosi; la caseina e la leucina della ricotta nella sarcopenia sembrano però migliorare la condizione clinica nelle tre diverse patologie.

INTRODUZIONE

Alimentazione e dolore muscoloscheletrico

Il dolore muscoloscheletrico di tipo infiammatorio è legato alla presenza di uno stato di flogosi duraturo e costante nel tempo. L'alimentazione ha un ruolo fondamentale nella sua patogenesi poiché influenza l'infiammazione: cibi quali, ad esempio, carni rosse, dolci, bevande zuccherate, latticini grassi e i conservanti alimentari stimolano, infatti, cellule della difesa immunitaria (linfociti, monociti/macrofagi, granulociti polimorfonucleati) a produrre mediatori chimici dell'infiammazione quali chinine, prostaglandine (PGE₁, PGE₂), sostanza P, istamina, leucotrieni (LTB₂, LTB₄), prostaciline (PCI₂), idrogenioni, ioni K⁺, ossido nitrico (NO), interleuchine (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8) e ROS (*reactive oxygen species*) ([Sousa M et al, 2014](#)). Questi mediatori infiammatori attivano i nocicettori provocando dolore. Eliminare quotidianamente l'assunzione di cibi pro-infiammatori permette, quindi, di ridurre lo stato di flogosi con conseguente miglioramento della sintomatologia dolorosa e della qualità di vita ([Sousa M et al, 2014](#)). Il dolore muscoloscheletrico infiammatorio si manifesta prevalentemente nelle persone anziane ed è spesso associato a obesità o sovrappeso. Si ha, infatti, un incremento del 70% di probabilità di sviluppare dolore infiammatorio cronico nelle persone con un eccesso di adiposità addominale ([Kawabata A et al, 2011](#)). Non si conosce ancora bene quale sia il motivo dell'associazione tra obesità e rischio di sviluppo di dolore di tipo infiammatorio, ma sembra che la disregolazione del metabolismo glucidico e la produzione di molecole infiammatorie (in particolare prostaglandine) da parte degli adipociti abbiano un ruolo rilevante nella patogenesi. Tale ipotesi sarebbe avvalorata dal fatto che una dieta a basso carico glicemico e con un incremento di acidi grassi Ω -3 (n-3 PUFAs), presenti in abbondanza nel pesce azzurro, sembra avere effetti positivi sullo stato infiammatorio e sul dolore ([Kawabata A et al, 2011](#)). Gli n-3 PUFAs, infatti, inibiscono i recettori TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid-1*), implicati nei processi infiammatori; stimolano i recettori GPCR40 e GPCR120 (*G-protein-coupled receptor*) che regolano la secrezione di β -endorfina endogena

(oppioide endogeno) che ha proprietà analgesiche; si legano al recettore R23 sopprimendo l'espressione dell'enzima *protein chinasi extracellulare* (implicato nelle prime fasi dello sviluppo del dolore infiammatorio) ([Kawabata A et al, 2011](#)). Inoltre nei soggetti affetti da dolore muscoloscheletrico di tipo infiammatorio si riscontra spesso una carenza di micronutrienti, in particolare magnesio e vitamina D ([Issazadeh-Navikas et al, 2012](#)) e un alto livello di ROS, la cui produzione può essere contrastata da una dieta ricca di antiossidanti, presenti in abbondanza negli agrumi, nel tè verde, nel vino rosso e nella soia ([Henrotin Y et al, 2009](#), [Shen CL et al, 2012](#), [Li J et al, 2012](#)). Diverse prove scientifiche suggeriscono l'importanza di un'adeguata alimentazione nel trattamento di varie patologie e quadri clinici dolorosi di competenza del fisioterapista ([Rayman MP et al, 2008](#); [Sales C et al, 2009](#); [Smedslund G et al, 2010](#); [Millward J et al, 2012](#)). L'obiettivo di questo lavoro è indagare l'efficacia della modificazione della dieta nella gestione terapeutica di alcuni quadri reumatologici caratterizzati da meccanismi del dolore di tipo infiammatorio e da alterazioni persistenti del profilo ematico infiammatorio. Prima di presentare i risultati ci soffermeremo su una breve e propedeutica trattazione di elementi di fisiopatologia e di cura attraverso l'alimentazione delle tre condizioni oggetto della revisione: l'artrite reumatoide, l'osteoartrosi e la sarcopenia, ovvero quadri di cui il fisioterapista si occupa abitualmente come figura rilevante, all'interno di un contesto terapeutico multidisciplinare.

Alimentazione e artrite reumatoide

L'artrite reumatoide (AR) è una patologia autoimmune caratterizzata da un'infiammazione cronica della sinovia che si manifesta inizialmente con dolore articolare, tumefazione e rigidità mattutina, mentre successivamente determina un'erosione ossea e un danno cartilagineo con conseguenti deformità articolari, riduzione della mobilità e quindi disabilità e compromissione della qualità di vita. L'artrite reumatoide è una patologia multifattoriale poiché sono implicati, da una parte, fattori genetici (HLA-DRB4, PTPN22) e, dall'altra, fattori ambientali quali il fumo, l'obesità, infezioni virali (es: parvovirus B19) e l'alimentazione: questi fattori correlano con un aumentato rischio d'insorgenza e con il grado di severità della patologia ([Rayman MP et al, 2008](#); [Smedslund G et al, 2010](#)). Nelle

articolazioni colpite da AR si riscontra un'alta concentrazione di cellule immunitarie (linfociti T, linfociti B, monociti, macrofagi, neutrofil) e di sinoviociti che liberano mediatori chimici (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, *granulocyte/macrophage colony stimulating factor*) responsabili dell'infiammazione articolare e del conseguente danno osseo e cartilagineo ([Surachmanto EE et al, 2011](#)). L'infiammazione è alimentata dalla produzione locale di eicosanoidi pro-infiammatori, quali prostaglandine E₂ (PGE₂) e leucotrieni B₄ (LTB₄), derivati dal metabolismo dell'acido arachidonico (AA), che fa parte della categoria degli acidi grassi polinsaturi Ω -6 (n-6 PUFAs). Le prostaglandine sono responsabili della vasodilatazione locale, dell'aumento della permeabilità vascolare, della produzione di enzimi litici (metalloproteinasi-9 della matrice) e del riassorbimento osseo, mentre LTB₄ è un potente agente chemiotattico per neutrofil che liberano enzimi litici, producono ROS e citochine infiammatorie ([Wall R et al, 2010](#); [Surachmanto EE et al, 2011](#)). L'AA è convertito in PGE₂ e LTB₄ dagli enzimi cicloossigenasi-2 (COX-2) e lipoossigenasi-5 (LOX-5) che sono i target dei FANS, utilizzati dai pazienti con AR per ridurre l'infiammazione e il dolore. Recenti studi suggeriscono che diminuire l'assunzione di AA con la dieta, presente soprattutto nella carne rossa, permette di migliorare la condizione clinica e ridurre la necessità di assunzione di FANS in soggetti con AR ([Wall R et al, 2010](#); [Surachmanto EE et al, 2011](#)). Inoltre gli n-3 PUFAs hanno un importante effetto anti-infiammatorio. L'acido eicoesapentaenoico (EPA) e docosaesaenoico (DHA) sono entrambi n-3 PUFAs in grado di modulare l'espressione di geni pro-infiammatori, attraverso l'inibizione di fattori trascrittivi quali NF-kB (*necrosis factor-kB*) e PPARs (*peroxisome proliferator-activated receptors*), riducendo, in tal modo, la produzione di citochine infiammatorie (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, TNF- α), chemiochine (IL-8, *monocyte chemoattractant protein-1*), molecole di adesione pro-infiammatorie (*intercellular adhesion molecule, vascular cell adhesion molecule*, E-selectina) ed enzimi (COX-2, iNOS) ([Rayman MP et al, 2008](#); [Ruggiero C et al, 2009](#); [Bhangle S et al, 2011](#); [Miles EA et al, 2012](#)).

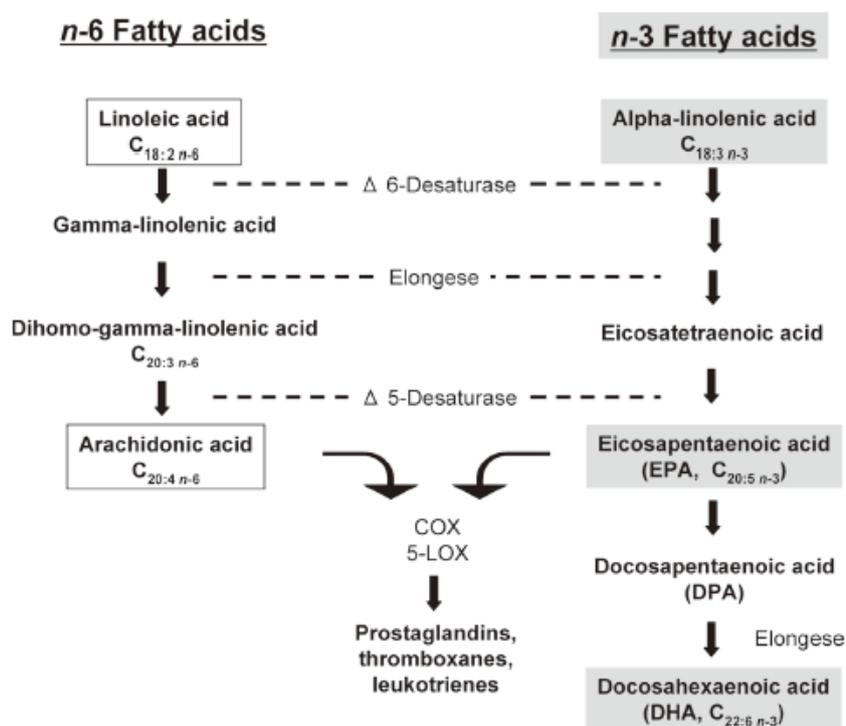


Figura 1. Biosintesi dei principali acidi grassi polinsaturi.

Inoltre dal metabolismo di EPA e DHA derivano mediatori lipidici, chiamati resolvine (rispettivamente RvE e RvD), che bloccano l'infiammazione e hanno proprietà analgesiche ([Kawabata A et al, 2011](#); [Norling LV et al, 2013](#)). Gli alti livelli di ROS nelle articolazioni affette da AR possono essere contrastati da una dieta ricca in antiossidanti, quali la vitamina C, la vitamina E, il beta-carotene, la ginesteina, presenti in alte concentrazioni in frutta, verdura e nella soia ([Stamp LK et al, 2005](#); [Pattinson DJ et al, 2008](#); [Sales C et al, 2009](#); [Li J et al, 2012](#)). Le nuove frontiere del trattamento dell'AR mirano quindi ad associare all'attività fisica quotidiana una corretta alimentazione per migliorare la risposta dell'organismo alla cura farmacologica, ma soprattutto per facilitare il pieno recupero della funzionalità articolare, riducendo la disabilità e l'alterazione della qualità di vita.

Alimentazione e osteoartrosi

L'osteoartrosi (OA) è il più frequente disordine muscoloscheletrico e la principale causa di disabilità cronica nella popolazione adulta ([Henrotin Y et al, 2009](#); [Lopez HL, 2012](#)). E' una patologia multifattoriale caratterizzata da una progressiva

degenerazione della cartilagine e dell'osso subcondrale di articolazioni sinoviali, come conseguenza di uno squilibrio tra anabolismo e catabolismo cartilagineo. La degenerazione catabolica della matrice cartilaginea è mediata da citochine infiammatorie (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, TNF- α), aggreganti (ADAMTS-4, -5), prostaglandine (PGE₂), ROS ed enzimi come le metalloproteinasi (MMP-1, -3, -13) e le disintegrine ([Henrotin Y et al, 2009](#); [Lopez HL, 2012](#); [Shen CL et al, 2012](#)). Dato che al momento non esiste nessun approccio terapeutico che permette di recuperare completamente la cartilagine persa o di bloccare definitivamente la progressione della patologia ([Shen CL et al, 2012](#)), il trattamento dell'OA mira alla riduzione dei sintomi e all'aumento della mobilità articolare e della capacità funzionale al fine di migliorare la qualità di vita dei soggetti affetti.

La riduzione dello stress ossidativo e dell'infiammazione è quindi fondamentale nella gestione della patologia. Questo si può ottenere tramite un trattamento farmacologico cui associare, ad esempio, una specifica dieta povera in alimenti che favoriscono la formazione di ROS (si tratta soprattutto di alimenti grassi o con elevato indice glicemico come affettati, formaggi, alcol, dolci, carni rosse, olio di semi di girasole, di palma e di arachidi ecc) e ricca, dall'altra parte, di cibi contenenti elevate quantità di sostanze antiossidanti (frutta e verdura, oli vegetali, oli d'oliva, soia, tè, caffè ecc). Studi *in vitro* e *in vivo* evidenzerebbero il ruolo protettivo della dieta Mediterranea e vegana nella progressione dell'OA ([Rayman MP et al, 2008](#)).

Alimentazione e sarcopenia

Il termine “sarcopenia” deriva dal greco *sarx* (carne) e *penia* (perdita) per indicare una perdita progressiva e generalizzata di massa muscolare correlata con l'età. La fisiopatologia della sarcopenia è molto complessa: può essere, infatti, primaria, ovvero associata all'invecchiamento oppure secondaria a disturbi endocrini (insulino-resistenza, alterazioni tiroidee, disfunzioni ipofisarie), al disuso (immobilità, inattività fisica, assenza di gravità), a disturbi neurodegenerativi (es: malattia del primo motoneurone), alla cachessia o a un'inadeguata nutrizione/assorbimento intestinale ([Beasley JM et al, 2013](#); [Di Girolamo FG et al, 2014](#)). Nella sarcopenia primaria l'invecchiamento determina la comparsa di una “resistenza anabolica” che consiste in un mancato aumento della sintesi

proteica in situazioni in cui dovrebbe avvenire, come l'attività fisica, l'assunzione di proteine e amminoacidi con la dieta e l'attività da parte dell'insulina. Ne consegue che il bilancio proteico (differenza tra anabolismo e catabolismo) nei muscoli risulta negativo: questo è un fattore importante per lo sviluppo e la progressione della sarcopenia ([Beasley JM et al, 2013](#); [Dickinson et al, 2013](#); [Di Girolamo FG et al, 2014](#)) che determina modificazioni strutturali (diminuzione dell'area di sezione trasversa del muscolo, atrofia delle fibre tipo II, cambiamento del rapporto fibre tipo I/fibre tipo II, diminuzione dell'area della placca motrice, riduzione della quantità di proteine contrattili, riduzione della vascolarizzazione) e funzionali (aumento della *stiffness*, riduzione della forza, della resistenza, diminuzione della capacità di reclutamento muscolare) della muscolatura scheletrica ([Laviano et al, 2014](#)). Il danno muscolare sembra inoltre essere correlato ad un aumento, con l'invecchiamento, dello stress ossidativo che può essere contrastato da una dieta ricca in n-3 PUFAs e antiossidanti ([Millward J et al, 2012](#)). La “resistenza anabolica” sembra diminuire con l'assunzione di proteine e amminoacidi (soprattutto la leucina) in associazione ad un'attività fisica aerobica (*Resistance Exercise Training* – RET) ([Kim JS et al, 2010](#)). Una dieta corretta, associata all'esercizio fisico quotidiano a basso carico, può essere considerata, quindi, una valida terapia per prevenire l'insorgenza e rallentare la progressione della patologia negli anziani.

MATERIALI E METODI

La ricerca è stata effettuata mediante una revisione della letteratura attraverso le banche dati MEDLINE, PEDro e SCOPUS.

Sono stati ricercati articoli utilizzando le seguenti parole chiave:

- MEDLINE:
 - ((food) OR (nutrition) OR (diet) OR (supplement*) NOT (nutraceutical*) NOT (pharmafood)) AND (("rheumatoid arthritis") OR ("sarcopenia") OR ("osteoarthritis")) NOT (surgery) NOT (obesity) NOT ("weight loss"))
 - Operatori booleani: AND, OR e NOT

- PEDro:
 - Diet and "rheumatoid arthritis"
 - Food and "rheumatoid arthritis"
 - Nutrition and "rheumatoid arthritis"
 - Diet and "osteoarthritis"
 - Food and "osteoarthritis"
 - Nutrition and "osteoarthritis"
 - Diet and "sarcopenia"
 - Food and "sarcopenia"
 - Nutrition and "sarcopenia"

- SCOPUS:
 - TITLE-ABS-KEY-AUTH((((food OR nutrition OR diet) AND ("rheumatoid arthritis" OR "sarcopenia" OR "osteoarthritis" NOT "weight loss" NOT "obesity" NOT "surgery"))))
 - Operatori booleani: AND, OR e NOT

Sono stati esclusi gli articoli non in lingua inglese o italiana, quelli pubblicati prima dell'anno 2005, quelli senza *abstract* e i ripetuti nelle tre banche dati.

RISULTATI

La ricerca ha prodotto inizialmente 213 (213 MEDLINE, 0 PEDro, 0 SCOPUS). Attraverso la lettura del titolo e dell'*abstract* sono stati esclusi 203 articoli, in quanto non pertinenti con l'oggetto dello studio.

Prima selezione	Criteri d'inclusione	Criteri d'esclusione	Totale
	Inclusi tramite la lettura del titolo e dell' <i>abstract</i> gli articoli che valutavano il ruolo dell'alimentazione nella gestione terapeutica di patologie muscoloscheletriche o di quadri sistemici rappresentati da alterazioni persistenti del profilo ematico infiammatorio.	Esclusi gli articoli che dalla lettura del titolo e dell' <i>abstract</i> avevano poca o scarsa pertinenza con lo studio. Esclusi gli articoli non in lingua inglese o italiana, pubblicati prima dell'anno 2005 e che non presentavano l' <i>abstract</i> .	
Risultati	10	203	213

Tabella 1. Criteri d'inclusione e d'esclusione utilizzati nella ricerca.

Sono stati inclusi 10 articoli che sono stati sottoposti a una seconda, più approfondita, selezione tramite lettura dei full-text. Nella tabella 2 sono riportati i motivi dell'esclusione dei 3 articoli.

A seguito di questa si è proceduto all'inclusione di lavori che indagassero il ruolo dell'alimentazione nella gestione del dolore muscoloscheletrico e di patologie quali l'artrite reumatoide, l'osteoartrite e la sarcopenia. Sono stati inclusi, inoltre, quegli articoli che associavano alla dieta l'esercizio fisico e che consideravano il "supplemento" solamente in termini di modificazione della dieta ai fini dello studio e non come utilizzo d'integratori alimentari.

Motivo di esclusione degli articoli	Totale
Indagata l'efficacia dell'utilizzo d'integratori alimentari	2
Indagata l'associazione tra assunzione di latte e OA mediante uno studio osservazionale	1
Totale	3

Tabella 2. Motivo di esclusione degli articoli nello studio.

Nella flow chart sottostante sono riportati, in modo schematico, i procedimenti metodologici che hanno portato alla selezione di 8 articoli che vanno a costituire la bibliografia principale della revisione.

Sono stati inoltre visionati i *related articles* agli inclusi. Dalla lettura dei full-text è stato incluso un articolo.

MEDLINE:

((food) OR (nutrition) OR (diet) OR (supplement*) NOT (nutraceutical*) NOT (pharmafood)) AND ("rheumatoid arthritis") OR ("sarcopenia") OR ("osteoarthritis")) NOT (surgery) NOT (obesity) NOT ("weight loss")

PEDro: Diet and "rheumatoid arthritis", Food and "rheumatoid arthritis", Nutrition and "rheumatoid arthritis", Diet and "osteoarthritis", Food and "osteoarthritis", Nutrition and "osteoarthritis", Diet and "sarcopenia", Food and "sarcopenia", Nutrition and "sarcopenia",

SCOPUS:

TITLE-ABS-KEY-AUTH(((food OR nutrition OR diet) AND ("rheumatoid arthritis" OR "sarcopenia" OR "osteoarthritis" NOT "weight loss" NOT "obesity" NOT "surgery"))))

Esclusi 203 articoli dalla lettura del titolo e dell'*abstract* perché non pertinenti con l'oggetto dello studio

10 articoli considerati potenzialmente utilizzabili per la revisione

Esclusi 3 articoli dalla lettura del full-text perché non pertinenti con l'oggetto dello studio

Incluso 1 related article

Inclusi 8 articoli in totale

Alimentazione e artrite reumatoide

Articolo	Disegno	Obiettivi	Materiali e metodi	Risultati
Park Y et al (2012)	Studio sperimentale randomizzato, doppio cieco, multicentrico	Valutare l'efficacia degli n-3 PUFAs (EPA + DHA) in pazienti con artrite reumatoide (AR)	<p>81 soggetti (6M e 75F) con AR randomizzati in due gruppi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • “n-3 PUFAs” (3M e 38F): 5 capsule/die di n-3 PUFAs (2.090 gr EPA + 1.165 gr DHA) • placebo (3M e 37F) <p>Outcomes: necessità di assunzione di FANS durante il periodo dello studio, esami di laboratorio (conta dei leucociti, eritrociti e piastrine, ematocrito, MCV, livello di Hb, MCH, MCHC, AST, ALT, PCR, colesterolo totale, trigliceridi, HDL, LDL, creatinina, urea plasmatica, calcio, fosforo inorganico, osteocalcina, BSAP, CTX, PGE₂, LTB₄, TNF-α, IL-6, acidi grassi eritrocitari)</p>	Riduzione della necessità di assunzione di FANS e del livello plasmatico di LTB ₄ nei soggetti del gruppo “n-3 PUFAs”

			Follow up: 16 sett	
Dawczynski C et al (2011)	Studio sperimentale controllato, randomizzato, doppio cieco	Valutare se l'assunzione, isolata o combinata, di n-3 PUFAs (EPA + DHA) e acido γ - linoleico (GLA) migliora lo stato infiammatorio e la condizione clinica in soggetti con artrite reumatoide (AR) e artrite psoriasica (PA)	<p>60 soggetti: 54 con AR (5M e 49F) e 6 con PA (2M e 4F) randomizzati in 4 gruppi. 47 soggetti hanno completato lo studio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppo 1: 3 gr n-3 PUFAs/die (14 sogg) • Gruppo 2: 3 gr GLA/die (8 sogg) • Gruppo 3: 1,6 gr n-3 PUFAs + 1,8 gr GLA/die (13 sogg) • Gruppo 4 (control): 3 gr olio d'oliva/die (12 sogg) <p>Outcome primari: concentrazione dei precursori degli eicosanoidi dei PUFAs (EPA, AA, AA/EPA ratio, DGLA) nella membrana eritrocitaria (EM) come indice di variazione della produzione di eicosanoidi che hanno un ruolo primario nei processi infiammatori</p> <p>Outcomes secondari: DAS28, VAS</p>	<p>Nel gruppo 1 diminuzione della concentrazione di AA, AA/EPA ratio, DGLA nella membrana eritrocitaria ($p \leq 0.0001$) e aumento della concentrazione di EPA con ruolo antinfiammatorio ($p \leq 0.05$)</p> <p>Nel gruppo 2 aumento della concentrazione di DGLA con ruolo antinfiammatorio ($p \leq 0.05$)</p> <p>Nel gruppo 3 aumento della concentrazione di DGLA e EPA con ruolo antinfiammatorio ($p \leq 0.05$)</p> <p>Nessuna variazione significativa nel gruppo 4</p> <p>Riduzione del punteggio nelle</p>

			Follow up: 12 sett	scale DAS28 e VAS nei gruppi 1 e 2
Aryaeian N et al (2009)	Studio sperimentale controllato, randomizzato, doppio cieco	Indagare l'efficacia dell'assunzione di acido linoleico coniugato (CLA) nel trattamento di soggetti con AR	<p>87 soggetti con AR in fase attiva sono stati randomizzati in 4 gruppi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppo P (22 sogg – 3M e 19F): placebo • Gruppo C (22 sogg – 3M e 19F): 2,5 gr/die di CLA • Gruppo E (21 sogg – 4M e 17F): 400 mg/die di vitamina E • Gruppo CE (22 sogg – 5M e 17F): 2,5 gr/die di CLA + 400 mg/die di vitamina E <p>Outcomes: VAS, Physician Global Assessment (PGA), numero di articolazioni dolorose, <i>stiffness</i> mattutina, <i>joint swelling</i> e <i>tenderness</i>, DAS28, esami di laboratorio (VES, PCR, conta trombocitaria e leucocitaria, ematocrito,</p>	<p>Riduzione del dolore (VAS), <i>stiffness</i> mattutina, DAS28 nei gruppi C e CE vs placebo</p> <p>Diminuzione della VES nei gruppi C ($p \leq 0.05$), E ($p \leq 0.05$) e CE ($p \leq 0.001$) vs <i>baseline</i></p> <p>Riduzione della PCR, non statisticamente significativa ($p > 0.1$), nei 4 gruppi</p> <p>Riduzione della conta leucocitaria nel gruppo CE ($p \leq 0.05$) vs altri gruppi</p> <p>Diminuzione della conta trombocitaria, non statisticamente significativa ($p > 0.1$), nei 4 gruppi</p>

			<p>emoglobina, fattore reumatoide, α-tocaferolo sierico)</p> <p>Follow up: 12 sett</p>	<p>Riduzione non significativa ($p > 0.1$) del fattore reumatoide nei gruppi CE e E</p> <p>Aumento della concentrazione di α-tocaferolo sierico nei gruppi C ($p \leq 0.05$), E ($p \leq 0.01$) e CE ($p \leq 0.0001$) vs <i>baseline</i> e nei gruppi E e CE vs placebo</p>
--	--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

[Park Y et al \(2012\)](#) hanno reclutato 81 soggetti (6M e 75F) con AR randomizzati in due gruppi: uno sperimentale (3M e 38F) che assumeva 5 capsule/die di n-3 PUFAs (2.090 gr EPA + 1.165 gr DHA) per 16 settimane; l'altro, placebo, (3M e 37F) che ingeriva 5 capsule/die di olio d'oliva per 16 settimane.

Ai soggetti è stato chiesto di mantenere la loro dieta abitudinaria e di riportare i nutrienti assunti, ogni 3 giorni, nel programma Can-pro 4.0 (The Korean Nutrition Society, Seoul, Korea). E' stato prelevato un campione di sangue al tempo T0 (*baseline*) e T1 (16 sett) per calcolare: la conta dei leucociti, eritrociti e piastrine, l'ematocrito, MCV, il livello di Hb, MCH, MCHC, AST, ALT, PCR, colesterolo totale, trigliceridi, HLD, LDL, creatinina, urea plasmatica, calcio, fosforo inorganico, osteocalcina, BSAP, CTX, PGE₂, LTB₄, TNF- α , IL-6, acidi grassi eritrocitari. Ai soggetti è stato inoltre richiesto di riportare la necessità giornaliera di assunzione di FANS durante il periodo dello studio.

Nello studio emerge un aumento del livello di n-3 PUFAs ed EPA e una diminuzione della concentrazione di n-6 PUFAs nella membrana eritrocitaria nel gruppo sperimentale vs placebo ($p < 0.001$). Si osserva inoltre una riduzione del rapporto n-6/n-3 PUFAs nel gruppo sperimentale vs placebo ($p < 0.001$).

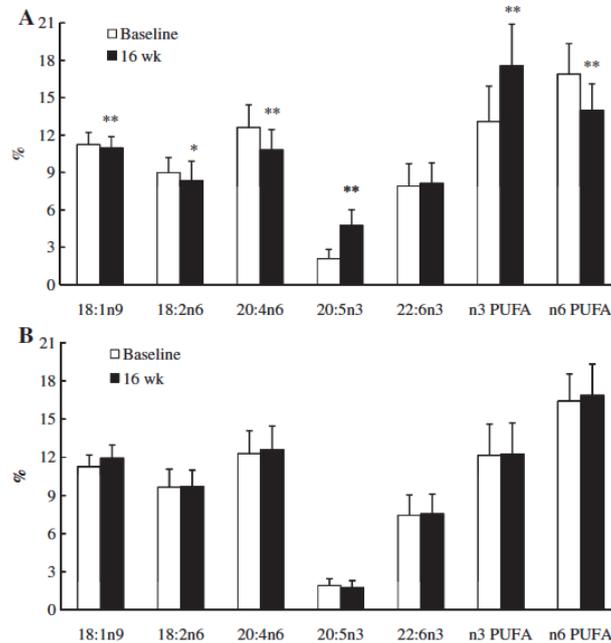


Figura 2. Concentrazione di n-3 PUFAs, n-6 PUFAs nella membrana eritrocitaria alla *baseline* e dopo 16 settimane di trattamento.

Nel gruppo “n-3 PUFAs” si evidenzia una riduzione della necessità di assunzione di FANS ($p = 0.043$) e del livello plasmatico di LTB_4 ($p = 0.021$) non evidenziato nel gruppo placebo.

[Dawczynski C et al \(2011\)](#) hanno condotto uno studio per indagare l'efficacia dell'assunzione di n-3 PUFAs nel trattamento dell'artrite reumatoide (AR) e psoriasica (AP). Sono stati reclutati 54 soggetti con AR (5M e 49F) e 6 con AP (2M e 4F) randomizzati in 4 gruppi, come riportato nell'immagine sottostante. Alla *baseline* e al termine dello studio (12 sett) è stata calcolata la concentrazione dei precursori eicosanoidi dei PUFAs (EPA, AA, AA/EPA ratio, DGLA) nella membrana eritrocitaria (EM) come indice di variazione della produzione di eicosanoidi che hanno un ruolo primario nei processi infiammatori. Altri outcomes sono stati le scale [DAS28](#) e [VAS](#). Ai soggetti è stato chiesto, inoltre, di documentare l'assunzione giornaliera di FANS e l'abitudine alimentare settimanale con l'utilizzo del [Food Frequency Protocol](#) (FFP).

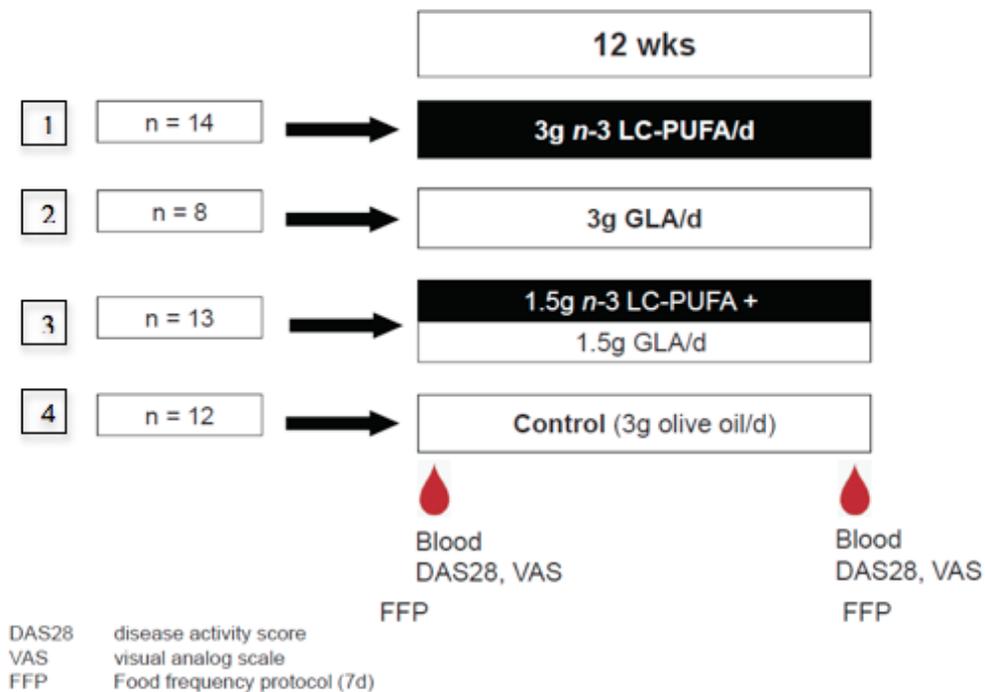


Figura 3. Disegno dello studio sperimentale.

Nello studio emerge una riduzione rilevante del punteggio [DAS28](#) nei gruppi 1 (da 4.7 ± 0.9 a 3.8 ± 1.2 , $p \leq 0.05$) e 2 (da 4.7 ± 1.1 a 3.9 ± 0.9 , $p \leq 0.05$) e del punteggio [VAS](#) negli stessi gruppi (da 61.3 ± 17.6 a 36.2 ± 23.6 mm, $p \leq 0.05$, gruppo 1; da 51.9 ± 21.0 a 35.6 ± 25.0 mm, $p \leq 0.1$, gruppo 2). Nessuna variazione invece DAS28 e [VAS](#) nei gruppi 3 e 4.

Nel gruppo 1 si osserva una riduzione della concentrazione di AA, AA/EPA ratio, DGLA nella membrana eritrocitaria ($p \leq 0.0001$) e un aumento della concentrazione di EPA con ruolo antinfiammatorio ($p \leq 0.05$) vs *baseline*. Nel gruppo 2 si registra un aumento di DGLA con ruolo antinfiammatorio ($p \leq 0.05$), mentre nel gruppo 3 si ha un aumento di DGLA e EPA con ruolo antinfiammatorio ($p \leq 0.05$) vs *baseline*. Nessuna variazione significativa del livello di acidi grassi nella membrana eritrocitaria nel gruppo 4.

Nello loro studio [Aryaeian N et al \(2009\)](#) hanno voluto indagare l'efficacia dell'assunzione di acido linoleico coniugato (CLAs) nella gestione dell'AR. Sono stati reclutati 87 soggetti con AR in fase attiva, randomizzati in 4 gruppi:

- Gruppo P (22 sogg – 3M e 19F): olio di semi di girasole (HOSF – *high oleic sun flower*) come placebo;
- Gruppo C (22 sogg – 3M e 19F): 2,5 gr/die di CLAs;
- Gruppo E (21 sogg – 4M e 17F): 400 mg/die di vitamina E;
- Gruppo CE (22 sogg – 5M e 17F): 2,5 gr/die di CLAs + 400 mg/die di vitamina E.

Sono stati considerati come outcomes: [VAS](#), [Physician Global Assessment](#) (PG) per determinare il livello di disabilità (lieve, moderato, severo); il numero di articolazioni dolorose, la *stiffness* mattutina, *joint swelling* e *tenderness*, [DAS28](#), esami di laboratorio (VES, PCR, conta trombocitaria e leucocitaria, ematocrito, emoglobina, fattore reumatoide, α -tocaferolo sierico). Il follow up è stato effettuato a 12 settimane.

Nello studio si è evidenziata una riduzione del dolore ([VAS](#)), della *stiffness* mattutina, del punteggio [DAS28](#) nei gruppi C e CE vs placebo ($p \leq 0.001$). Riduzione del numero di articolazioni dolorose in tutti i gruppi vs *baseline*, ma questo valore non è risultato statisticamente significativo nel gruppo P.

Comparando le differenze, si evidenzia una significatività statistica solamente nel gruppo C vs placebo ($p \leq 0.05$). Dagli esami di laboratorio emerge una diminuzione della VES nei gruppi C ($p \leq 0.05$), E ($p \leq 0.05$) e CE ($p \leq 0.001$) vs *baseline*; riduzione della PCR e della conta trombocitaria, non statisticamente significativa ($p > 0.1$), nei 4 gruppi; riduzione della conta leucocitaria nel gruppo CE ($p \leq 0.05$) rispetto agli altri gruppi; riduzione non significativa ($p > 0.1$) del fattore reumatoide nei gruppi CE e E; aumento della concentrazione di α -tocaferolo sierico nei gruppi C ($p \leq 0.05$), E ($p \leq 0.01$) e CE ($p \leq 0.0001$) rispetto alla *baseline* e nei gruppi E e CE vs placebo ($p \leq 0.01$).

Alimentazione e osteoartrosi

Articolo	Disegno	Obiettivi	Materiali e metodi	Risultati
Shumacher HR et al (2013)	Studio sperimentale randomizzato doppio cieco	Valutare l'efficacia del succo di amarena nel trattamento del dolore nell'OA al ginocchio	58 soggetti (44M e 14F) con OA tibio-femorale da moderata a severa (Kellgren grade 2 – 3) Trattamento randomizzato con succo di amarena (1888 ml) vs placebo, tutti i giorni per 6 sett seguito da una settimana di <i>washout</i> prima di effettuare un'inversione di trattamento per ulteriori 6 sett Outcomes: WOMAC , 10 meter walking test , esami di laboratorio (acido urico, creatinina e PCR), necessità di utilizzo di paracetamolo durante il periodo dello studio Follow up: 6, 12 sett	Diminuzione del punteggio WOMAC indipendentemente dal tipo di trattamento effettuato Diminuzione più ampia del valore PCR nel gruppo trattato con succo di amarena e correlazione positiva con diminuzione punteggio WOMAC Nessun cambiamento al 10 meter walking test , nella concentrazione di acido urico e creatinina nel plasma e nell'utilizzo di paracetamolo

<p>Messier S et al (2013)</p>	<p>Studio sperimentale randomizzato, controllato, singolo cieco</p>	<p>Valutare se la perdita di peso $\geq 10\%$ associata o meno all'esercizio fisico può migliorare la condizione clinica di OA al ginocchio vs solo esercizio</p>	<p>454 soggetti (129M e 325F) con OA tibio-femorale e/o femoro-rotulea da moderata a severa (Kellgren grade 2 – 3), BMI: 27-41</p> <p>Randomizzati in tre gruppi: dieta intensiva + esercizi (D + E) (152 sogg), D (152 sogg) e E (control) (150 sogg)</p> <p>Outcomes primari: bone-on-bone peak tibiofemoral compressive force, livello plasmatico IL-6</p> <p>Outcomes secondari: WOMAC, SF-36, gait speed (m/s) e 6-Minutes Walk Distance (6-MWD)</p> <p>Follow up: 6, 18 mesi</p>	<p>A 18 mesi 399 (88%) hanno completato lo studio: D + E (136 sogg), D (129 sogg), E (134 sogg)</p> <p>Riduzione della bone-on-bone peak tibiofemoral compressive force nel gruppo D vs E a 18 mesi</p> <p>Riduzione del livello plasmatico IL-6 nei gruppi D + E e D vs E a 18 mesi</p> <p>Riduzione del dolore (WOMAC pain score) nel gruppo D + E vs E a 18 mesi</p> <p>Aumento della funzionalità (WOMAC function score), della gait speed e della distanza percorsa al 6-MWD nel gruppo D + E vs E a 18 mesi</p>
-----------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Olsen NJ et al (2010)</p>	<p>Studio sperimentale controllato, randomizzato doppio cieco (fase 1)</p>	<p>Indagare la sicurezza e l'efficacia dell'utilizzo dell'estratto di radice di cicoria in pazienti con OA all'anca o al ginocchio</p>	<p>40 soggetti con OA al ginocchio o anca randomizzati in 3 gruppi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cohort 1 – 9 soggetti (0M e 9F): 4 placebo + 5 “chicory” (600 mg/die) • Cohort 2 – 8 soggetti (3M e 5F): 3 placebo + 5 “chicory” (1200 mg/die) • Cohort 3 – 23 soggetti (7M e 16F): 8 placebo + 15 “chicory” (1800 mg/die) <p>Outcomes: WOMAC, Brief Pain Inventory (BPI), Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ), VAS ed esami di laboratorio (conta eritrocitaria, AST, ALT, creatinina) per stabilire sicurezza del trattamento</p> <p>Follow up: 4 sett</p> <p>Considerato significativo miglioramento > 20% in almeno 2/3 delle richieste (dolore – VAS/BPI, <i>stiffness</i> – WOMAC <i>stiffness</i>, val. globale – MHAQ)</p>	<p>In Cohort 1, 4 sogg (2 “chicory” + 2 placebo); in Cohort 2, 6 sogg (2 “chicory” + 2 placebo) e in Cohort 3, 18 sogg (10 “chicory” + 8 placebo) hanno completato lo studio</p> <p>In Cohort 3, 9/10 sogg “chicory” (90%) vs 4/8 sogg placebo (50%) hanno ottenuto un miglioramento significativo (p = 0.06) nei domini di dolore, <i>stiffness</i> e val. globale</p>
----------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Arjmandi BH et al (2013)</p>	<p>Studio sperimentale controllato, randomizzato, doppio cieco</p>	<p>Valutare l'efficacia delle proteine derivate dalla soia (<i>soy proteins</i>) nella gestione del dolore in soggetti con diagnosi di OA al ginocchio o con dolore cronico al ginocchio non attribuibile a una lesione e/o AR</p>	<p>135 soggetti (64M e 71F) randomizzati in due gruppi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppo SP: 40 gr/die di <i>soy proteins</i> per 12 sett • Gruppo MP (control): 40 gr/die di <i>milk-based proteins</i> per 12 sett <p>Tutti i soggetti dovevano consumare la loro dieta abituale ad eccezione della concentrazione di proteine/die (max 40 gr in più rispetto al supplemento)</p> <p>Outcomes: AROM e PROM in flessione-estensione di ginocchio, McGill Pain Questionnaire (MGPQ), SF-36, Medical College of Winsconsin non cancer pain questionnaire, livelli sierici di YKL-40 (marker della degenerazione cartilaginea) e di IGF-I (fattore di crescita associato con la sintesi cartilaginea)</p> <p>Follow up: 1, 2, 3 mesi</p>	<p>Miglioramento in entrambi i sessi dell'AROM, del PROM e del dolore ($p \leq 0.05$) nel gruppo SP vs MP a 12 sett</p> <p>Diminuzione del livello sierico di YKL-40 ($p \leq 0.05$) negli uomini del gruppo SP vs MP a 12 sett</p> <p>Aumento del livello sierico di IGF-I ($p \leq 0.05$) negli uomini del gruppo SP vs MP a 12 sett</p>
-------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

[Shumacher HR et al \(2013\)](#) hanno voluto indagare l'efficacia del succo di amarena nella gestione dell'OA al ginocchio, reclutando 58 soggetti (44M e 14F) con OA tibio-femorale da moderata a severa (Kellgren grade 2 – 3) e sottoponendoli ad un trattamento basato sull'assunzione giornaliera di succo di amarena (1888 ml) o placebo (1888 ml di *soft drink mix*, Kraft North America, Ryebrook, New York, USA; ingredienti: acido citrico, acido ascorbico, sale, fosfato di calcio, coloranti red40 e blue1, acqua in rapporto 2g/l), per 6 settimane seguito da una settimana di *washout* prima di effettuare un'inversione di trattamento per ulteriori 6 settimane. Sono stati considerati come outcomes: il punteggio [WOMAC](#) nelle tre differenti sezioni (dolore, *stiffness* e funzionalità), [10 meter walking test](#), esami di laboratorio (acido urico, creatinina e PCR) e la necessità di utilizzo di paracetamolo durante il periodo dello studio. Emerge una riduzione rilevante del punteggio [WOMAC](#) totale durante il periodo di trattamento con succo di amarena ($p = 0.002$) e non con il placebo ($p = 0.46$) vs *baseline*. Confrontando i due gruppi, il cambiamento del punteggio [WOMAC](#) non è significativo dal punto di vista statistico ($p = 0.16$). Inoltre l'ordine di trattamento non modifica il cambiamento del punteggio [WOMAC](#). Durante il trattamento con succo di amarena si è riscontrata una riduzione significativa del punteggio [WOMAC](#) per il dolore ($p < 0.0042$) e la funzionalità ($p < 0.001$), che non si è registrata nel trattamento con placebo ($p = 0.99$ e $p = 0.81$, rispettivamente). Nessun cambiamento al [10 meter walking test](#) (*time effect* $p = 0.13$; *time by treatment order* $p = 0.43$), nella concentrazione plasmatica di creatinina (*time by treatment order* $p = 0.84$) e acido urico ($p = 0.50$) e nell'utilizzo di paracetamolo ($p = 0.83$). Si è invece osservata una diminuzione del livello PCR (*time by treatment order* $p = 0.006$) e una correlazione positiva con la riduzione del punteggio [WOMAC](#) totale ($p = 0.010$).

[Messier S et al \(2013\)](#) hanno reclutato 454 soggetti (129M e 325F) con OA tibio-femorale e/o femoro-rotulea da moderata a severa (Kellgren grade 2 – 3) e BMI variabile da 27 a 41 per indagare se una riduzione di peso $\geq 10\%$, indotta con la dieta e associata o meno all'esercizio fisico, può migliorare la condizione clinica dell'OA.

I soggetti sono stati randomizzati in tre gruppi:

- D + E (152 sogg): programma di dieta intensiva di 1100 kcal/die per le donne e 1200 kcal/die per gli uomini, consistente in 15 – 20% di proteine, < 30% di grassi, 45 – 60% di carboidrati. Alla dieta era associato un programma di allenamento specifico di 1 ora per 3 giorni/settimana consistente in 15 minuti di camminata, 20 minuti di esercizi di potenziamento *total body*, 15 minuti di esercizi aerobici e 10 minuti di cool-down.
- D (152 sogg);
- E (150 sogg): gruppo di controllo.

La variazione di peso è stata monitorata settimanalmente. I soggetti sono stati valutati alla *baseline*, a 6 mesi e 18 mesi, considerando la [bone-on-bone peak tibiofemoral compressive force](#), la concentrazione plasmatica di IL-6 (campione di sangue prelevato a 24 ore dal termine della sessione di allenamento), il punteggio alla [WOMAC](#), il punteggio [SF-36](#), [gait speed](#) (m/s) e [6-Minutes Walk Distance](#) (6-MWD). A 18 mesi 399 soggetti (88%) hanno completato lo studio: D + E (136 sogg), D (129 sogg), E (134 sogg). Si è osservata una riduzione di peso nel gruppo D + E vs E ($p < 0.001$); una diminuzione del [bone-on-bone peak tibiofemoral compressive force](#) nel gruppo D vs E ($p = 0.007$), mentre tale variazione non è risultata significativamente statistica nel gruppo D + E vs E ($p = 0.45$). C'è stata inoltre una riduzione del livello plasmatico di IL-6 nei gruppi D + E e D vs E ($p = 0.007$ e $p = 0.006$, rispettivamente), del dolore (WOMAC pain score) e un aumento della funzionalità (WOMAC function score), della [gait speed](#) e della [6-MWD](#) nel gruppo D + E vs E ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.003$, $p < 0.001$, rispettivamente).

Nel loro studio [Olsen NJ et al \(2010\)](#) hanno voluto indagare se l'estratto di radice di cicoria può essere considerato un trattamento sicuro e efficace nella gestione dell'OA, reclutando 40 soggetti con OA al ginocchio o anca e randomizzandoli in 3 gruppi:

- Cohort 1 – 9 soggetti (0M e 9F): 4 placebo + 5 “chicory” (600 mg/die);
- Cohort 2 – 8 soggetti (3M e 5F): 3 placebo + 5 “chicory” (1200 mg/die);

- Cohort 3 – 23 soggetti (7M e 16 F): 8 placebo + 15 “chicory” (1800 mg/die).

La quantità di placebo è stata data in rapporto 3:5 in Cohort 1 e 2 e 1:2 in Cohort 3. Gli outcomes considerati sono stati: punteggio [WOMAC](#), [Brief Pain Inventory \(BPI\)](#), [Modified Health Assessment Questionnaire \(MHAQ\)](#), [VAS](#) ed esami di laboratorio (conta eritrocitaria, AST, ALT, creatinina) per stabilire la sicurezza del trattamento. I soggetti sono stati rivalutati a distanza di 4 settimane considerando significativo un miglioramento > 20% in almeno 2/3 dei domini dolore (VAS/BPI), *stiffness* (WOMAC stiffness score) e valutazione funzionale globale (MHAQ). 4 soggetti del gruppo Cohort 1 (2 “chicory” + 2 placebo); 6 soggetti in Cohort 2 (3 “chicory” + 3 placebo) e 18 soggetti in Cohort 3 (10 “chicory” + 8 placebo) hanno completato lo studio. Il dato maggiormente rilevante è che, in Cohort 3, 9/10 soggetti (90%) che hanno assunto estratto di radice di cicoria vs 4/8 soggetti (50%) con placebo hanno ottenuto un miglioramento significativo ($p = 0.006$) della loro condizione clinica. Di questi 9 soggetti “chicory”, 6 hanno ottenuto una riduzione del dolore e della *stiffness*; 2 del dolore e della funzionalità globale e 1 nei domini di *stiffness* e valutazione funzionale globale.

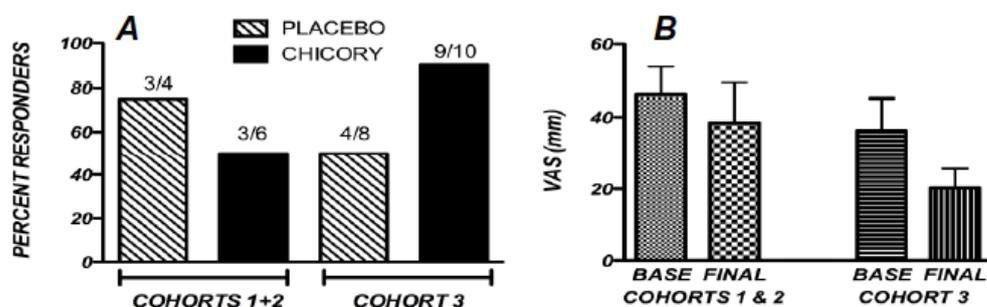


Figura 4. Percentuale di risposta positiva al trattamento nei gruppi “chicory” e placebo (A). VAS (mm) alla *baseline* e alla valutazione finale nei diversi gruppi.

Solamente un soggetto in Cohort 3 che ha assunto estratto di cicoria ha riferito la comparsa di nausea e diarrea 5 giorni dopo l’inizio del trattamento con regressione dei sintomi dopo 10 giorni.

[Arjmandi BH et al \(2013\)](#) hanno invece indagato se assumere proteine derivanti dalla soia (*soy proteins* - SP) è utile per ridurre il dolore in soggetti con diagnosi di OA al ginocchio o con dolore cronico al ginocchio non attribuibile a una lesione e/o all'AR. 135 soggetti (64M e 71F) sono stati quindi randomizzati in due gruppi:

- Gruppo SP: 40 gr/die di *soy proteins* per 12 settimane;
- Gruppo MP (control): 40 gr/die di *milk-based proteins* per 12 settimane.

Tutti i soggetti dovevano mantenere un'attività fisica usuale e consumare la loro dieta abituale ad eccezione della concentrazione di proteine/die (max 40 gr in più rispetto al supplemento). I soggetti sono stati valutati alla *baseline*, a 1, 2 e 3 mesi considerando: l'AROM e il PROM in flessione-estensione di ginocchio con l'utilizzo di un goniometro universale, [McGill Pain Questionnaire](#) (MGPQ), [SF-36](#), [Medical College of Winsconsin noncancer pain questionnaire](#), i livelli sierici di glicoproteina 39 (YKL-39) (marker della degenerazione cartilaginea) e i livelli sierici di IGF-I (fattore di crescita associato con la sintesi cartilaginea). Nello studio è emerso un miglioramento significativo, in entrambi i sessi, dell'AROM, del PROM ($p \leq 0.05$) nei due gruppi a 12 settimane.

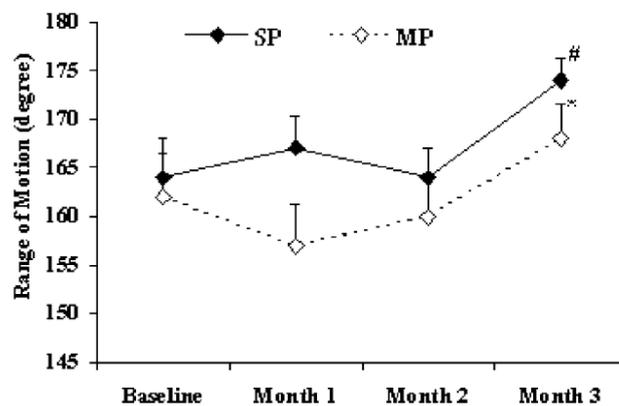


Figura 5. Effetto del trattamento con SP e MP sul *Range of Motion* al ginocchio.

Nella figura sottostante sono riportati i risultati ottenuti nelle scale [McGill Pain Questionnaire](#) (MGPQ), [SF-36](#), [Medical College of Winsconsin non cancer pain questionnaire](#).

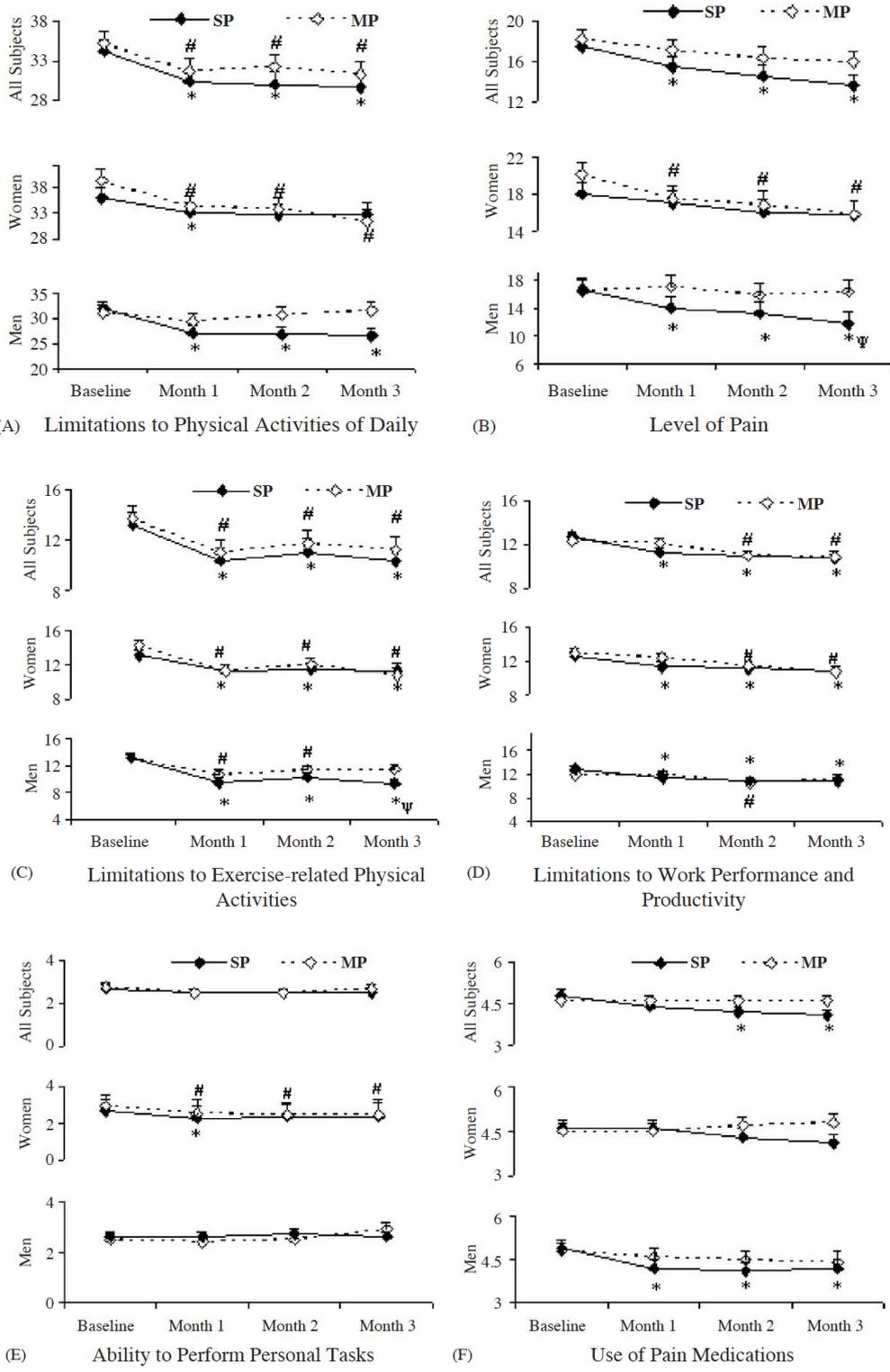


Figure 6. Effetto del trattamento con SP e MP nella limitazione dell'attività fisica quotidiana (A), nel dolore (B), nella limitazione dell'esecuzione di esercizi (C) e nella performance al lavoro (D), nell'abilità di eseguire tasks secondo il Medical College of Wisconsin non cancer pain questionnaire (E) e nell'utilizzo di farmaci antidolorifici (F). * indica la significatività statistica ($p < 0.005$).

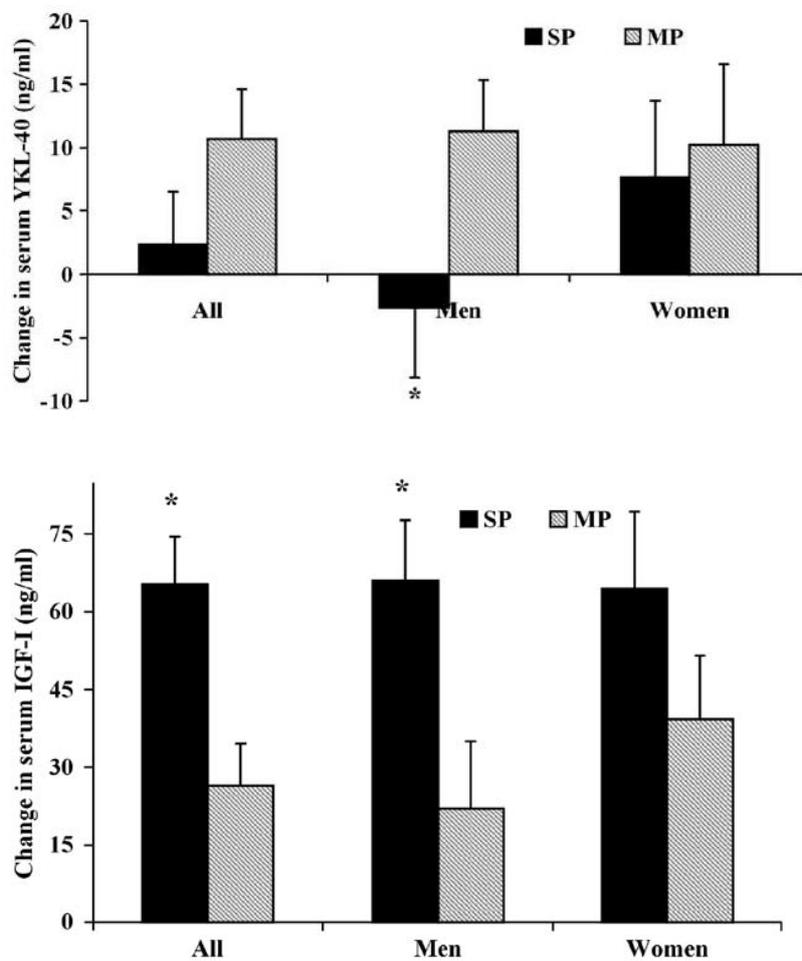


Figura 7. Effetto del trattamento con SP e MP sui livelli sierici di YKL-40 (fig. soprastante) e di IGF-1 (fig. sottostante). * indica una significatività statistica ($p < 0.005$).

Alimentazione e sarcopenia

Articolo	Disegno	Obiettivi	Materiali e metodi	Risultati
Alemán-Mateo H et al (2014)	Studio sperimentale randomizzato, singolo cieco	Valutare se l'aggiunta di 210 g/die di ricotta alla dieta migliora la massa muscolare scheletrica, la forza nella presa e la performance muscolare negli anziani.	<p>100 sogg con età > 60 aa randomizzati in 2 gruppi. 98 hanno completato lo studio:</p> <ul style="list-style-type: none"> Gruppo sperimentale (25M e 24F): dieta ordinaria + 210 g/die di cotta da assumere a dosi di 70 g/pasto (colazione, pranzo, cena) Control (25M e 24F): dieta ordinaria <p>Outcomes: <i>Appendicular Skeletal Muscle Mass</i> - ASMM misurato con macchina DXA, forza nella presa con utilizzo di un dinamometro, <i>Short Physical Performance Battery</i> (SPPB), <i>Stair-Climb Power Test</i> (SCPT).</p> <p>Follow up: 12 sett</p>	<p>Cambiamento positivo dell'ASMM (0.6 ± 3.5 kg) nel gruppo sperimentale vs control (p = 0.009)</p> <p>Miglioramento della forza nella presa nel gruppo sperimentale vs control (p = 0.07)</p> <p>Nessun miglioramento significativo dei punteggi SPPB e SCPT nel gruppo sperimentale vs control (p = 0.55 e p = 0.10). Se della batteria SPPB si considera solamente il <i>balance test score</i> si osserva un miglioramento nel gruppo sperimentale vs control (p = 0.05)</p>

[Alemán-Mateo H et al \(2014\)](#) hanno condotto uno studio per indagare se l'aggiunta di 210 g/die di ricotta alla dieta ordinaria, per 12 settimane, migliora la massa muscolare scheletrica, la forza nella presa e la performance muscolare negli anziani. 98 soggetti con età > 60 anni sono stati randomizzati in un gruppo sperimentale (25M e 24F), in cui alla dieta ordinaria veniva aggiunta l'assunzione di 210 gr/die (dosi da 70 g/pasto: colazione, pranzo, cena) e un gruppo di controllo (25M e 24F), in cui i soggetti dovevano mantenere le loro abitudini alimentari. Alla valutazione iniziale è stata calcolata la massa muscolare scheletrica – [ASMM](#) (*Appendicular Skeletal Muscle Mass*) agli arti inferiori e superiori tramite scansioni con una macchina DXA (GE Lunar DPX-MD +; Lunar Radiation, Madison, WI, USA) ed è stata misurata la forza nella presa con l'utilizzo di un dinamometro (Takei Scientific Instruments, Niigata, Japan). Altri outcomes considerati sono stati: *Short Physical Performance Battery* ([SPPB](#)) e *Stair-Climb Power Test* ([SCPT](#)). La valutazione finale è stata fatta a distanza di 12 settimane.

Nello studio emerge un cambiamento positivo dell'[ASMM](#) e della forza nella presa nel gruppo sperimentale vs control ($p = 0.009$ e $p = 0.007$, rispettivamente), mentre non si è registrato un cambiamento significativo dei punteggi al [SPPB](#) e SCPT ($p = 0.55$ e $p = 0.10$, rispettivamente). Se della batteria [SPPB](#) si considera solamente il *balance test score* si osserva un miglioramento nel gruppo sperimentale vs control ($p = 0.05$).

DISCUSSIONE

Dalla nostra revisione sembra emergere che l'alimentazione possa influenzare positivamente la condizione clinica di patologie reumatiche, quali l'osteoartrite, l'artrite reumatoide e la sarcopenia, ovvero quadri di cui il fisioterapista si occupa abitualmente all'interno di un contesto terapeutico multidisciplinare.

Nell'artrite reumatoide gli acidi grassi polinsaturi Ω -3 (n-3 PUFAs), quali l'acido eicosapentaenoico (EPA) e docosaesaenoico (DHA), e Ω -6 (n-6 PUFAs) come l'acido γ - linoleico (GLA) e l'acido linoleico coniugato (CLA), sembrano avere proprietà antinfiammatorie, permettendo di migliorare il decorso della patologia nei soggetti affetti. L'assunzione giornaliera di 5 capsule di n-3 PUFAs (2.090 gr EPA + 1.165 gr DHA) per 16 settimane permette, infatti, di ridurre il livello sierico dei leucotrieni LTB₄ ([Park Y et al, 2012](#)). Non si sono però evidenziate delle variazioni della concentrazione di altri markers dell'infiammazione come PCR e IL-6. Nello studio di [Dawczynski C et al \(2011\)](#) l'effetto dell'assunzione di n-3 PUFAs sull'infiammazione è stato indagato indirettamente facendo riferimento alla concentrazione dei precursori degli eicosanoidi (acido arachidonico - AA) nella membrana eritrocitaria. Il termine "eicosanoidi" si riferisce ai leucotrieni e ai prostanoidi (prostaglandine, prostacicline, trombossani) che derivano dal metabolismo dell'acido arachidonico (AA) e favoriscono lo sviluppo di uno stato infiammatorio sistemico ([Ruggiero C et al, 2009](#); [Miles EA et al, 2012](#); [Huang YE et al, 2013](#)). [Dawczynski C et al \(2011\)](#), nel loro studio, hanno riscontrato che l'assunzione di EPA + DHA (1.6 gr/die) combinata a GLA (1.6 gr/die), per 12 settimane, permette di ridurre la concentrazione di AA sulla membrana eritrocitaria da cui deriva una minore produzione di eicosanoidi e quindi una diminuzione dello stato infiammatorio sistemico. [Dawczynski C et al \(2011\)](#) sono partiti dal presupposto che una diminuzione dei livelli sierici di eicosanoidi si traduce in una riduzione della flogosi ([Miles EA et al, 2012](#); [Ruggiero C et al, 2009](#); [Norling LV et al, 2013](#)), ma non hanno considerato come outcomes i valori di VES e PCR che permettono un riscontro più diretto e accurato della variazione dello stato infiammatorio sistemico. Nello stesso studio

è inoltre emerso che l'assunzione isolata di n-3 PUFAs (3 gr/die) e GLA (3 gr/die) permette di ridurre il dolore (VAS) e il punteggio DAS28, migliorando globalmente la condizione dei soggetti affetti da AR. I risultati ottenuti dalla nostra revisione sono in accordo con molti altri studi (Stamp LK et al, 2005; Ruggiero C et al, 2009; Bhangle S et al, 2011; Surachmanto EE et al, 2011; Miles EA et al, 2012; Lee YH et al, 2012; Norling LV et al, 2013; Huang YE et al, 2013). Le fonti alimentari principali di n-3 PUFAs sono l'olio di pesce e di semi di lino, i vegetali a foglia verde (spinaci, broccoli, lattuga, cavolo verde), la frutta secca (noci, mandorle) e i cereali (in particolare l'avena) (Sales C et al, 2009). Dalla letteratura emerge che la dose raccomandata di n-3 PUFAs per avere degli effetti terapeutici nell'AR è di almeno 3 grammi/die (Stamp LK et al, 2005; Ruggiero C et al, 2009; Lee YH et al, 2012). L'EFSA (*European Food Safety Authority* - <http://www.efsa.europa.eu/efsajournal>) raccomanda, inoltre, un'ingestione di n-6 PUFAs e n-3 PUFAs in rapporto 4:1. La dieta dei Paesi Occidentali è però caratterizzata da un rapporto di circa 15-20:1 (Huang YE et al, 2013). Assumere dosi eccessive di n-6 PUFAs, in particolare acido arachidonico, sembra aumentare il rischio di sviluppo di AR (Huang YE et al, 2013) e aggravare il decorso della patologia in termini di dolore, *stiffness* mattutina, variazione del punteggio DAS28 e dei livelli sierici di markers dell'infiammazione (VES, PCR, LTB₄, IL-6, IL-1) (Stamp LK et al, 2005; Ruggiero C et al, 2009; Bhangle S et al, 2011; Surachmanto EE et al, 2011; Lee YH et al, 2012; Miles EA et al, 2012; Norling LV et al, 2013; Huang YE et al, 2013). Dalla letteratura emerge quindi che l'assunzione di acidi grassi polinsaturi $\Omega-3$ e $\Omega-6$, in modo equilibrato, sembra influenzare significativamente lo stato infiammatorio e il decorso della patologia. La dieta più efficace nell'AR sembra essere quella Mediterranea per le sue proprietà antinfiammatorie, riconducibili all'assunzione di alimenti ricchi in n-3 PUFAs (Sales C et al, 2009; Rayman MP et al, 2008), e antiossidanti, date dall'utilizzo frequente di olio d'oliva, che contiene costituenti fenolici (tirosolesole, idrossitirosolesole, oleuropeina) in grado di ridurre la produzione di ROS (Sales C et al, 2009; Surachmanto EE et al, 2011). Nello studio di Aryaeian N et al (2009) è invece emerso che l'acido linoleico coniugato (CLA) riduce la percezione soggettiva di dolore (VAS) e *stiffness* mattutina e migliora il punteggio alla scala

[DAS28](#). Non si sono però ottenute variazioni significative dello stato infiammatorio (PCR), in contrasto con quanto osservato in studi *in vitro* e su animali ([Hur SJ et al, 2007](#)). Gli effetti biologici del CLA sono riportati nell'immagine sottostante.

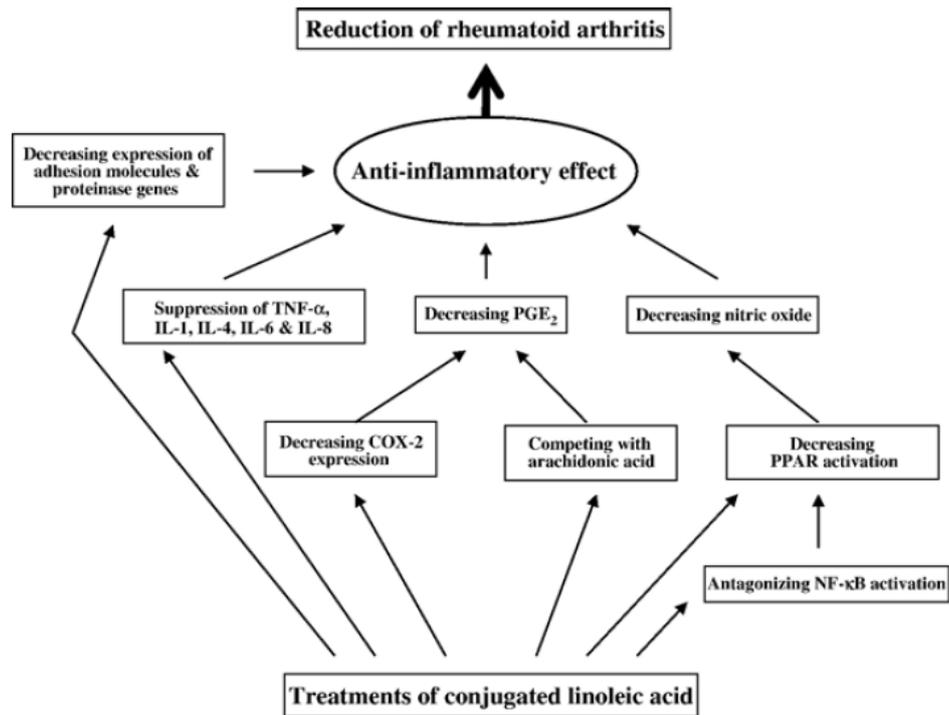


Figura 8. Meccanismi d'azione dell'acido linoleico coniugato (CLA) nella prevenzione dell'artrite reumatoide.

Mentre è abbastanza assodata in letteratura l'utilità degli n-3 PUFAs nella gestione dell'AR, tuttora non sono stati individuati interventi nutrizionali specifici che permettono di migliorare il decorso dell'osteoartrosi. La nostra revisione ha considerato trattamenti differenti quali l'assunzione di succo di amarena ([Shumacher HR et al, 2013](#)), di estratto di radice di cicoria ([Olsen NJ et al, 2010](#)), di proteine contenute nella soia ([Arjmandi BH et al, 2013](#)) e l'efficacia di un calo ponderale ottenuto con la dieta combinato all'esercizio fisico di resistenza ([Messier S et al, 2013](#)). Nello studio di [Shumacher HR et al \(2013\)](#) è emerso che bere succo di amarena (1888 ml/die) per 6 settimane riduce lo stato infiammatorio sistemico (PCR), ma non migliora la condizione clinica ([WOMAC](#)), la

funzionalità ([10 meter walking test](#)) e non riduce la necessità di assunzione di FANS in soggetti con OA tibio-femorale da moderata a severa (Kellgren grade 2 – 3). L'ingestione di 1800 mg/die di estratto di radice di cicoria per 4 settimane permette invece di ottenere un miglioramento > 20% in almeno 2/3 dei domini di dolore (VAS/BPI), *stiffness* (WOMAC stiffness score) e valutazione funzionale globale (MHAQ) nel 90% dei soggetti trattati con gonartrosi o coxartrosi ([Olsen NJ et al, 2010](#)). Studi *in vitro* dimostrano che l'amarena riduce la PCR ([Kelley DS et al, 2006](#); [Howatson G et al, 2010](#)), lo stress ossidativo ([Traustadottir T et al, 2009](#); [Howatson G et al, 2010](#)) e aumenta la capacità antiossidante dell'organismo ([Howatson G et al, 2010](#)), mentre l'estratto di radice di cicoria inibisce la sintesi di COX-2, iNOS, TNF- α , NFkB ([Cavin C et al, 2005](#); [Schmidt BM et al, 2007](#)). Dalla letteratura emergerebbe quindi che l'amarena e l'estratto di radice di cicoria possono essere un valido trattamento per ridurre la flogosi in patologie reumatiche infiammatorie, però attualmente il numero di studi condotti sull'uomo è esiguo.

Una dieta con 40 gr/die di proteine derivate dalla soia (*soy proteins*), per 12 settimane, permette di favorire un recupero dell'AROM e del PROM al ginocchio, aumentare il livello sierico di IGF-I e diminuire la concentrazione di YKL-40. Il fattore IGF-I è in grado di stimolare la sintesi di collagene e proteoglicani favorendo l'anabolismo cartilagineo, mentre alte concentrazioni di YKL-40 correlano con il *breakdown* della cartilagine ([Arjmandi BH et al, 2013](#)). L'effetto terapeutico delle *soy proteins* sembra essere dovuto ai isoflavoni contenuti nella soia. Gli isoflavoni appartengono alla categoria dei fitoestrogeni e possiedono proprietà antinfiammatorie attraverso l'inibizione di enzimi (LOX-5, COX-2) implicati nel metabolismo dell'acido arachidonico ([Arjmandi BH et al, 2013](#)). Non ci sono però ulteriori studi che valutano l'efficacia delle *soy proteins* nella gestione dell'OA, in cui il carico a cui vengono sottoposte le articolazioni sembra essere uno dei fattori più importanti nella progressione e nel grado di severità della patologia ([Fibel KH et al, 2015](#)). [Christensen R et al \(2007\)](#) hanno effettuato una meta-analisi di RCTs per indagare come la perdita di peso influenzi i sintomi e il livello di disabilità in soggetti con OA. Lo studio conclude che la disabilità migliora significativamente in caso di perdita di peso > 5.1% in un periodo di 20 settimane. [Riddle DL et al \(2013\)](#) hanno evidenziato una

correlazione tra l'entità della perdita di peso e il grado di miglioramento della disabilità ([WOMAC](#)) e del dolore ([VAS](#)). Inoltre sembra che combinare al calo ponderale un'attività fisica aerobica permetta di ottenere risultati migliori in termini di riduzione del dolore, della disabilità e miglioramento della qualità di vita ([Riddle DL et al, 2013](#)). Lo studio di [Messier S et al, 2013](#) ha incluso tre gruppi nei quali i partecipanti sono stati sottoposti a un calo ponderale ($\geq 10\%$ del peso corporeo), all'esercizio aerobico (1 ora per 3 die/sett), o entrambi. Dopo 18 mesi si è osservato una riduzione del punteggio [WOMAC](#) del 20% nel gruppo D, 22% nel gruppo E e 40% nel gruppo D + E. Una revisione sistematica di 48 trials conferma il ruolo rilevante dell'esercizio fisico combinato alla dieta nella riduzione del dolore e della disabilità nell'OA all'arto inferiore ([Juhl et al, 2014](#)). Da questo lavoro emerge che un programma di allenamento aerobico e di potenziamento del quadricipite per 12 settimane, associato alla dieta Mediterranea con riduzione dell'introito calorico, è maggiormente efficace nella gestione dell'OA al ginocchio rispetto alla sola dieta Mediterranea ([Uthman OA et al, 2014](#)).

Nella gestione della sarcopenia si è osservato, invece, che l'aggiunta alla dieta di 210 gr/die di ricotta (70 gr/pasto: colazione, pranzo, cena) per 12 settimane aumenta la massa muscolare scheletrica ([ASMM](#)) ai quattro arti, la forza nella presa e il *balance test score* in soggetti con età > 60 anni ([Alemán-Mateo H et al, 2014](#)). L'efficacia del trattamento sembra dovuta alle alte concentrazioni di caseina (18 gr/210 gr di ricotta) e leucina (2.7 gr/210 gr), che sono in grado di stimolare la sintesi proteica e bloccare il *breakdown* proteico nella muscolatura scheletrica ([Dickinson et al, 2013](#); [Beasley JM et al, 2013](#); [Laviano A et al, 2014](#)). Studi *in vitro* evidenziano che l'effetto anabolico della leucina e della caseina è dovuto alla capacità di ampliare l'effetto del *mammalian target of rapamycin* (mTOR), un fattore trascrittivo che favorisce la sintesi proteica nei muscoli ([Kim JS et al, 2010](#); [Laviano A et al, 2014](#)). Inoltre la leucina blocca la via metabolica dell'ubiquitina che è implicata nei processi di apoptosi delle fibre muscolari ([Kim JS et al, 2010](#)) che avvengono fisiologicamente con l'invecchiamento. Il ruolo dell'assunzione di caseina e di leucina nella riduzione del rischio e nel bloccare la

progressione della sarcopenia rimane però ancora controverso, in quanto la sarcopenia è una patologia multifattoriale che non è può essere contrastata solamente con la dieta (Laviano A et al, 2014). Nell'immagine sottostante sono riportati diversi interventi dimostrati efficaci per contrastare l'andamento della patologia. La combinazione di tutti questi interventi permette di ottenere risultati migliori rispetto al singolo intervento (Milward J et al, 2012).

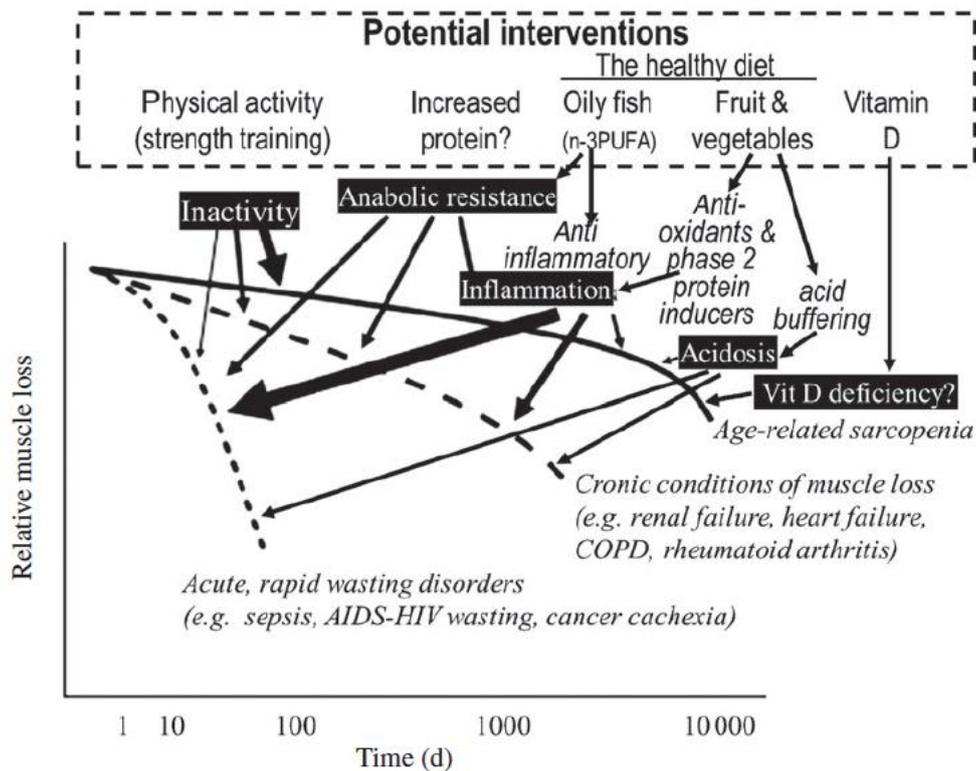


Figura 9. Possibili interventi sui fattori eziologici della patologia.

CONCLUSIONI

Dalla nostra revisione emerge che l'alimentazione sarebbe in grado di influenzare lo stato infiammatorio in patologie reumatiche quali l'artrite reumatoide, l'osteartrosi e la sarcopenia.

In soggetti con artrite reumatoide l'assunzione di 3 grammi/die di acidi grassi polinsaturi Ω -3 (EPA e DHA) permette, infatti, di ridurre il livello plasmatico di markers dell'infiammazione (LTB₄, PCR) e la concentrazione di acido arachidonico nella membrana eritrocitaria con conseguente riduzione della produzione di eicosanoidi (leucotrieni, prostaglandine, prostaciline, trombossani) con ruolo pro-infiammatorio. Questo sembra ridurre lo stato infiammatorio sistemico in soggetti affetti da AR. Inoltre gli acidi grassi Ω -3 possono ridurre il dolore (VAS), la *stiffness* mattutina e il punteggio alla scala DAS28, migliorando globalmente la condizione clinica. Le fonti alimentari principali di n-3 PUFAs sono rappresentate dall'olio di pesce e di semi di lino, i vegetali a foglia verde (spinaci, broccoli, lattuga, cavolo verde), la frutta secca (noci, mandorle) e i cereali (in particolare l'avena): tutti alimenti che vengono assunti quotidianamente se si segue un regime alimentare Mediterraneo. E' inoltre opportuno ridurre l'ingestione quotidiana di acidi grassi polinsaturi Ω -6 per le proprietà pro-infiammatorie che sembrano aggravare la sintomatologia in soggetti con artrite reumatoide.

La letteratura, a oggi, non ha invece individuato un regime alimentare che permetta una gestione efficace dei sintomi dell'osteartrosi. Dalla nostra revisione è emerso che: bere succo di amarena (1888 ml/die) migliorerebbe lo stato infiammatorio sistemico (PCR); il 90% dei soggetti che hanno assunto estratto di radice di cicoria (1800 mg/die per 4 settimane) hanno ottenuto un miglioramento significativo in almeno 2/3 dei domini di dolore (VAS/BPI), *stiffness* (WOMAC *stiffness score*) e valutazione funzionale globale (MHAQ); assumere proteine derivate dalla soia (40 gr/die per 12 settimane) stimolerebbe l'anabolismo e contrasterebbe il catabolismo cartilagineo. Inoltre un calo

ponderale $\geq 10\%$ associato all'esercizio fisico aerobico può permettere di ridurre la forza compressiva cui è sottoposta l'articolazione, il dolore (VAS), il livello plasmatico di IL-6 e aumentare la funzionalità in soggetti con OA tibio-femorale e/o femoro-rotulea.

Nella sarcopenia gli alti livelli di caseina e leucina contenuti nella ricotta favorirebbero l'aumento della massa muscolare scheletrica e della forza nella presa e migliorerebbero la performance nei test di equilibrio (*Short Physical Performance Battery - SPPB*) in soggetti con età > 60 anni. Assumere proteine e amminoacidi quali la caseina e la leucina è però solo uno dei possibili interventi nutrizionali che può essere effettuato per cercare di ridurre il rischio e rallentare la progressione della patologia.

Dalla letteratura emerge quindi che gli acidi grassi polinsaturi $\Omega-3$ nell'artrite reumatoide; il succo di amarena, l'estratto di radice di cicoria, le proteine derivanti dalla soia e il calo ponderale nell'osteoartrosi; la caseina e la leucina della ricotta nella sarcopenia sembrano poter ridurre l'infiammazione e migliorare la condizione clinica dei soggetti affetti. Una modificazione appropriata della dieta sembra quindi poter fornire ai pazienti uno strumento in più per gestire la loro patologia.

ALLEGATI

Disease active score (DAS28)

Il *disease active score 28* (DAS28) è la più importante scala di valutazione utilizzata per valutare il grado di severità e monitorare l'andamento dell'artrite reumatoide nel tempo.

Il punteggio DAS28 viene calcolato con la seguente formula:

$$\text{DAS28} = 0.56 \cdot \sqrt{[(t28) + 0.28]} \cdot \sqrt{[(sw28) + 0.70 \cdot \text{Ln}(\text{ESR}) + 0.014 \cdot \text{GH}]}$$

in cui:

t28 = numero di articolazioni dolenti su 28

sw28 = numero di articolazioni tumefatte su 28

Ln(ESR) = logaritmo naturale della VES (mm/ora)

GH = stato di salute complessivo valutato con una scala visuo-analogica (0 – 100)

Il “28” fa riferimento al numero di articolazioni che devono essere valutate, riportate nell'immagine sottostante. Sono valutate la dolenzia alla palpazione o alla mobilizzazione passiva delle articolazioni target e la tumefazione articolare. Il *Global Health status* (GH) è una scala visuo-analogica (0 – 100) che permette di indagare la percezione soggettiva del proprio stato di salute, al momento della valutazione.

N° articolazioni dolenti			N° articolazioni tumefatte	
dx	sin		dx	sin
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	scapolo-omeroale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	gomito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	polso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		metacarpo-falangee		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		interfalangee prossimali		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ginocchio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	TOTALE	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Figura 10. Articolazioni da valutare per calcolare il punteggio DAS28.

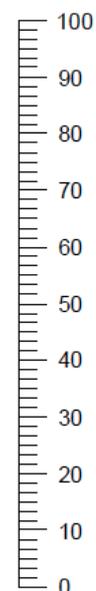
STATO GLOBALE DI SALUTE (Global Health Status-GH)

Per aiutarLa ad esprimere il Suo stato di salute attuale, abbiamo disegnato una scala graduata (simile ad un termometro) sulla quale il migliore stato di salute immaginabile è contrassegnato dal numero 100 ed il peggiore dallo 0.

Vorremmo che Lei indicasse con una crocetta su questa scala quale è il livello del Suo stato di salute oggi.

Il Suo stato di salute oggi

Migliore stato di salute immaginabile



Peggior stato di salute immaginabile

Figura 11. Global Health status - GH

Visual Analogue Scale (VAS)

La scala visuo-analogica (*Visual Analogue Scale* – VAS) è uno strumento di misurazione dell'intensità del dolore provato dal paziente. Consiste in un segmento di 10 cm, le cui estremità (*end points*) rappresentano rispettivamente “nessun dolore” e “peggior dolore immaginabile”. E' richiesto al paziente di segnare, in un punto della scala, l'intensità del dolore percepito al momento della valutazione. La distanza misurata in millimetri, partendo dall'estremità che indica l'assenza di dolore, rappresenta la misura dell'intensità del dolore.

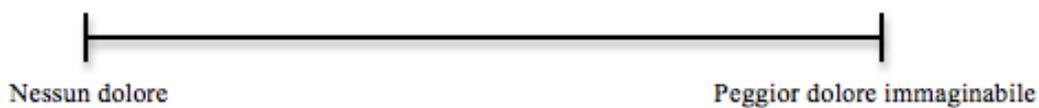


Figura 12. *Visual Analogue Scale* – VAS

Physician Global Assessment (PGA)

E' una scala di valutazione globale per l'artrite reumatoide. La PGA prende in considerazione la presenza di dolore, la durata della *stiffness* mattutina, il grado di affaticamento, la presenza di segni specifici di patologia (conta del numero di articolazioni tumefatte e dolorose, VES, PCR), di problematiche biomeccaniche (riduzione dell'articolarià, crepitii, instabilità articolare, malallineamento e/o deformità), di compromissioni extrarticolari e di alterazioni radiografiche.

Food Frequency Protocol (FFP)

Il *Food Frequency Protocol* (FFP) è un protocollo di utilizzo del *Food Frequency Questionnaire* (FFQ), un questionario auto-compilato che permette di registrare la frequenza settimanale di consumo dei principali alimenti (125 items) e la distribuzione dell'assunzione di questi alimenti nell'arco della giornata. Il questionario è scaricabile al link: <http://www.srl.cam.ac.uk/epic/epicffq/ffq.pdf>

Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)

La WOMAC è una scala di valutazione del dolore, della rigidità articolare (*stiffness*) e della funzionalità in soggetti con osteoartrosi all'anca e/o al ginocchio, attraverso 24 items suddivisi rispettivamente nelle tre sottoscale: dolore (5 items), rigidità articolare (2), funzionalità (17). Nella WOMAC ogni quesito consente cinque risposte in relazione all'intensità di dolore, di rigidità o di difficoltà a compiere le comuni attività quotidiane: 0, assente; 1, leggero; 2, moderato; 3, forte; 4, molto forte.

Dolore
Nel camminare su una superficie piana Nel fare le scale (salita e discesa) Durante il sonno In posizione seduta o supina In posizione eretta
Rigidità articolare
Quanto è intensa subito dopo il risveglio al mattino Quanto è marcata dopo essere stati seduti, sdraiati o dopo aver fatto un piccolo riposo nel corso della giornata
Funzione fisica
Difficoltà che il paziente ha nello svolgere diverse attività: <ul style="list-style-type: none">✓ scendere le scale✓ salire le scale✓ alzarsi da seduto✓ stare in piedi✓ piegarsi verso il pavimento✓ camminare su una superficie piana✓ entrare o uscire da una macchina oppure salire o scendere da un autobus✓ andare a fare la spesa✓ mettersi i calzini o le calze✓ togliersi i calzini o le calze✓ alzarsi dal letto✓ stare sdraiato a letto✓ entrare e uscire dalla vasca da bagno✓ stare seduto✓ sedersi o alzarsi dal water✓ fare lavori domestici pesanti✓ fare lavori domestici leggeri

Figura 13. Sezioni del Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)

10 meter walking test (10 MWT)

E' un test funzionale che consiste nel misurare il tempo necessario per camminare una distanza di 10 metri. È richiesto di camminare il più velocemente possibile e, dalla misurazione del tempo, è successivamente calcolata la velocità in m/s.

Bone-on-bone peak tibiofemoral compressive force

E' una misurazione del carico cui è sottoposto il ginocchio durante il cammino attraverso l'utilizzo di un sistema di *gait analysis* (eMethod, Advanced Mechanical Technologies, Inc., Newton, MA) costituito da 25 *markers* (configurati secondo il *Cleveland Clinic full-body configuration*) e un sistema di 6 *camera motion* che permettono di raccogliere informazioni cinematiche in 3-D. Tramite il sistema eMethod è possibile calcolare la forza compressiva tibio-femorale (*bone-on-bone peak tibiofemoral compressive force*) che è la risultante tra i momenti delle forze dei muscoli gastrocnemio, ischiocrurali e quadricipite e la forza di reazione vincolare del terreno cui viene sottoposto il ginocchio in carico.

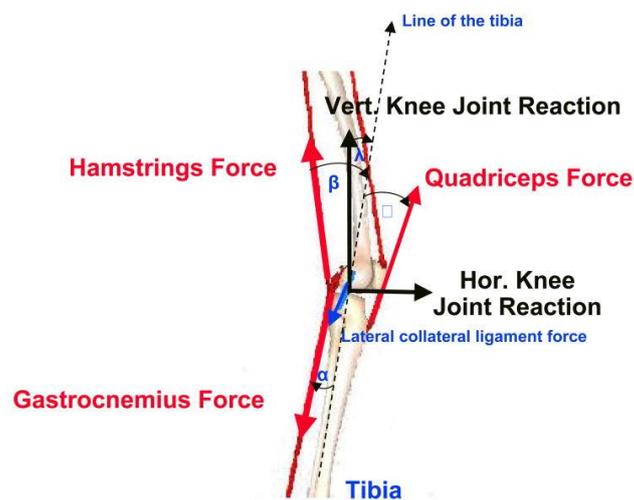


Figura 14. Modello biomeccanico del ginocchio utilizzato per calcolare *bone-on-bone tibiofemoral peak compressive force* ([Messier SP et al, 2010](#)).

Brief Pain Inventory (BPI)

E' un questionario autosomministrato per valutare l'intensità del dolore, la localizzazione, l'impatto nelle ADL, l'andamento nelle 24 ore e nell'ultima settimana, la necessità di assunzione di farmaci in pazienti con dolore acuto (post-traumatico, post-operatorio) o cronico legato a condizioni quali tumori, osteoartrosi e *low back pain*. Il questionario è scaricabile al link: http://www.npcrc.org/files/news/briefpain_long.pdf

Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ)

Il *Modified Health Assessment Questionnaire* (MHAQ) è un questionario, auto-compilato, per valutare la capacità di un soggetto con artrite reumatoide di svolgere le seguenti attività: alzarsi, vestirsi, mangiare, camminare, igiene personale, raccogliere, ADL. Per ogni *items* viene dato un punteggio variabile da 0 a 3 (0, nessuna difficoltà; 1, lieve; 2, moderata; 3, incapacità).

Short Form-36 Health Survey Scoring (SF-36)

E' un questionario multi-dimensionale per la valutazione dello stato di salute, articolato attraverso 36 domande che permettono di assemblare 8 domini di salute: AF – attività fisica (10 items), RP – limitazioni di ruolo dovute alla salute fisica (4) e RE – limitazioni di ruolo dovute allo stato emotivo (3), BP – dolore fisico (2), GH – percezione dello stato di salute generale (5), VT – vitalità (4), SF – attività sociali (2), MH – salute mentale (5) e una singola domanda sul cambiamento nello stato di salute. Il questionario può essere auto-compilato o può essere oggetto di un'intervista. Tutti gli items si riferiscono ad un periodo di quattro settimane precedenti la compilazione del questionario.

6 – Minutes Walk Distance (6-MWD)

E' un test che valuta la capacità funzionale di un soggetto. Si richiede di camminare alla massima velocità consentita, per sei minuti, su una superficie di marcia piana, lungo un percorso rettilineo. Il paziente può fermarsi ogni volta che lo ritenga necessario ed è possibile l'utilizzo di ausili. Al termine del test vengono calcolati i metri percorsi. Nello studio di [Messier S et al \(2013\)](#), a partire dalla 6-MWD, è stata calcolata la velocità di percorrenza (*gait speed*).

McGill Pain Questionnaire (MCPQ)

E' un questionario auto-compilato dal paziente che permette di valutare la qualità del dolore attraverso 78 descrittori che indagano tre diverse dimensioni del dolore: sensoriale, affettiva e valutativa. Al soggetto è richiesto di scegliere i descrittori che rappresentano maggiormente la sua condizione. Il MCPQ indaga inoltre l'intensità del dolore, la localizzazione e l'andamento nel tempo.

Medical College of Wisconsin non cancer pain questionnaire

E' una scala di valutazione auto-compilata che indaga due differenti dimensioni del dolore: l'intensità e l'interferenza con diverse attività come le ADL, il cammino, il lavoro, la partecipazione sociale, l'umore e il riposo notturno.

Appendicular Skeletal Muscle Mass (ASMM)

Consiste nella misurazione della massa muscolare scheletrica ai quattro arti mediante l'utilizzo di una macchina DXA (*Dual X-ray absorptiometry*), il cui funzionamento si basa sul principio dell'attenuazione differenziale di un fascio di raggi X, al passaggio attraverso i tessuti. Questa attenuazione è registrabile e correlata alla composizione corporea del soggetto esaminato. Infatti, quando una sorgente di raggi X è posta da un lato di un oggetto, l'intensità del raggio dal lato opposto è correlata al suo spessore, alla densità e alla composizione chimica.

Tessuti differenti sono in grado di attenuare, in modo differente, il passaggio dei raggi X. Tramite un'elaborazione computerizzata è possibile calcolare la massa ossea, la massa muscolare e la massa dei tessuti molli (cute, tessuto adiposo).

Short Physical Performance Battery (SPPB)

E' una breve batteria di test che permette di valutare la funzionalità agli arti inferiori. E' costituita da tre diverse sezioni:

1. Valutazione dell'equilibrio mediante 3 prove: mantenimento della posizione a piedi uniti per 10", posizione di semi-tandem per 10" (alluce lateralmente al calcagno), posizione in tandem per 10" (alluce posteriormente al calcagno). Il punteggio (*balance test score*) di questa sezione varia da 0 (incapacità a mantenere la posizione a piedi uniti per almeno 10") ad un massimo di 4 (tutte le prove superate).
2. Valutazione del cammino su 4 metri lineari (*4 meters walk test*) e, a seconda del tempo di percorrenza, il punteggio è pari a: 0, incapacità; 1, $t > 7.5''$; 2, tempo = 5.4 – 7.4"; 3, $t = 4.1 - 5.3''$; 4, $t < 4.1''$.
3. Valutazione della capacità di alzarsi e sedersi per 5 volte da una sedia con gli arti superiori incrociati al petto (*sit-to-stand test*). Il punteggio varia da 0 (incapacità o $t > 60''$) a 4 ($t < 11.2''$)

Il punteggio totale della scala ha un range da 0 a 12.

Stair-Climb Power Test (SCPT)

Test funzionale che consiste nel salire il più velocemente possibile 12 scalini (altezza = 14.2 cm). Viene calcolato il tempo di percorrenza. Si prende in considerazione la media tra due valutazioni.

BIBLIOGRAFIA

- Alemán-mateo H, Astiazaran- H, Gallegos- AC. Nutrient-rich dairy proteins improve appendicular skeletal muscle mass and physical performance , and attenuate the loss of muscle strength in older men and women subjects : a single-blind randomized clinical trial. 2014:1517-1525.
- Arjmandi BH, Khalil DA, Lucas EA, et al. Soy protein may alleviate osteoarthritis symptoms. 2004;11:567-575. doi:10.1016/j.phymed.2003.11.001.
- Aryaeian N, Shahram F, Djalali M, et al. Effect of conjugated linoleic acids , vitamin E and their combination on the clinical outcome of Iranian adults with active rheumatoid arthritis. 2009:20-28.
- Beasley JM, Shikany JM, Thomson CA. The role of dietary protein intake in the prevention of sarcopenia of aging. *Nutr Clin Pract*. 2013 Dec;28(6):684-90. doi: 10.1177/0884533613507607.
- Bhangle S, Kolasinski SL. Fish Oil in Rheumatic Diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2011;37(1):77-84. doi:10.1016/j.rdc.2010.11.003.
- Cavin C, Delannoy M, Malnoe A, Debefve E, Touché A, Courtois D, Schilter B. Inhibition of the expression and activity of cyclooxygenase-2 by chicory extract. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 Feb 18;327(3):742-9.
- Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Apr;66(4):433-9.
- Dawczynski C, Hackermeier U, Viehweger M, Stange R, Springer M, Jahreis G. Incorporation of n-3 PUFA and γ -linolenic acid in blood lipids and red blood cell lipids together with their influence on disease activity in patients with chronic inflammatory arthritis - a randomized controlled human

- intervention trial. *Lipids Health Dis.* 2011;10(1):130. doi:10.1186/1476-511X-10-130.
- Di Girolamo FG, Situlin R, Mazzucco S, Valentini R, Toigo G, Biolo G. Omega-3 fatty acids and protein metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014;17(2):145-150. doi:10.1097/mco.0000000000000032.
- Dickinson JM, Volpi E, Rasmussen BB. Exercise and nutrition to target protein synthesis impairments in aging skeletal muscle. *Exerc Sport Sci Rev.* 2013 Oct;41(4):216-23. doi: 10.1097/JES.0b013e3182a4e699.
- Fibel KH, Hillstrom HJ, Halpern BC. State-of-the-Art management of knee osteoarthritis. *World J Clin Cases.* 2015 Feb 16;3(2):89-101. doi:10.12998/wjcc.v3.i2.89.
- Henrotin Y, Clutterbuck a. L, Allaway D, et al. Biological actions of curcumin on articular chondrocytes. *Osteoarthr Cartil.* 2010;18(2):141-149. doi:10.1016/j.joca.2009.10.002.
- Howatson G, McHugh MP, Hill JA, Brouner J, Jewell AP, van Someren KA, Shave RE, Howatson SA. Influence of tart cherry juice on indices of recovery following marathon running. *Scand J Med Sci Sports.* 2010 Dec;20(6):843-52. doi: 10.1111/j.1600-0838.2009.01005.x.
- Huang EY, Devkota S, Moscoso D, Chang EB, Leone V a. The role of diet in triggering human inflammatory disorders in the modern age. *Microbes Infect.* 2013;15(12):765-774. doi:10.1016/j.micinf.2013.07.004.
- Hur SJ, Park Y. Effect of conjugated linoleic acid on bone formation and rheumatoid arthritis. *Eur J Pharmacol.* 2007;568(1-3):16-24. doi:10.1016/j.ejphar.2007.04.056.
- Issazadeh-Navikas S, Teimer R, Bockermann R. Influence of dietary components on regulatory T cells. *Mol Med.* 2012 Feb 10;18:95-110. doi:10.2119/molmed.2011.00311.

- Juhl C, Christensen R, Roos EM, Zhang W, Lund H. Impact of exercise type and dose on pain and disability in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Mar;66(3):622-36. doi: 10.1002/art.38290.
- Kawabata A. Lipid mediators and pain signaling. Foreword. *Biol Pharm Bull.* 2011;34(8):1153. doi:10.1248/bpb.34.1153.
- Kelley DS, Rasooly R, Jacob RA, Kader AA, Mackey BE. Consumption of Bing sweet cherries lowers circulating concentrations of inflammation markers in healthy men and women. *J Nutr.* 2006 Apr;136(4):981-6.
- Kim JS, Wilson JM, Lee SR. Dietary implications on mechanisms of sarcopenia: roles of protein, amino acids and antioxidants. *J Nutr Biochem.* 2010;21(1):1-13. doi:10.1016/j.jnutbio.2009.06.014.
- Laviano A, Gori C, Rianda S. Sarcopenia and nutrition. *Adv Food Nutr Res.* 2014;71:101-36. doi: 10.1016/B978-0-12-800270-4.00003-1.
- Lee Y-H, Bae S-C, Song G-G. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Meta-analysis. *Arch Med Res.* 2012;43(5):356-362. doi:10.1016/j.arcmed.2012.06.011.
- Li J, Gang D, Yu X, et al. Genistein: The potential for efficacy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2013;32(5):535-540. doi:10.1007/s10067-012-2148-4.
- Lopez HL. Nutritional Interventions to Prevent and Treat Osteoarthritis. Part I: Focus on Fatty Acids and Macronutrients. *PM R.* 2012;4(5 SUPPL.):S145-S154. doi:10.1016/j.pmrj.2012.02.022.
- Messier SP, Legault C, Loeser RF, Van Arsdale SJ, Davis C, Ettinger WH, DeVita P. Does high weight loss in older adults with knee osteoarthritis affect bone-on-bone joint loads and muscle forces during walking?

Osteoarthritis Cartilage. 2011 Mar;19(3):272-80. doi: 10.1016/j.joca.2010.11.010.

Messier SP, Mihalko SL, Legault C, et al. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(12):1263-1273. doi:10.1001/jama.2013.277669.

Miles E a., Calder PC. Influence of marine n-3 polyunsaturated fatty acids on immune function and a systematic review of their effects on clinical outcomes in rheumatoid arthritis. *Br J Nutr*. 2012;107(S2):S171-S184. doi:10.1017/S0007114512001560.

Millward DJ. Nutrition and sarcopenia: evidence for an interaction. *Proc Nutr Soc*. 2012;71(04):566-575. doi:10.1017/S0029665112000201.

Norling L V., Perretti M. The role of omega-3 derived resolvins in arthritis. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(3):476-481. doi:10.1016/j.coph.2013.02.003.

Olsen NJ, Branch VK, Jonnala G, Seskar M, Cooper M. Phase 1 , placebo-controlled , dose escalation trial of chicory root extract in patients with osteoarthritis of the hip or knee. 2010:0-6.

Park Y, Lee A, Shim S-C, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a 16-week randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-design multicenter study in Korea. *J Nutr Biochem*. 2013;24(7):1367-1372. doi:10.1016/j.jnutbio.2012.11.004.

Pattison DJ, Winyard PG. Dietary antioxidants in inflammatory arthritis: do they have any role in etiology or therapy? *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4(11):590-596. doi:10.1038/ncprheum0920.

- Rayman MP, Pattison DJ. Dietary manipulation in musculoskeletal conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(3):535-561. doi:10.1016/j.berh.2007.12.010.
- Riddle DL, Stratford PW. Body weight changes and corresponding changes in pain and function in persons with symptomatic knee osteoarthritis: a cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 Jan;65(1):15-22. doi:10.1002/acr.21692.
- Ruggiero C, Lattanzio F, Lauretani F, Gasperini B, Andres-Lacueva C, Cherubini a. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and immune-mediated diseases: inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Des.* 2009;15(36):4135-4148.
- Sales C, Oliviero F, Spinella P. The mediterranean diet model in inflammatory rheumatic diseases. *Reumatismo.* 2009;61(1):10-14. doi:10.4081/reumatismo.2009.10.
- Schmidt BM, Ilic N, Poulev A, Raskin I. Toxicological evaluation of a chicory root extract. *Food Chem Toxicol.* 2007 Jul;45(7):1131-9. Epub 2007 Jan 11.
- Schumacher HR, Pullman-Mooar S, Gupta SR, Dinnella JE, Kim R, McHugh MP. Randomized double-blind crossover study of the efficacy of a tart cherry juice blend in treatment of osteoarthritis (OA) of the knee. *Osteoarthr Cartil.* 2013;21(8):1035-1041. doi:10.1016/j.joca.2013.05.009.
- Shen CL, Smith BJ, Lo DF, et al. Dietary polyphenols and mechanisms of osteoarthritis. *J Nutr Biochem.* 2012;23(11):1367-1377. doi:10.1016/j.jnutbio.2012.04.001.
- Smedslund G, Byfuglien MG, Olsen SU, Hagen KB. Effectiveness and Safety of Dietary Interventions for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Am Diet Assoc.* 2010;110(5):727-735. doi:10.1016/j.jada.2010.02.010.

- Sousa M, Teixeira VH, Soares J. Dietary strategies to recover from exercise-induced muscle damage. *Int J Food Sci Nutr*. 2014;65(2):151-163. doi:10.3109/09637486.2013.849662.
- Stamp LK, James MJ, Cleland LG. Diet and rheumatoid arthritis: A review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35(2):77-94. doi:10.1016/j.semarthrit.2005.05.001.
- Traustadóttir T, Davies SS, Stock AA, Su Y, Heward CB, Roberts LJ 2nd, Harman SM. Tart cherry juice decreases oxidative stress in healthy older men and women. *J Nutr*. 2009 Oct;139(10):1896-900. doi: 10.3945/jn.109.111716.
- Uthman OA, van der Windt DA, Jordan JL, Dziedzic KS, Healey EL, Peat GM, Foster NE. Exercise for lower limb osteoarthritis: systematic review incorporating trial sequential analysis and network meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2014 Nov;48(21):1579. doi: 10.1136/bjsports-2014-5555rep.
- Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C. Fatty acids from fish: The anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutr Rev*. 2010;68(5):280-289. doi:10.1111/j.1753-4887.2010.00287.x.
- Wardhana, Surachmanto ES, Datau E a. The role of omega-3 fatty acids contained in olive oil on chronic inflammation. *Acta Med Indones*. 2011;43(2):138-143.