



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Dipartimento di Medicina**

**Dipartimento di Scienze Biomediche**

**Corso di Laurea Magistrale in Scienze e Tecniche dell'Attività Motoria  
Preventiva e Adattata**

TESI DI LAUREA

**A.R.T.E: Artrite Reumatoide & Training Eccentrico**

Relatore: Prof. Moro Tatiana

Laureando: Righetto Angelo

Anno Accademico 2022/2023

## INDICE

<b>1. INFIAMMAZIONE, AUTOIMMUNITÁ, REUMATISMI</b> .....	2
1.1 L'inflammatione cronica.....	2
1.2 Patologie autoimmuni.....	3
1.3 Patologie reumatiche.....	5
<b>2. ARTRITE REUMATOIDE e ARTRITE SIERONEGATIVA</b> .....	7
2.1 Fattori genetici ed ambientali.....	7
2.2 Danno strutturale.....	9
2.2.1 Danno cartilagineo.....	9
2.2.2 Danno osseo.....	9
2.3 Conseguenze sistemiche dell'artrite reumatoide.....	11
2.4 Segni, sintomi e raccomandazioni ACR/EULAR.....	12
2.5 Trattamento farmacologico.....	13
2.6 Trattamento non farmacologico.....	14
2.7 Artrite sieronegativa.....	14
2.7.1 <i>Differenze tra AR ACPA positiva e AR ACPA negativa</i> .....	16
2.7.2 <i>Incidenza ed evoluzione dell'artrite sieronegativa</i> .....	17
<b>3 COMORBIDITÁ NELL'ARTRITE REUMATOIDE</b> .....	19
3.1 AR e fatigue.....	19
3.2 AR e malattie cardiovascolari, infezioni, neoplasie, patologie polmonari e depressione.....	20
3.3 AR e sarcopenia.....	21
3.4 AR e osteoporosi.....	21
3.5 AR e kinesiofobia.....	23
3.6 Caratteristiche cliniche compartimentali di articolazioni, tendini e legamenti.....	24
<b>4 ARTRITE REUMATOIDE ed ESERCIZIO FISICO</b> .....	28
4.1 Progressione e principali effetti funzionali dell'esercizio fisico nei pazienti con artrite reumatoide.....	28
4.2 Esercizi specifici per la mano nell'AR.....	30
4.3 Home Based Resistance Training.....	31
4.4 Resistance Training: i vantaggi dell'esercizio eccentrico.....	32
4.5 Esercizio eccentrico e suoi miglioramenti nella mobilitá articolare negli adulti.....	34

<b>5 INDAGINE SPERIMENTALE</b> .....	38
5.1 OBIETTIVO.....	38
5.2 DISEGNO DI STUDIO.....	38
5.3 Descrizione dei test.....	39
5.3.1 <i>Analisi della composizione corporea - DXA e BIA</i> .....	39
5.3.2 <i>Test di mobilità attiva – GYKO</i> .....	39
5.3.3 <i>Test di equilibrio statico</i> .....	40
5.3.4 <i>Test di forza</i> .....	40
5.3.5 <i>Test funzionali</i> .....	41
5.4 ANALISI STATISTICA.....	41
5.5 RISULTATI.....	41
5.5.1 <i>Composizione corporea</i> .....	41
5.5.2 <i>Forza: Massima Contrazione Volontaria ed Handgrip</i> .....	42
5.5.3 <i>Test Funzionali: Time Up &amp; Go e 30’’ Chair Stand</i> .....	43
5.5.4 <i>Mobilità attiva</i> .....	44
5.5.5 <i>Equilibrio statico</i> .....	45
5.6 DISCUSSIONE.....	46
5.7 CONCLUSIONE.....	49
<b>REFERENZE</b> .....	50
<b>APPENDICI</b>	

## ASTRATTO

**Presupposti dello studio:** l'artrite reumatoide (AR) è una delle principali patologie reumatiche, che colpisce circa l'1% della popolazione. È caratterizzata da uno status infiammatorio sistemico e da limitazioni articolari più o meno importanti. Ogni individuo affetto da (AR) può presentare svariate comorbidità come patologie cardiovascolari, polmonari, metaboliche, osteoporosi e sarcopenia. L'esercizio di forza eccentrico è il più economico in termini metabolici tra le varie tipologie di contrazione, e recenti studi dimostrano come questo vada ad aumentare il ROM articolare nella popolazione adulta attraverso l'incremento della lunghezza del fascicolo.

**Scopo dello studio:** studio di fattibilità, che ha lo scopo di indagare gli effetti dell'esercizio eccentrico nei pazienti affetti da artrite reumatoide (sieropositiva e sieronegativa). In particolare, mira a fare chiarezza sulle variazioni di mobilità articolare, forza, equilibrio, e composizione corporea di questi soggetti, in seguito a tre mesi di esercizio di forza eccentrica.

**Materiali e metodi:** Nove volontari affetti da AR ( $61 \pm 14$  anni, 3M; 6F) sono stati sottoposti a tre mesi di esercizio di forza eccentrico. Sono stati misurati composizione corporea, mobilità attiva, equilibrio statico, handgrip, massima contrazione volontaria (MVC) isometrica del quadricipite, time up & go test (TUGt), 30'' chair stand test (CSt), prima e dopo il periodo d'allenamento.

**Risultati:** la massa magra degli arti inferiori è diminuita significativamente ( $p=0,018$ ); mentre è aumentata significativamente MVC ( $p=0,014$ ). Nell'handgrip non ci sono stati incrementi significativi. Emerge un drastico aumento della qualità muscolare intesa come la forza espressa per volume muscolare ( $p=0,016$ ). TUGt e 30''CSt mostrano miglioramenti fortemente significative ( $p<0,001$ ). Tutti ROM articolari rilevati sono aumentati in maniera significativa, tranne a livello della caviglia. Nell'equilibrio statico osserviamo un miglioramento significativo sia dello unit path ( $p=0,032$ ) sia dell'area del centro di pressione ( $p=0,014$ ).

**Conclusioni:** l'esercizio eccentrico è fattibile e soprattutto ben tollerabile nei pazienti affetti da artrite reumatoide, in quanto il miglioramento si è visto sia dal punto di vista funzionale, della forza, della mobilità, e dell'equilibrio. Potrebbe quindi essere una valida strategia per migliorare il ROM articolare attivo in questa popolazione in cui i deficit articolari rappresentano la principale limitazione funzionale. I casi non sono così tanti da avere quella rilevanza statistica per dire se effettivamente l'esercizio eccentrico sia l'unico determinante nel miglioramento dei parametri testati. Saranno quindi necessari ulteriori studi e più considerazioni da fare in futuro per migliorare la significatività di questi dati preliminari nell'ambito dell'attività motoria adattata all'artrite reumatoide.

## ABSTRACT

**Background:** Rheumatoid arthritis (RA) is a major rheumatic disease, affecting about 1% of the population. It is characterized by systemic inflammatory status and joint limitations. Individuals with RA may have a variety of comorbidities such as cardiovascular, pulmonary, and metabolic diseases, osteoporosis, and sarcopenia. Eccentric resistance training (ECC RET) is the most metabolically economical of the various types of contraction, and recent studies show how this increases joint ROM in the adult population through increased fascicle length.

**Purpose:** feasibility study, which aims to investigate the effects of eccentric exercise in patients with rheumatoid arthritis (seropositive and seronegative). Specifically, it aims to shed light on the changes in joint mobility, strength, balance, and body composition of these subjects following three months of ECC RET.

**Methods:** Nine volunteers with RA ( $61 \pm 14$  years, 3M; 6F) underwent three months of ECC RET. Body composition, active range of motion (ROM), static balance, handgrip, maximum voluntary contraction (MVC) isometric quadriceps, time up & go test (TUGt), 30" chair stand test (CSt) were measured before and after the training period.

**Results:** lower limb lean mass decreased significantly ( $p=0.018$ ); while MVC increased significantly ( $p=0.014$ ). In handgrip test there were no significant increases. An increase in muscle quality understood as force expressed per muscle volume emerged ( $p=0.016$ ). TUGt and 30"CSt show strongly significant improvements ( $p<0.001$ ). All detected joint ROMs are significantly increased except at the ankle level. In static balance we observe significant improvement in both unit path ( $p=0.032$ ) and center of pressure area ( $p=0.014$ ).

**Conclusions:** eccentric exercise is feasible and especially well tolerated in patients with rheumatoid arthritis, as improvement has been seen both functionally, strength, mobility, and balance. It could therefore be a viable strategy to improve active joint ROM in this population where joint deficits are the main functional limitation. There are not enough cases to have that statistical significance to say whether indeed eccentric exercise is the sole determinant in improving the parameters tested. Further studies and more considerations will therefore be needed in the future to improve the significance of these preliminary data in the context of adapted motor activity in rheumatoid arthritis.

## **PREFAZIONE: Perché questa tesi?**

Avendo a che fare quotidianamente con l'esercizio fisico, più passano i giorni più resto impressionato dalla straordinaria complessità ed efficienza del nostro corpo. Il mio obiettivo nello scrivere una tesi "avanguardistica" sull'artrite reumatoide nasce dall'intrinseca volontà di aiutare il prossimo, facendolo con rigore ed entusiasmo, per comprendere sempre di più la mia vocazione. In questo modo spero di contribuire in minima parte al rafforzamento del ruolo centrale dell'esercizio fisico nelle patologie croniche, dando ai pazienti un benessere psicofisico maggiore rispetto alla singola terapia farmacologica.

Come afferma la fisiologa americana Lauralee Sherwood: "la maggior parte di noi possiede una curiosità innata circa il funzionamento del nostro corpo". Poiché l'artrite in particolare tocca persone a me vicine come mio padre e i due nonni (materno e paterno), ho lasciato che la "curiosità innata" al mio interno prendesse il sopravvento, ovviamente non in maniera confusionaria e impulsiva, ma guidata dallo spirito sistematico della ricerca che governa la scienza.

In letteratura si sta rafforzando il grande ruolo dell'esercizio eccentrico, e personalmente, considero che esso sia uno strumento determinante nella prevenzione e nella riabilitazione se dosato adeguatamente e quindi adattato alla specifica patologia o infortunio.

Come vedremo, la tesi sarà strutturata in due parti: una compilativa e una sperimentale.

# 1. INFIAMMAZIONE, AUTOIMMUNITÀ, REUMATISMI

## 1.1 L'INFIAMMAZIONE CRONICA

Il termine infiammazione, dal latino “inflammatio-onis”, indica quell’insieme di eventi a carattere reattivo, che si realizza nei tessuti quando essi prendono contatto con agenti lesivi di varia natura. Questo processo fisiopatologico ha il compito di neutralizzare l'agente lesivo o di delimitare la lesione da esso prodotta ([www.treccani.it](http://www.treccani.it)). Quando l’infiammazione dura solo pochi giorni si definisce acuta ed è caratterizzata dai 5 segni distintivi, quali: calore della parte infiammata, arrossamento, tumefazione, dolore, alterazione funzionale.

Se la causa dell’infiammazione acuta non è rimossa, allora l’infiammazione diventa cronica. Con questo termine si indica uno stato infiammatorio protratto nel tempo. La durata di questa infiammazione varia, in dipendenza dalla causa. Vi sono malattie infiammatorie croniche causate da meccanismi immunologici, che possono durare tutta la vita, ad esempio l'artrite reumatoide.

Nell'infiammazione cronica, i segni cardinali dell'infiammazione acuta si attenuano, diminuiscono soprattutto i fenomeni vascolari, la vasodilatazione e la formazione dell'essudato. Anche le cellule coinvolte nell'infiammazione cronica cambiano. Nel focolaio infiammatorio si riducono i polimorfonucleati (PMN) neutrofili, mentre compaiono i macrofagi, derivanti dai monociti circolanti del sangue. I monociti raggiungono il focolaio infiammatorio più tardi rispetto ai PMN, ma sostanzialmente con le stesse modalità. Quindi nel focolaio infiammatorio i monociti si differenziano in macrofagi, con capacità di fagocitaria. Oltre ai macrofagi nel focolaio infiammatorio cronico, si possono trovare anche linfociti e eosinofili. La principale caratteristica dell'infiammazione cronica è che i fenomeni tipici del processo di guarigione (riparazione e/o rigenerazione) si sviluppano mentre sono ancora presenti i segni dell'infiammazione acuta. Perciò possiamo definire l'infiammazione cronica come una infiammazione in cui, accanto ai fenomeni tipici dell'infiammazione acuta, decorrono i fenomeni tipici del processo di guarigione (riparazione e/o rigenerazione). Poiché nell'infiammazione cronica la causa non è rimossa e il danno si ripete di continuo è facile capire che questo stato infiammatorio si associa inevitabilmente alla riparazione. È questa la ragione per cui, nelle artriti croniche, ad esempio, si può avere deformazione delle articolazioni

con perdita funzionale. Lo stesso accade nelle patologie muscolari croniche e nelle tendinopatie. (Damiani, 2014).

## **1.2 PATOLOGIE AUTOIMMUNI**

Come sappiamo, il sistema immunitario è un insieme di organi e di cellule altamente specializzate con il compito di difendere l'organismo da agenti esterni, i quali possono causare infezioni. A volte, il sistema immunitario non riesce a distinguere tra gli auto antigeni e gli antigeni esterni e scatena il suo potere letale contro uno o più tessuti propri dell'organismo. La malattia autoimmune è quindi una condizione patologica in cui il sistema immunitario fallisce nel riconoscere e tollerare gli auto antigeni associati a particolari tessuti. Le patologie autoimmuni insorgono in seguito a una combinazione della predisposizione genetica e dei fattori ambientali che portano al fallimento dei meccanismi di tolleranza del sistema immunitario. (Sherwood, 2012).

Ci sono stati progressi significativi nella comprensione dell'autoimmunità umana che hanno portato a miglioramenti nella classificazione e nella diagnosi e, soprattutto, progressi nella ricerca di nuove terapie (Wang et al. 2015).

Le teorie contemporanee suggeriscono che lo sviluppo di una malattia autoimmune richiede una predisposizione genetica e fattori ambientali che attivano le vie immunitarie che portano, in ultima analisi, alla distruzione dei tessuti. La concordanza della malattia autoimmune nei gemelli omozigoti è del 12-67%, evidenziando non solo un ruolo per i fattori ambientali, ma anche la potenziale importanza dei fenomeni epigenetici. D'altra parte, l'identificazione di citochine e chemochine, e dei loro recettori affini, ha portato a nuove terapie che bloccano le risposte infiammatorie patologiche all'interno dell'organo bersaglio e hanno notevolmente migliorato l'effetto terapeutico nei pazienti con malattie autoimmuni, in particolare nell'artrite reumatoide.

Di seguito saranno introdotti i principali concetti per comprendere la tolleranza immunitaria, tra cui la tolleranza centrale e periferica, le cellule T regolatorie e l'omeostasi prodotta da citochine, chemochine e dai loro recettori affini. La tolleranza centrale nel timo e nel midollo osseo svolge un ruolo chiave nel regolare l'omeostasi del sistema immunitario. Nel timo, i linfociti in via di sviluppo subiscono una selezione positiva prima di maturare ed entrare in circolo. Da notare che, in un ospite altrimenti sano, i linfociti con potenziale reattività contro gli auto-peptidi vengono selezionati negativamente ed eliminati nel midollo timico. È



importante sottolineare che, dopo essere usciti dal timo, i linfociti T maturi sono sottoposti a selezione secondaria (tolleranza periferica) mediante la quale la maggior parte dei linfociti T auto-reattivi viene eliminata o resa anergica. Inoltre, se le cellule B immature esprimono IgM di superficie, che riconoscono gli antigeni ubiquitari della superficie cellulare, vengono eliminate mediante un processo noto come delezione clonale. Le cellule B auto-reattive possono sfuggire alla cancellazione mediante un processo noto come modifica del recettore. Perciò anche le cellule B mature sono sotto il controllo della tolleranza periferica.

Tuttavia, è importante notare che un piccolo numero di linfociti potenzialmente auto-reattivi può ancora "fuoriuscire" nella periferia. L'esistenza di questi potenziali linfociti auto-reattivi e/o la capacità di queste cellule di produrre autoanticorpi, non porta necessariamente alla patologia (Salinas et al., 2013). Di conseguenza, l'autoimmunità può talvolta essere classificata come autoimmunità "fisiologica" e "patologica" (Avrameas et al., 2013). L'autoimmunità fisiologica è solitamente transitoria senza evidenza di malattia clinica. Ciò è esemplificato dalla presenza dei cosiddetti autoanticorpi naturali (Panda et al., 2015), che aiutano ad eliminare gli antigeni self e non-self degradati per il mantenimento dell'omeostasi. Come altro esempio, due degli autoanticorpi più comuni, gli anticorpi antinucleari e il fattore reumatoide, sono spesso osservati in individui sani e la loro prevalenza aumenta con l'età. Quando la tolleranza immunitaria viene interrotta e gli autoanticorpi e i linfociti auto-reattivi vengono coinvolti nell'infiammazione, si sviluppa l'autoimmunità classica o patologica che porta al danno tissutale.

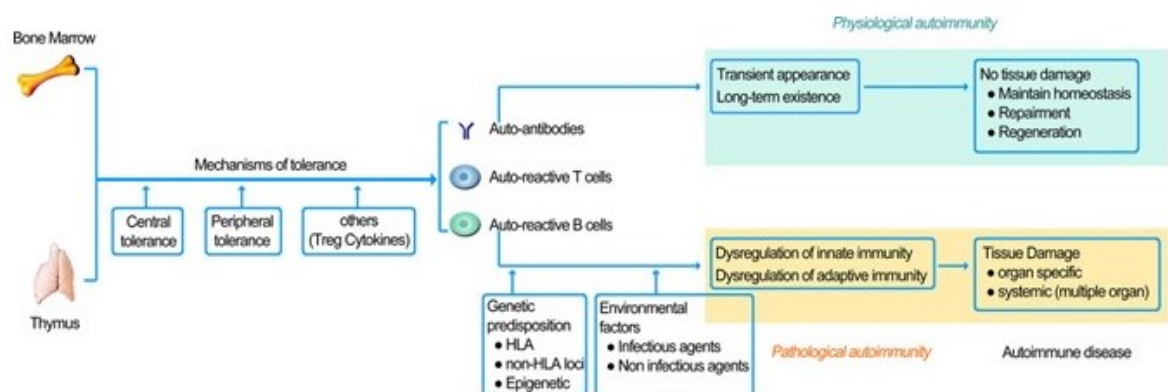


Fig.1. Autoimmunità fisiologica e patologica (Wang et al. 2015).

### 1.3 PATOLOGIE REUMATICHE

Le patologie reumatiche sono malattie caratterizzate dall'infiammazione di articolazioni, legamenti, tendini, ossa e muscoli, coinvolgendo spesso anche altri organi, con conseguente perdita di funzionalità delle strutture intaccate. Al giorno d'oggi se ne conoscono più di cento, quali: artrite reumatoide (AR), lupus eritematoso sistemico (LES), sclerodermia, spondilo-artropatie, polimiosite, dermatomiosite e la sindrome di Sjögren. Si suddividono in connettiviti e artriti, possono colpire a qualsiasi età, e sono in genere più frequenti nelle donne.

Alla base delle malattie reumatiche c'è una combinazione di fattori genetici e ambientali ed è spesso necessario uno stimolo esterno (solitamente un virus) perché inizino a manifestarsi i primi sintomi ([www.humanitas.it](http://www.humanitas.it)). Il principale è l'Epstein-Barr Virus, che sembra favorire l'esordio del LES (Jog, James, 2021), in parte dell'AR (Balandraud, Roudier, 2018) e di molte altre patologie, anche non reumatiche. Nel LES e forse in altre malattie mediate da autoanticorpi, gli estrogeni sembrano aumentare il rischio di malattia nelle donne geneticamente predisposte prendendo di mira le principali vie immunitarie, tra cui la risposta all'interferone di tipo 1 (IFN), la differenziazione del CD4(+), Cellule T helper e sopravvivenza delle cellule B autoreattive. Al contrario, il progesterone sembra ridurre il rischio di LES contrastando gli effetti degli estrogeni su alcuni di questi stessi percorsi, il che suggerisce che l'equilibrio tra estrogeni e progesterone può influenzare l'espressione della malattia (Hughes, 2014).

In base alle sedi colpite dalle malattie reumatiche, assisteremo a specifiche manifestazioni sintomatologiche. Principalmente, con il manifestarsi dell'artrite saremo di fronte a rigidità, gonfiore e dolore delle articolazioni colpite, inoltre si possono osservare anche segnali di infiammazione sistemica come febbre, indisposizione, affaticamento, dolori viscerali (difficoltà a respirare, incapacità a ingerire i cibi, insufficienza renale) (McInnes et al. 2011).

Al giorno d'oggi non siamo ancora in grado di prevenire lo sviluppo di questa classe di malattie, ma, come per la maggior parte delle malattie croniche, una dieta sana ed equilibrata e un'adeguata/adattata attività fisica, possono aiutare a rallentare la manifestazione (Küçükdeveci, 2019).

Fare diagnosi nelle malattie reumatiche non è mai semplice poiché i sintomi si possono sovrapporre e risultano a volte molto simili tra le diverse patologie. Per questo è necessario sottoporsi a una visita presso un medico specialista

reumatologo, che può ritenere opportuno prescrivere una o più delle seguenti analisi: esami del sangue, delle urine, del liquido sinoviale, radiografie, scintigrafia ossea, ecografie articolari, TAC, risonanza magnetica, artroscopia, capillaroscopia. Per quanto concerne al trattamento, esso si basa sull'assunzione di farmaci che migliorano i sintomi controllano la malattia. Fra i più utilizzati vi sono: analgesici, antiinfiammatori, corticosteroidi, DMARDs (farmaci di fondo) e farmaci biologici ([www.humanitas.it](http://www.humanitas.it)). Fortunatamente, queste patologie rispondono molto bene alle terapie non farmacologiche, come: attività fisica regolare, dieta sana, adeguata qualità del sonno, e un buon riposo durante le fasi di acutizzazione. Nel momento in cui la malattia danneggia gravemente l'articolazione fino a renderla completamente disfunzionale, il medico può optare per l'intervento chirurgico.

Negli ultimi due decenni, abbiamo assistito a grandi progressi terapeutici nelle malattie reumatiche e muscoloscheletriche. Questo non vale solo per i farmaci a trattamento biologico, ma anche per gli interventi non farmacologici. Storicamente, il riposo è stato raccomandato alle persone con queste patologie, a causa del timore che l'esercizio fisico potesse avere un impatto negativo, aggravando la malattia. Al giorno d'oggi, invece, l'esercizio fisico adattato è una componente essenziale nel trattamento delle patologie reumatiche (Metsios et al. 2020 Alexanderson et al. 2020). È stato inoltre evidenziato che l'attività fisica influenza positivamente il comportamento e lo stile di vita dei pazienti, diminuendo la morbilità e la mortalità legate al fumo nei pazienti con artrite reumatoide (Gwinnutt et al. 2020). Anche le attività svolte da remoto (esercizio fisico e assistenza telemedica) si sono dimostrate efficaci nella prevenzione, e nell'aumentare la motivazione e l'adesione del paziente, influenzando positivamente la loro qualità di vita (Esbensen et al. 2020, de Thurah at al 2020). Allo stesso modo, gli interventi per affrontare la fatica (una delle maggiori sfide per questi pazienti) hanno recentemente subito sostanziali trasformazioni, presentando una forte evidenza nella riduzione della fatica attraverso approcci psicosociali (breve e lungo termine) e programmi di attività fisica (breve termine, per l'effetto cronico sono in corso ulteriori indagini) (Dures et al. 2020).

## **2. ARTRITE REUMATOIDE**

L'artrite reumatoide è una delle più comuni malattie reumatologiche autoimmuni che è associata a disabilità progressiva, complicanze sistemiche, morte prematura e costi socioeconomici (Firestein, 2003). La causa dell'AR è ancora sconosciuta. Tuttavia, i progressi nella comprensione della patogenesi della malattia hanno favorito lo sviluppo di nuove terapie, con migliori risultati. L'attuale strategia terapeutica, che riflette questo progresso, prevede di iniziare in maniera aggressiva il trattamento subito dopo la diagnosi, e adattarlo attraverso un'attenta valutazione dell'attività della malattia, nel perseguimento della remissione clinica. Tuttavia, le attuali terapie convenzionali e biologiche che modificano la malattia a volte falliscono o producono solo risposte parziali. La remissione sostenuta viene raggiunta raramente e richiede una terapia farmacologica continua. Il tasso di mortalità è più alto tra i pazienti con artrite reumatoide che tra persone sane e le complicanze cardiovascolari e sistemiche rimangono una grande sfida. Una chiara delucidazione dei meccanismi patogenetici che avviano e perpetuano la malattia offrirebbe un ulteriore progresso nel contrastare l'AR. Altro aspetto da considerare è che l'AR è classificata sulla base del fenotipo clinico (Aletaha, 2010).

Dal punto di vista istologico, l'AR è caratterizzata da infiammazione sinoviale e iperplasia che provocano il caratteristico gonfiore articolare, produzione di autoanticorpi (fattore reumatoide e anticorpi anti-citrullina), distruzione della cartilagine e dell'osso, provocando deformità e caratteristiche sistemiche, comprese quelle cardiovascolari, polmonari, psicologiche e muscolo-scheletriche (McInnes, 2011).

### **2.1 FATTORI GENETICI ed AMBIENTALI**

L'artrite reumatoide comporta una complessa interazione tra genotipo e ambiente. Studi su gemelli evidenziano l'importanza dei fattori genetici nell'artrite reumatoide, con tassi di concordanza dal 15 al 30% tra i gemelli monozigoti e del 5% tra gemelli eterozigoti (MacGregor et al. 2000). Quindi le analisi dell'intero genoma chiariscono che alla base della malattia vi siano fattori di regolazione immunitaria (Nature, 2007). L'associazione con il locus dell'antigene leucocitario umano (HLA)-DRB1 è stata confermata nei pazienti positivi per il fattore reumatoide o ACPA; nel dettaglio, alleli che contengono un'amminoacido comune (QKRAA) nella regione HLA-DRB1 conferiscono particolare suscettibilità

(Gregersen, 1987), promuovendo così le cosiddette risposte immunitarie adattative autoreattive. Altre possibili spiegazioni per il collegamento tra l'artrite reumatoide e l'epitopo condiviso includono il mimetismo molecolare da parte di proteine microbiche, un possibile aumento della senescenza delle cellule T indotta da molecole HLA contenenti epitopi condivisi, e infine una potenziale via di segnalazione proinfiammatoria (Weyand et al. 1990; De Almeida et al. 2010). Nota importante è che fattori di rischio genetico per l'AR ACPA-negativa (artrite sieronegativa) sembrano essere importanti tanto quanto l'AR ACPA-positiva; tuttavia, sono ancora poco definiti (Klareskog et al. 2008). Pazienti con malattia ACPA-positiva hanno prognosi meno favorevole rispetto a quelli con malattia ACPA-negativa, vari studi delle interazioni gene-ambiente hanno dimostrato queste osservazioni. Il fumo e altre forme di stress bronchiale aumentano il rischio di AR tra le persone con predisposizione HLA-DR4 (Symmons et al. 1997). Si stima che dal 43 al 63% dei pazienti con l'artrite reumatoide ACPA-positiva siano per la maggior parte fumatori (Mahdi et al. 2009).

Agenti infettivi (ad es. virus Epstein-Barr in primis, citomegalovirus, Escherichia coli) e i loro prodotti (ad es. proteine da shock termico) potrebbero essere collegati con lo sviluppo di AR e, sebbene i meccanismi rimangano sfuggenti, agirebbero attraverso il cosiddetto meccanismo di mimetismo molecolare (Kamphuis et al. 2005). D'altro canto, la formazione di immunocomplessi durante un'infezione può innescare l'attivazione del fattore reumatoide, un autoanticorpo ad alta affinità contro il frammento cristallizzabile dell'immunoglobulina, che è stato usato a lungo come marcatore diagnostico di AR, ed è quindi implicato nella sua patogenesi. Inoltre, l'artrite reumatoide sembra essere associata a malattia parodontale nei mammiferi (Wegner et al. 2010). Infine, grazie a studi emergenti nell'ultimo decennio è stato riscontrato che il microbioma gastrointestinale può influenzare lo sviluppo di autoimmunità associata all'AR (Scher et al. 2010).

Il maggior rischio di artrite reumatoide è presente maggiormente nelle donne in particolare in chi ha avuto eventi avversi nel corso della vita; proprio dal punto di vista molecolare, tali fenomeni si spiegherebbero attraverso i meccanismi infiammatori in modelli animali, mostrando un legame tra l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e nella produzione di citochine (Capellino et al. 2010). Il SNC è normalmente coinvolto nella regolazione e mantenimento omeostatico del sistema immunitario; pertanto, è emerso che le interazioni neuro-immunologiche regolano

lo sviluppo dell'AR nei modelli murini. Tali effetti possono operare localmente (neurotrasmettitori espressi nella sinovite nell'AR) o centralmente (le citochine vengono regolate eccessivamente e in maniera rapida nell'ipotalamo durante l'infiammazione periferica). Gli autoanticorpi, come il fattore reumatoide e l'ACPA, sono spesso (ma non sempre) rilevati nei pazienti prima dello sviluppo dell'artrite (fase pre-articolare dell'artrite reumatoide); nel momento in cui i livelli di autoanticorpi aumentano, significa che siamo prossimi all'insorgenza della malattia (Rantapaa et al. 2003). Altri possibili fattori includono danni microvascolari locali, neurologici, biomeccanici e correlati ai meccanismi microtraumatologici e sono ben rappresentati dalla figura 2.

## **2.2 DANNO STRUTTURALE**

### *2.2.1 Danno cartilagineo*

Nell'AR, una guaina sinoviale iperplastica è il principale determinante al danno cartilagineo. La perdita progressiva degli effetti protettivi della sinovia alterano le caratteristiche della cartilagine superficiale, promuovendo l'adesione e l'invasione di FLS (fibroblast-like synoviocytes, cellule non immunitarie che si trovano nel tessuto sinoviale, coinvolte nella patogenesi dell'AR). Di conseguenza, la sintesi di FLS e MMP (metalloproteasi della matrice) favorisce il disarrangiamento della rete di collagene di tipo 2, un processo che altera il contenuto di glicosaminoglicani e la ritenzione idrica, portando direttamente alla disfunzione biomeccanica (Sabeih et al. 2010).

Gli inibitori enzimatici endogeni, come i TIMP (inibitori tissutali delle metalloproteasi), non riescono a invertire questa cascata distruttiva. Inoltre, sappiamo che la cartilagine articolare ha un potenziale rigenerativo limitato. Fisiologicamente, i condrociti regolano la formazione e la scissione della matrice; sotto l'influenza delle citochine sinoviali, la cartilagine viene progressivamente privata di condrociti, i quali vanno incontro ad apoptosi. Questi processi porteranno alla distruzione della cartilagine superficiale e al restringimento dello spazio articolare visibile attraverso radiografia.

### *2.2.2 Danno osseo*

L'erosione ossea si verifica rapidamente (80% dei pazienti entro 1 anno dalla diagnosi) ed è associata a un'infiammazione prolungata ed in costante aumento (Visser et al. 2002). Le citochine sinoviali, in particolare gli stimolanti dei macro-

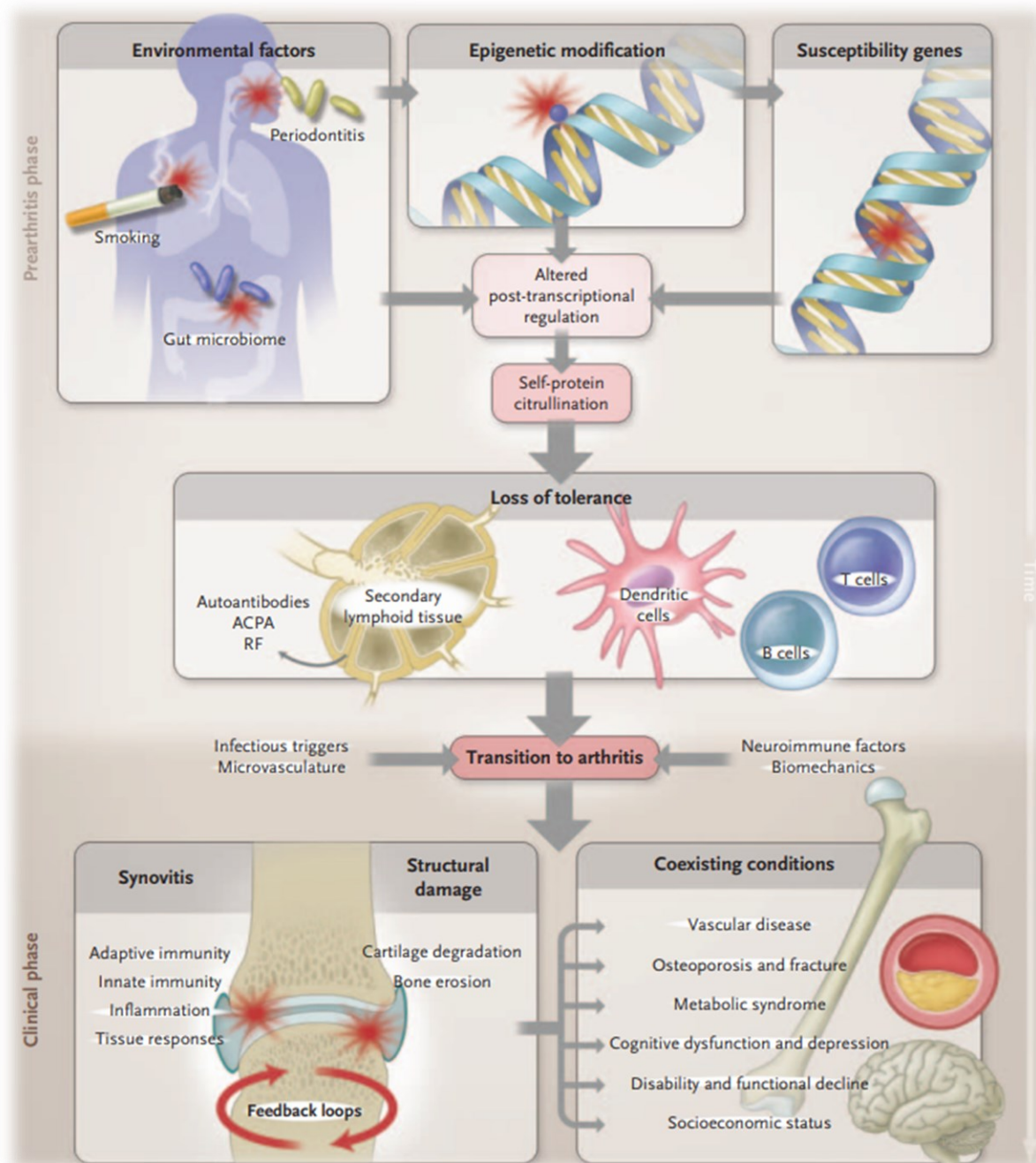


Fig. 2. Progressione multifasica dello sviluppo dell'artrite reumatoide (McInnes, 2011).

fagi e l'attivatore di NF- $\kappa$ B, promuovono la differenziazione degli osteoclasti che invadono il periostio adiacente alla cartilagine articolare (Gravallese et al. 1998). In oltre il TNF- $\alpha$  e l'interleuchina-1, 6 e 17 amplificano la differenziazione e l'attivazione degli osteoclasti. Questi, attraverso il loro meccanismo enzimatico acido, distruggono i tessuti mineralizzati, compresa la cartilagine mineralizzata e l'osso subcondrale; la distruzione di questi tessuti porta a profonde fosse di riassorbimento, che vengono di conseguenza riempite da tessuto infiammatorio.

Diversi fattori meccanici predispongono particolari siti all'erosione. Comunemente, siti soggetti ad alterazioni erosive sono il secondo e il terzo metacarpo (McGonagle et al. 2009). La conseguente rottura dell'osso corticale consente l'accesso sinoviale al midollo osseo, che provoca infiammazione di quest'ultimo (osteite osservabile attraverso RMN), in cui i linfociti T e B si aggregano gradualmente sostituendo il grasso del midollo (Jimenez et al. 2005).

A differenza delle artropatie infiammatorie, l'osso periarticolare eroso nell'artrite reumatoide mostra scarsi tentativi di riparazione (Diarra et al. 2007). Le cellule staminali mesenchimali, che hanno il potenziale per differenziarsi in adipociti, condrociti e osteoblasti, possono svolgere un ruolo determinante nella sinovia (Jones et al. 2004). Tuttavia, le caratteristiche biologiche di queste cellule, la loro relazione con gli FLS, altre cellule stromali e l'effetto dell'infiammazione locale rimangono sconosciute; quindi, una comprensione di questi fattori aiuterà a determinare al meglio le strategie terapeutiche riparative.

### **2.3 CONSEGUENZE SISTEMICHE DELL'ARTRITE REUMATOIDE**

L'AR è associata ad un aumentato tasso di malattie cardiovascolari (CVD), inclusi infarto del miocardio, eventi cerebrovascolari e ictus (Holmqvist et al. 2010). Queste implicazioni mediche non dipendono dai fattori di rischio tradizionali, dall'uso di glucocorticoidi o FANS (Sattar et al. 2003). Le CVD dipendono invece dalle vie infiammatorie implicate nel torrente circolatorio, che includono citochine (interleuchina-6 e TNF- $\alpha$ ), reagenti di fase acuta, complessi immunitari e particelle lipidiche alterate (HDL ricche di alfa-amiloide sierica) che vanno ad aumentare l'attivazione endoteliale e rendono instabili le placche ateromatose (Sattar et al. 2005). Le citochine renderanno anche i tessuti muscolari e adiposi insulino-resistenti, determinando una sorta di sindrome "infiammatoria" metabolica. Inoltre, il rischio vascolare è maggiore all'inizio del decorso dell'artrite reumatoide, probabilmente a causa dell'infiammazione subclinica della fase pre-articolare (Nielen et al. 2004).

L'infiammazione nell'AR colpisce anche il cervello (affaticamento e riduzione della capacità cognitiva), il fegato e la milza (risposta elevata in fase acuta e anemia durante la fase cronica), i polmoni (infiammazione e malattia fibrotica), i muscoli (sarcopenia) e le ossa (osteoporosi) – (Guler et al. 2009). Il rischio di linfoma è aumentato tra i pazienti con AR ed è fortemente associato alla fase infiammatoria



della malattia (Smitten et al. 2008). Inoltre, i fumatori affetti da AR presentano tassi più elevati di cancro ai polmoni rispetto ai sani. Tuttavia, anche l'infiammazione aumenta il rischio di cancro al polmone indipendentemente dal fumo, probabilmente a causa degli effetti extra-articolari dell'AR sul rimodellamento fibrotico del tessuto polmonare interstiziale. Per ulteriori approfondimenti sulle comorbidità si rimanda al capitolo 3.

## **2.4 SEGNI, SINTOMI e RACCOMANDAZIONI ACR/EULAR**

L'insorgenza dell'artrite reumatoide è solitamente insidiosa. I pazienti iniziano con solo una o poche articolazioni gonfie, rigidità mattutina e sintomi sistemici non specifici, tra cui affaticamento e sensazione simil-influenzale. Il coinvolgimento articolare nell'artrite reumatoide precoce potrebbe essere asimmetrico e non poliarticolare. Solo nelle fasi successive della malattia si evolve la tipica poliartrite simmetrica (Feist et al. 2013). Pertanto, il riconoscimento immediato dell'artrite reumatoide rappresenta una sfida per i medici, i quali indirizzano il paziente all'esecuzione di esami diagnostici nel più breve tempo possibile, per ottenere una valutazione più rapida in pazienti con segni e sintomi di artrite infiammatoria ad esordio precoce (Quinn, 2005). La clinica per l'artrite precoce esamina i pazienti con recente insorgenza di dolore articolare, utilizzando tecniche di laboratorio e di imaging. Nel 2010 l'American College of Rheumatology (ACR) assieme all'European League Against Rheumatism (EULAR) ha determinato i principali criteri diagnostici per l'artrite reumatoide, che possono comunque aiutare a identificare la patologia precoce (Burmester, 2017). Questi sono di seguito elencati:

- Sintomi che persistono per più di 2 settimane
- Caratteristiche tipiche dell'artrite reumatoide durante fase artritica infiammatoria di recente insorgenza
- Articolazioni gonfie specialmente nelle mani (polso, articolazioni metacarpo-falangee, interfalangee prossimali)
- Dolore alle articolazioni metatarso-falangee
- Fattore reumatoide positivo
- Anticorpi proteici anti-citrullinati positivi
- Marcatori infiammatori elevati (velocità di eritrosedimentazione, proteina C-reattiva)

- Aumento del numero di articolazioni gonfie con l'avanzare del tempo
- Schema asimmetrico che evolve in schema simmetrico
- Assenza di una diagnosi alternativa come artrosi erosiva o artrite da cristalli.

Nel 2016, sono state aggiornate le raccomandazioni EULAR per la gestione dell'artrite precoce per aiutare la gestione della sinovite anche prima della diagnosi di artrite reumatoide (Combe et al. 2016). Queste raccomandazioni suggeriscono che i pazienti che presentano artrite (qualsiasi gonfiore articolare associato a dolore o rigidità) dovrebbero essere visitati da un reumatologo entro 6 settimane dall'insorgenza dei sintomi. Devono essere valutati i fattori di rischio per la malattia, il numero di articolazioni gonfie, i biomarcatori della fase acuta, il fattore reumatoide e la concentrazione di anticorpi anti-citrullina per aiutare le decisioni di gestione (Combe et al. 2016). Tecniche di imaging come l'ecografia e gli ultrasuoni hanno fornito ulteriori vantaggi nella valutazione articolare (Dale et al. 2014). I pazienti a rischio di artrite cronica dovrebbero iniziare il trattamento con farmaci antireumatici il prima possibile. La cessazione del fumo, le cure odontoiatriche, il controllo del peso, la valutazione dello stato vaccinale e la gestione delle comorbidità dovrebbero far parte della cura generale del paziente (Burmester et al. 2017).

## **2.5 TRATTAMENTO FARMACOLOGICO**

Alla luce dei sintomi sopra citati, la storia della terapia farmacologica di questa patologia è andata ad evolversi con il tempo. Nelle fasi acute della patologia il trattamento si basa sull'approccio tradizionale: riposo, assunzione di FANS non steroidei, e in seguito l'introduzione dei farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD). Questi ultimi sono i principali agenti terapeutici, riducono la sinovite, l'infiammazione sistemica e migliorano la funzionalità fisica del soggetto; possono essere associati anche all'uso di glucocorticoidi (orali o attraverso iniezioni locali nell'articolazione colpita), meglio per brevi periodi e a dosi moderate (Ravindran et al. 2009). Il principale DMARD è il metotrexato, che può essere combinato con altri farmaci di questo tipo. Di più recente sviluppo sono gli agenti biologici, i quali vengono utilizzati quando l'artrite non è controllata o si verificano effetti tossici con i DMARD. Gli inibitori del fattore di necrosi tumorale sono stati i primi agenti biologici, seguiti da abatacept, rituximab e tocilizumab. Purtroppo, possibili infezioni e costi elevati limitano la prescrizione di farmaci biologici. L'obiettivo finale della terapia farmacologica è la remissione a lungo termine

indotta da un trattamento intensivo a breve termine selezionato dai profili dei biomarcatori (Scott et al. 2010).

## **2.6 TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO**

Per quanto riguarda gli interventi non farmacologici per pazienti con AR, esercizio fisico, educazione psicologica e di autogestione si sono rivelati di grande importanza per migliorare i disturbi non infiammatori, come disabilità articolare e muscolo-scheletrica, dolore e affaticamento (Roodenrijs et al. 2021). Può succedere che gli interventi non farmacologici siano d'aiuto nei pazienti in cui la terapia con i DMARDs non sia efficace come ci si aspetta. Pertanto, l'aggiunta di questi interventi potrebbe essere vantaggiosa nei pazienti in cui l'AR risulta difficile da trattare. Si è riscontrato che l'istruzione del paziente favorisce una miglior definizione degli obiettivi e di conseguenza una miglior autogestione (Fraenkel et al. 2015), inoltre, è stato riscontrato che gli interventi psicologici migliorano diversi aspetti dell'autogestione, vale a dire, autoefficacia, ansia, depressione e soprattutto conoscenza della patologia (Roodenrijs et al. 2021). È doveroso, nonché ovvio, sottolineare il fatto che la strategia terapeutica, sia farmacologica che non, va adattata in base alle caratteristiche e alla storia del paziente, allo stadio della malattia e può consistere in interventi multipli.

Infine, l'effetto benefico degli interventi non farmacologici, in particolare l'educazione del paziente, è stato riscontrato per il miglioramento dei disturbi non infiammatori (funzionalità fisica, dolore, affaticamento), e la definizione degli obiettivi e dell'autogestione (autoefficacia, ansia, depressione, conoscenza dell'AR).

Per un approfondimento delle tipologie di terapia non farmacologica riguardante l'esercizio fisico associato all'AR si rimanda al capitolo 5.

## **2.7 ARTRITE SIERONEGATIVA**

L'artrite sieronegativa è stata a lungo riconosciuta come un fenotipo di AR senza la presenza del fattore reumatico e, più recentemente, di ACPA. Tuttavia, l'AR sieropositiva e sieronegativa sembrano "comportarsi" in modo diverso durante il corso della malattia (Paalanen et al. 2019). La maggior parte degli studi pubblicati supporta meccanismi patologici diversi nell'AR sieropositiva rispetto a quella sieronegativa, con diversi fattori di rischio genetici e ambientali (Lundstrom et al. 2009).

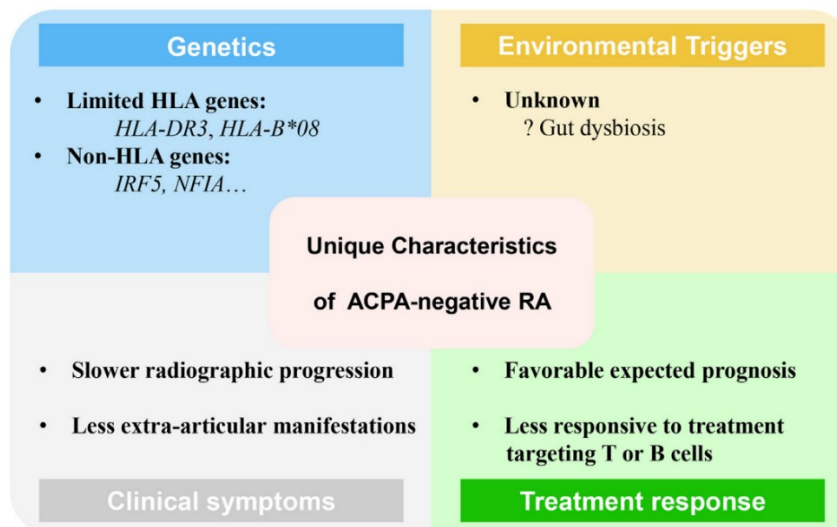


Fig. 3. Presunte caratteristiche dell'AR ACPA sieronegativa (Li et al. 2022).

Alcuni studi implicano che possono presentarsi pazienti sieronegativi con manifestazioni cliniche più gravi rispetto a pazienti sieropositivi (Nordberg et al. 2017). D'altra parte, negli studi che coinvolgono entrambi i pazienti, quelli sieronegativi sembrano avere una prognosi migliore nonostante una maggiore attività della malattia all'insorgenza (Barra et al. 2014).

Per quanto riguarda il rischio di progressione radiografica, diversi studi riportano che è inferiore nei pazienti sieronegativi, compreso uno studio di follow-up a lungo termine su pazienti affetti da artrite reumatoide da più di 15-20 anni (Asikainen et al. 2016). I risultati relativi al trattamento tra pazienti sieronegativi e sieropositivi sono variabili (Wevers et al. 2012). Nonostante le differenze eziopatologiche e cliniche tra pazienti sieronegativi e sieropositivi, sia gli studi clinici sull'AR che gli studi di coorte hanno incluso fino a un terzo pazienti sieronegativi (Paalanen et al. 2021). Quindi, l'inclusione di pazienti con AR sieronegativa all'interno della coorte indagata nella parte sperimentale di questa tesi potrebbe essere giustificata.

A causa della natura eterogenea degli artritici sieronegativi, risulta quasi impossibile prevedere la prognosi di questi pazienti all'esordio della malattia. Alcuni di questi possono richiedere una terapia intensa e di lunga data con DMARDs, nonostante molti non sviluppino malattie infiammatorie croniche. Dal momento che non è ancora disponibile un vero test diagnostico per questo gruppo eterogeneo di artriti, è fondamentale che questi pazienti siano seguiti da vicino, osservando il decorso e l'evoluzione della malattia per consentire una classificazione più rigorosa della tipologia di artrite (Paalanen et al. 2021). In particolare, uno studio ha dimostrato che durante un periodo di 10 anni di follow-

up, la maggioranza dei pazienti della coorte clinica, a cui era stata originariamente diagnosticata l'AR sieronegativa, sono passati a riscontrare una malattia reumatica più specifica, nel dettaglio, un quarto dei pazienti sono stati riclassificati con diagnosi di spondiloartrite (Paanalen et al. 2019).

### 2.7.1 Differenze tra AR ACPA positiva e AR ACPA negativa (Li et al. 2022)

La presenza di autoanticorpi anti-proteina citrullinata (ACPA) rappresenta una caratteristica distintiva dell'AR. Sulla base dello stato dell'ACPA, i pazienti possono essere suddivisi in due sottogruppi principali: RA ACPA-positivo e RA ACPA-negativo. L'ACPA può essere rilevata in circolo anni prima della comparsa dei sintomi clinici evidenti, inoltre la presenza di ACPA di solito si associa ad una distruzione ossea e articolare più aggressiva, suggerendo che la risposta immunitaria specifica della citrullina è fondamentale nella fase iniziale della malattia e nella successiva evoluzione in RA ACPA positiva (Smolen et al. 2018). Al contrario, l'eziologia dell'AR ACPA negativa rimane in gran parte sconosciuta. Studi genetici hanno implicato che AR ACPA + e AR ACPA - sono due entità patologiche distinte con una diversa fisiopatologia sottostante (Padyukov et al. 2011). È stato dimostrato che i pazienti con AR ACPA - presentavano articolazioni più dolenti, difficoltà maggiori nello stringere i pugni, ma con una durata minore dei sintomi al momento della prima manifestazione con artralgia rispetto ad AR ACPA+ (Burgers et al. 2017). Invece, per quanto riguarda le sintomatologie extra-articolari, è stata riscontrata un'incidenza più lieve nell'artrite sieronegativa (Turesson et al. 2007).

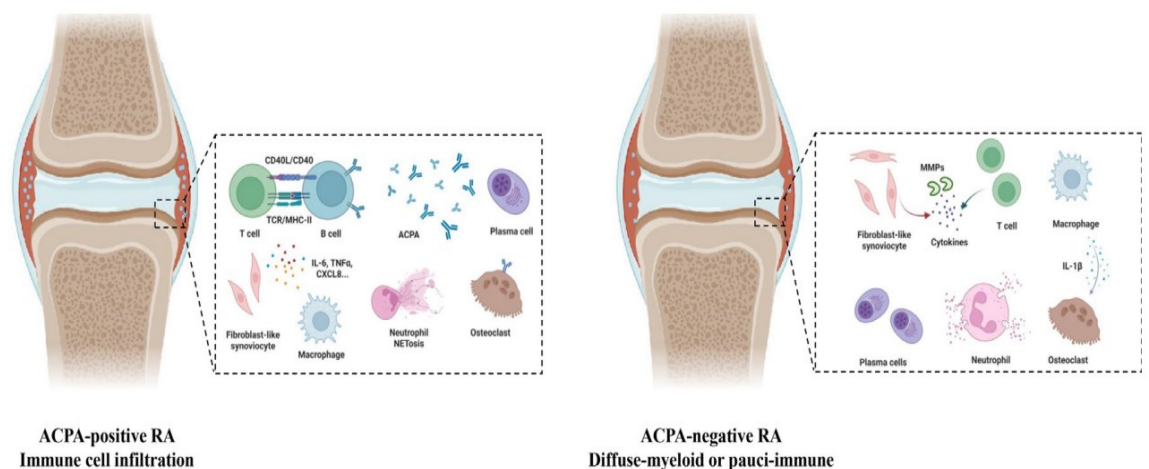


Fig. 4. Coinvolgimento delle cellule immunitarie nel tessuto sinoviale dell'AR ACPA-positivo e ACPA-negativo. Sia le cellule immunitarie innate che quelle adattative sono coinvolte nella patogenesi dell'AR nei tessuti sinoviali. Rispetto all'AR ACPA-positivo con

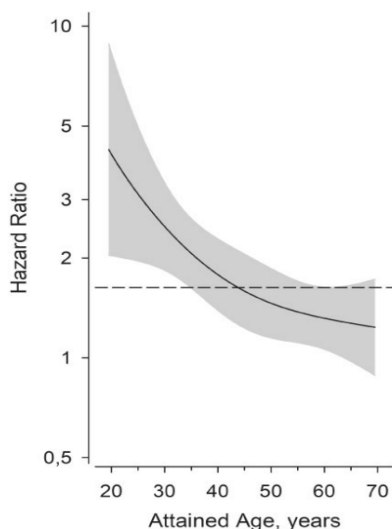
ricca infiltrazione di cellule immunitarie ed effetti citotossici mediati da ACPA, l'AR ACPA-negativo è caratterizzato da una minore infiltrazione linfocitaria ma da un aumento del profilo delle citochine proinfiammatorie (Li et al. 2022).

### 2.7.2 Incidenza ed evoluzione dell'artrite sieronegativa

In una pubblicazione del 2021, Paalanen et al. hanno indagato una vasta coorte a livello nazionale della Finlandia, in un periodo tra il 2000 e il 2014. I pazienti erano 18 163 (66,9% femmine) con diagnosi di AR sieropositiva e 9784 (68,6% femmine) con diagnosi di AR sieronegativa, tutti sotto terapia con DMARDs. 564 dei pazienti sieronegativi (61% femmine) hanno avuto una successiva diagnosi di spondiloartrite. Di questi, a circa il 48% veniva diagnosticata l'artrite psoriasica dopo circa 14 anni dalla diagnosi di artrite sieronegativa, al 43% spondiloartrite assiale, e all'8% malattia infiammatoria cronica intestinale.

L'incidenza cumulativa delle diagnosi di spondiloartrosi (SpA) aumentava con il passare del tempo: 3,8% dopo 5 anni, 6,2% dopo 10 anni e 8,8% dopo 15 anni. Questa incidenza era maggiore tra gli uomini rispetto alle donne. Inoltre, come viene evidenziato in figura 5, i fattori favorevoli dello sviluppo da artrite sieronegativa (AS) a SpA sono: sesso maschile ed insorgenza in giovane età.

La clinica di SpA è alquanto eterogenea e può includere: mal di schiena infiammatorio, oligoartrite prevalentemente degli arti inferiori, dattilite, entesite, e manifestazioni extra-articolari, come uveite, psoriasi e infiammazione intestinale



(Van Tubergen et al. 2012). Importante da dire è che i pazienti sieronegativi che ricevono un trattamento precoce con DMARD non sviluppano necessariamente manifestazioni extra-articolari. Pertanto, risulta difficile effettuare una corretta diagnosi, in particolare nei casi in cui la clinica è lieve. D'altro canto, seguendo i pazienti con artrite sieronegativa sistematicamente nel tempo, e vigilando l'evoluzione di segni e sintomi, i reumatologi saranno in grado di rilevare possibili insorgenze di SpA o altre malattie correlate.

Fig. 5. Età alla diagnosi di AS e il rischio di sviluppo della stessa in SpA, in relazione ad età e genere. L'area grigia rappresenta il 95% dell'intervallo di confidenza (Paalanen et al. 2021).

Dopo che la diagnosi di artrite sieronegativa è stata fatta, è possibile che i medici di norma si accontentino della diagnosi esistente e non vi sia alcun interesse ad

approfondire la clinica, poiché il trattamento farmacologico rimarrebbe (per ora) quasi sempre lo stesso. Anche per questo motivo il campo dell'artrite sieronegativa resta ancora da chiarire totalmente.

### **3. COMORBIDITÀ NELL'ARTRITE REUMATOIDE**

Molte delle evidenze relative alle comorbidity in corso di reumatismi infiammatori derivano da studi su pazienti con artrite reumatoide, spondiloartrite, artrite psoriasica e artrite sieronegativa (Cantini, 2008). Riprendendo il paragrafo 2.3, di seguito verranno approfondite le comorbidity più comuni riguardanti le forme di artrite infiammatoria (AI).

#### **3.1 AR e FATIGUE**

Ricerca e pratica clinica hanno stabilito che la fatigue è un sintomo comune che colpisce molte persone con AI (Dures et al. 2020). Può avere un impatto su tutti gli ambiti della vita quotidiana, comprese le relazioni, il lavoro, le attività sociali ed il benessere emotivo, ma può rappresentare anche il più grande ostacolo alla pratica di esercizio fisico. Le cause dell'affaticamento nell'AI rimangono poco chiare; c'è però un crescente consenso sulla multifattorialità individuale dell'eziologia (Dures et al. 2020).

Identificare la causa della fatigue del paziente è sicuramente il primo step per poter formulare delle strategie di gestione personalizzate e quindi efficaci. Sembrerebbe che in questi pazienti la fatica sia in parte una conseguenza dello status infiammatorio della patologia, ma che derivi soprattutto da altri fattori correlati come scarso sonno (Austad et al. 2017), dolore (Geenen et al. 2018) e depressione (Katz et al. 2016). Perciò, per contrastare la fatigue, l'approccio dovrebbe basarsi su una collaborazione continua tra operatori sanitari e pazienti stessi, con l'obiettivo di responsabilizzare i pazienti, in maniera tale da gestire e controllare al meglio la loro AI e i possibili sintomi fluttuanti, caratteristici di queste patologie.

Tra le strategie individuate per contrastare la fatigue si ha l'esercizio fisico e gli approcci cognitivo comportamentali. In relazione agli interventi psicosociali, ci sono prove che gli approcci cognitivo-comportamentali possono ridurre l'impatto dell'affaticamento sull'AR (Hewlett et al. 2019), mentre per l'attività fisica vi è una forte evidenza dei benefici acuti dell'esercizio aerobico a bassa (Miyamoto et al. 2019), moderata e alta intensità (Sveaas et al. 2019), e in quelli di forza (Xie et al. 2019); per gli effetti a lungo termine invece sono necessarie ulteriori ricerche.



### 3.2 AR, MALATTIE CARDIOVASCOLARI, INFEZIONI, NEOPLASIE, PATOLOGIE POLMONARI e DEPRESSIONE

Studi sulla popolazione hanno sottolineato che i pazienti con AR hanno un calo dell'aspettativa di vita da 8-12 anni in confronto a soggetti sani. Come mostrato nella tabella sottostante, le principali cause di morte includono in primis le malattie cardiovascolari, poi le infezioni e i tumori maligni (Walberg-Jonsson, 1997).

MALATTIE	% del totale
Infezioni	2%
Tumori Maligni	14%
Eventi cardiovascolari	53%
Altro (renali, gastrointestinali, ecc.)	31%

Tabella 1. Cause di mortalità in pazienti con patologie reumatiche (Walberg-Jonsson, 1997).

- I pazienti con AR hanno un rischio significativamente più elevato di sviluppare malattie cardiovascolari, la più comune è la cardiopatia ischemica. Inoltre, potrebbero presentare un'aterosclerosi accelerata (Cantini, 2008; Roman, 2006).
- A causa dell'alterata funzione del sistema immunitario e la riduzione della mobilità quotidiana, il rischio di infezioni è elevato. Le sedi più frequenti di infezione sono state riscontrate a livello osteo-articolare, cutaneo e respiratorio (Cantini, 2008).
- Purtroppo, una piccola percentuale di persone geneticamente predisposte affette da malattie reumatiche possono andare in contro al cancro, che può essere il risultato del danno dato delle terapie antireumatiche (Pundole et al. 2020).
- Il coinvolgimento polmonare può interessare fino al 60% dei pazienti durante il decorso della malattia (Wilsher et al. 2012), manifestandosi con noduli reumatoidi intralveolari.
- La depressione costituisce la comorbidità più frequente associata all'AR, con tassi di prevalenza che vanno dal 14% al 48% (Matcham et al. 2013). Un range così vasto può essere spiegato da diversi fattori, comprese le tipologie di depressione considerate, gli strumenti di misura (ad es. auto-questionari vs colloquio clinico), e la sovrapposizione dei sintomi tra AR e depressione stessa (Fakra et al. 2021). Nonostante la depressione sia una frequente comorbidità nell'AR, gli stati depressivi sono ripetutamente sotto-diagnosticati e quindi, spesso non vengono trattati adeguatamente. Le conseguenze sono drammatiche poiché lo stato depressivo ha un impatto enorme su quasi tutti gli esiti dell'artrite reumatoide,

inclusa l'attività della malattia, le complicanze correlate all'artrite, il livello di dolore, la qualità della vita e la mortalità (Ghio et al. 2015).

Di seguito verranno descritte le principali comorbidità indagate in maniera specifica nella parte sperimentale.

### **3.3 AR e SARCOPENIA**

La sarcopenia è una frequente comorbidità associata all'AR che si verifica nel 10,1-45,1% dei pazienti (An et al. 2020). In particolare, la cachessia reumatoide è una condizione più grave e si riferisce allo stato di esaurimento e perdita della composizione corporea complessiva, inclusi muscoli e grasso (Roubenoff et al. 1994). È anche una condizione comune nell'AR con una prevalenza del 15-32% (Santo et al. 2018). Molti studi hanno supportato l'idea che i pazienti con AR abbiano una massa muscolare scheletrica inferiore, con conseguente maggiore prevalenza di sarcopenia rispetto a soggetti senza AR (An et al. 2020). La sarcopenia nell'AR è clinicamente significativa, poiché è associata all'incidenza di bassa densità minerale ossea, cadute e fratture (Torii et al. 2019). Inoltre, i pazienti con AR sarcopenica hanno una disfunzione endoteliale e un rischio cardiometabolico più elevato (Ngeuleu et al. 2017).

Nella figura seguente possiamo apprezzare come l'esatto meccanismo dell'atrofia muscolare nell'AR non sia stato ancora chiarito in dettaglio, ma, probabilmente l'atrofia muscolare reumatica può essere causata dalla proteolisi indotta attraverso risposte cataboliche più che da una diminuzione delle risposte miogeniche.

### **3.4 AR e OSTEOPOROSI**

L'osteoporosi (OP) è una delle principali comorbidità dell'AR ed è causata da processi fisiopatologici complessi. In particolare, la fragilità ossea nell'AR deriva da un mix di infiammazione sistemica, autoanticorpi e citochine pro-infiammatorie che, collettivamente, hanno effetti deleteri sulle ossa (Adami et al. 2019). Anche i glucocorticoidi, utilizzati per il trattamento, svolgono un ruolo cruciale nello sviluppo dell'OP: se usati ad alti quantitativi possono favorire ulteriormente il processo osteoporotico (Amiche et al. 2018), se invece vengono usati a basse quantità nel lungo termine non si sono riscontrati effetti deleteri sull'osso (Da Silva et al. 2006). Le strategie di screening dell'OP sono cruciali per la prevenzione delle fratture nei pazienti affetti da artrite reumatoide (Baillet et al. 2016); tra questi troviamo come gold standard la densitometria assiale a raggi X (DXA), segue la valutazione clinica (Martineau et al. 2017).

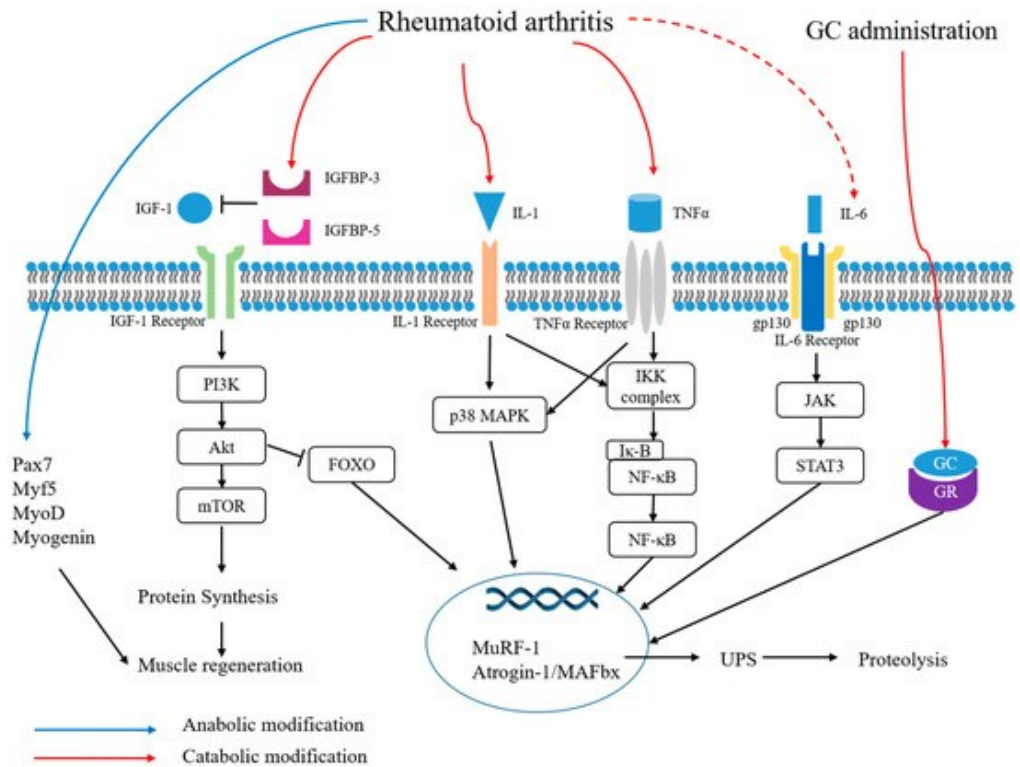


Fig. 6. Meccanismi di sarcopenia e modificazioni metaboliche nell'AR (An, 2020)

Le perdite ossee sistemiche e/o locali nell'artrite reumatoide iniziano già nelle prime fasi della malattia e, in parte, anche prima dell'insorgenza clinica della malattia (Adami et al. 2019). Proprio per questo le strategie di screening sono essenziali, e comprendono: DXA, valutazione del fattore di rischio di sviluppo dell'osteopenia e osteoporosi, e valutazione del rischio di fratture assiali tramite un algoritmo computerizzato (FRAX) (Kanis et al. 2008). Nella maggior parte dei pazienti affetti da AR conclamata e ben diagnosticata, dovrebbero essere misurati anche i livelli di idrossivitamina D (Lee et al. 2016) e la qualità dell'osso trabecolare attraverso il TBS (trabecular bone score) (Choi et al. 2017). Infine, è da prestare particolare attenzione ai pazienti ACPApositivi, che sono particolarmente suscettibili alla perdita ossea sistemica e locale (Stemmler et al. 2018).

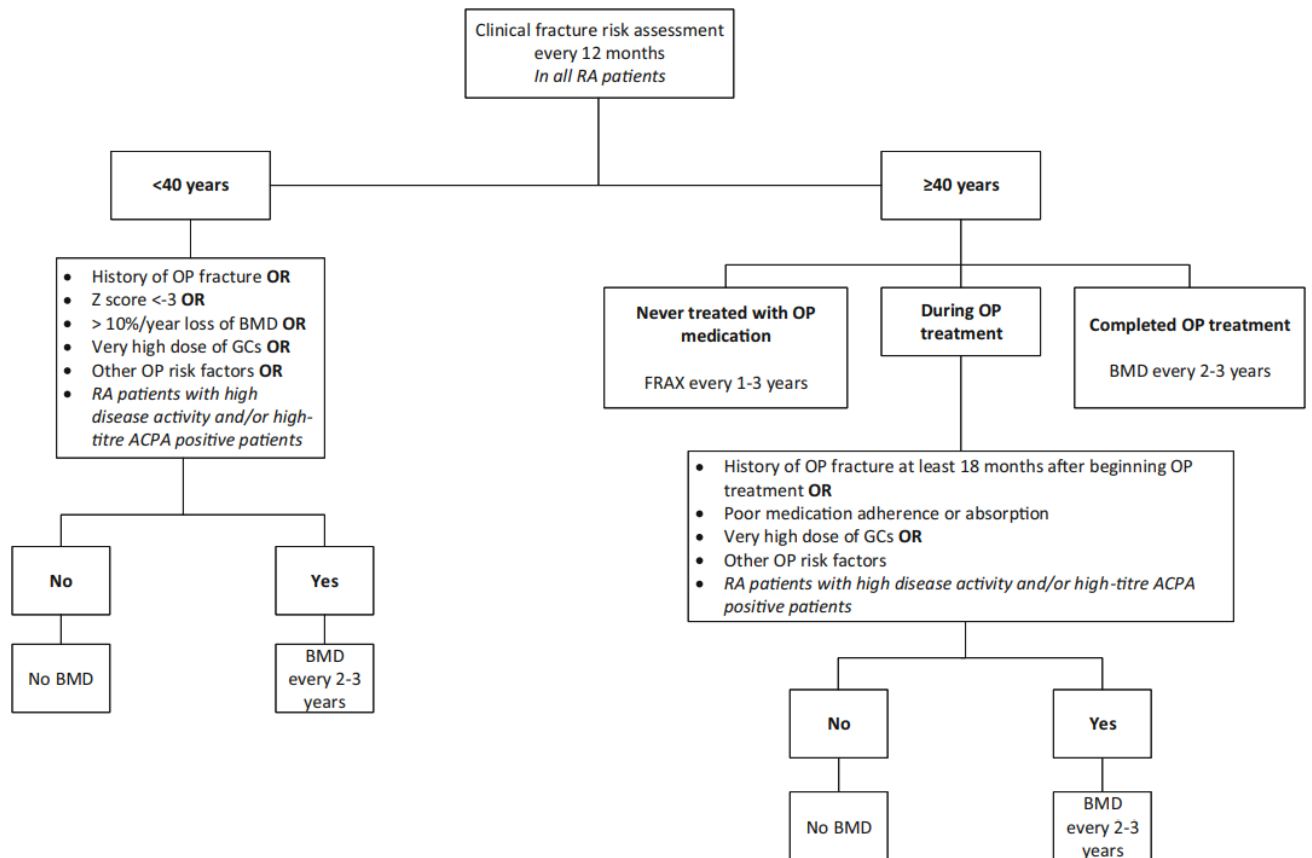


Fig. 8. Rivalutazione del rischio di frattura adattato a pazienti con AR (Buckley, 2017)

### 3.5 AR e KINESIOFOBIA

Le limitazioni indotte dall'artrite possono provocare uno stato di timore nel movimento e nelle azioni che compiono, definito kinesiophobia (Ozturk et al. 2021). La kinesiophobia è un tipo di comportamento definito come "paura dell'attività fisica e del movimento" causato dall'eccessiva sensibilità e sensazione fastidiosa dovuta a perpetue situazioni dolorose (Knapik et al, 2011). La paura associata al dolore è vista come il risultato di pensieri e interpretazioni negative provocate da stimoli sensoriali. Il dolore può causare problemi fisici, comportamentali (evitamento) e cognitivi (pensiero catastrofico) che aumentano ulteriormente la fobia nei pazienti (Edwards et al. 2011).

Il cosiddetto dolore catastrofico, presente in molti modelli bio-psicosociali, si presenta quando il soggetto percepisce un aumentato status dolorifico. Numerosi studi hanno suggerito che artrite, dolori articolari e le varie comorbidity nelle malattie reumatiche predispongono gli individui a sviluppare kinesiophobia (Ozturk, 2021). Evitando così l'attività fisica a causa del dolore, i pazienti possono incorrere

a perdita di forza muscolare, diminuzione della mobilità, cambiamenti psicologici, depressione e ansia (Verhoeven et al. 2016). Di conseguenza, la kinesiofobia nell'AR può portare a menomazioni come mobilità ridotta, deficit di forza muscolare e della capacità aerobica. Quindi, il persistere di questa situazione può causare un'inadeguata funzionalità fisica, disabilità, insoddisfazione nella vita quotidiana, isolamento sociale, depressione e, a lungo andare, una qualità della vita sempre più scarsa (Ozturk, 2021).

Nei soggetti in cui i movimenti sono alterati da kinesiofobia, il meccanismo infiammatorio che causa la sinovite è perpetuato da circuiti di feedback positivi e, a sua volta, promuove disordini sistemici che comportano un ulteriore aggravarsi dell'AR.

### **3.6 CARATTERISTICHE CLINICHE COMPARTIMENTALI DI ARTICOLAZIONI, TENDINI E LEGAMENTI**

Il quadro clinico è dominato principalmente dalle manifestazioni a carico dell'apparato locomotore. La sintomatologia è graduale e progressiva, ma vi sono casi di acutizzazioni subdole ed insidiose. Le articolazioni risultano dolenti, tumefatte, calde e dolorose al movimento. Di seguito entreremo nel dettaglio per esaminare le principali articolazioni colpite da AR.

- **MANO.** L'interessamento della mano è il tipico segno precoce dell'AR. La sinovite coinvolge le articolazioni metacarpo-falangee, interfalangee prossimali e del polso, e provoca gonfiore caratteristico con difficoltà nel movimento e nessuna evidenza radiologica di danno osseo. Invece, nella malattia tardiva possono evidenziarsi diverse deformità. Termini come “mano a collo di cigno” o “mano a colpo di vento” sono comunemente usati per descrivere i danni associati a deformità e dislocazione delle articolazioni e dei tendini delle dita. (Grassi et al. 1998).



*Fig. 9. Mano con deformità a colpo di vento e a collo di cigno (AR avanzata).*

- **PIEDE.** La sinovite delle articolazioni metatarso-falangee è un segno precoce di AR e una delle prime aree articolari con alterazioni radiografiche, cioè con erosioni e decalcificazione dell'osso. Il coinvolgimento dell'articolazione metatarso-falangea è doloroso e invalidante. Nella malattia tardiva le deformità più frequenti si caratterizzano in valgismo metatarsale e piede piatto. (Grassi et al. 1998).
- **GINOCCHIO.** Il ginocchio è una sede comune per l'AR (70-80% dei pazienti). Sebbene non sia un bersaglio precoce della malattia, il ginocchio può essere coinvolto in modo significativo nelle fasi successive. Le tipiche manifestazioni funzionali di tale sinovite si evidenziano in atrofia muscolare, contratture dei flessori, grandi cisti di Baker, instabilità in valgo e, nei casi peggiori, incapacità di camminare. Le erosioni sono le manifestazioni relativamente più tardive. (Maderbacher et al. 2018)
- **ANCA.** Il coinvolgimento precoce dell'articolazione dell'anca è raro, ma può dare grave disabilità nel 50% dei pazienti con AR conclamata. Le caratteristiche radiologiche comprendono osteopenia periarticolare e restringimento concentrico della cartilagine articolare. Per di più, la sinovite può causare protrusioni acetabolari. Inoltre, il dolore all'anca nei pazienti affetti da AR può essere dovuto a un coinvolgimento delle borse (trocanteriche, iliache o ischiatiche). La sinovite avanzata dell'anca causa una grave disabilità perché il paziente non può camminare e svolgere tutte le attività quotidiane basate sulla rotazione e l'abduzione dell'anca. (Lau et al. 1996)
- **SPALLA.** La spalla è spesso coinvolta sia nella malattia precoce che in quella tardiva. Il coinvolgimento della spalla può intaccare le articolazioni glenomerale, le varie borse, il tendine del bicipite e l'articolazione acromion-claveare. Il danno alla cuffia dei rotatori è presente nel 50% dei pazienti. (Chen et al. 2003)
- **GOMITO.** Il coinvolgimento clinico di solito non è grave nella AR precoce. La perdita della completa estensione è uno dei primi segni di coinvolgimento del gomito, mentre la perdita della supinazione indica un danno alla testa radiale. (Grassi et al. 1998)
- **COLONNA VERTEBRALE.** La dislocazione della regione cervicale della colonna vertebrale è una complicanza rara, presente nei pazienti con AR di lunga durata e che non sono stati trattati. La sublussazione dell'articolazione

atlanto-epistrofea è una complicanza grave che può causare compressione del midollo spinale. Le caratteristiche cliniche della dislocazione del rachide cervicale possono essere piuttosto variabili e comprendono parestesia, debolezza, intorpidimento, compromissione sensoriale, paralisi spastica, paraplegia, tetraplegia, sincope, incontinenza degli sfinteri e morte improvvisa. Il coinvolgimento della colonna dorso-lombare è ancor' più rara. (Shlobin et al. 2021)

- **ARTICOLAZIONI TEMPORO-MANDIBOLARI (T-M).** Le articolazioni t-m sono frequentemente colpite nella AR. La clinica si caratterizza in: apertura dolorosa della bocca, dolore all'orecchio, al viso o alle tempie e scricchiolii. (Savtekin et al. 2018)
- **TENDINI.** La tenosinovite delle guaine dei tendini flessori ed estensori delle dita è uno dei primi segni di AR. Di solito si sviluppa in modo insidioso (settimane o mesi), progressivo (anni), o occasionalmente (acuto con rapida insorgenza di gonfiore e compromissione del movimento clinicamente rilevante, ad esempio della flessione delle dita e del polso). Neuropatie da intrappolamento, come sindromi del tunnel carpale e tarsale, possono complicare la tenosinovite. La grave conseguenza è che con il progredire della malattia, il tendine può rompersi. L'indebolimento e la rottura del tendine contribuiscono allo sviluppo di instabilità, dislocazione e deformità articolare. La rottura spontanea dei tendini estensori delle dita è la complicanza più frequente. (Janta et al. 2016)
- **BORSE.** La borsite può essere una causa importante di dolore e ridotta funzionalità, poiché le borse infiammate e ingrossate possono sviluppare comunicazioni anomale con le articolazioni adiacenti. (Janta et al. 2016)

Le limitazioni articolari possono avere un forte impatto nella qualità della vita, poichè anche le più banali attività giornaliere richiedono un minimo di mobilità articolare (Tabella 2).

Attività	Articolazione	ROM minimo
Mettersi un maglioncino	Spalla	90° elevazione (compresa flex e abd) 45° extrarotazione
Allacciarsi vestiti sulla schiena	Spalla	45° abduzione 70° intrarotazione 10° estensione
Camminare (5km/h)	Anca, ginocchio, caviglia	30° flex, 10° ext anca 90° flex ginocchio 10° dorsiflex caviglia
Salire le scale	Anca, ginocchio, caviglia	70° flex anca 90 flex ginocchio 10° dorsiflex caviglia
Sedersi sul water	Anca, ginocchio, caviglia	110° flex anca 115° flex ginocchio 10° dorsiflex caviglia
Salire/scendere da terra	Anca, ginocchio, caviglia	120 flex anca 135° flex ginocchio 10° dorsiflex caviglia

*Tab. 2. ROM di movimento nelle azioni quotidiane (cit libro prof)*



## **4. ARTRITE REUMATOIDE ED ESERCIZIO FISICO**

Come ampiamente dimostrato in letteratura, la sintomatologia dolorifica dell'AR migliora con il movimento e peggiora a riposo (Hwang et al. 2021), questo implica che i soggetti presenteranno un aumentato dolore e una spiccata rigidità mattutina, che in media persistono per circa 90 minuti post-risveglio (Mok et al. 2016).

Dal punto di vista molecolare, l'attività fisica attua importanti adattamenti nei soggetti con AR. In una review del 2018, Metsios e Kitas hanno esposto i principali effetti fisiologici sistemici che l'esercizio provoca in questi pazienti (Figura 10):

- l'espressione di IGF indotta dall'esercizio di forza aumenta la massa muscolare attraverso la via mTOR, inibendo così il deperimento muscolare e la cosiddetta cachessia reumatoide.
- l'esercizio favorisce l'interazione tra il fattore nucleare di attivazione dei linfociti T e il glicogeno-p38 mitogeno, i quali attivano la protein-chinasi che regola l'espressione di IL-6 intramuscolare, questa innesca la glicogenolisi e la lipolisi epatica, processi che coincidono con la progressiva inibizione delle citochine infiammatorie (TNF $\alpha$  e IL-1) e con la stimolazione delle citochine antinfiammatorie (recettore antagonista dell'IL1, IL-10, recettore solubile del TNF).
- l'esercizio fisico migliora anche il profilo cardiovascolare attraverso l'aumento dell'espressione a lungo termine di GLUT4 (riduzione dell'insulino-resistenza), NO (miglioramento della funzione vascolare), HDL e riduzione delle LDL ossidate (miglioramento del profilo lipidico).
- I miglioramenti della VO<sub>2</sub>max, conseguenti all'aumento dell'esercizio fisico, comportano una significativa riduzione della fatigue.

### **4.1 PROGRESSIONE E PRINCIPALI EFFETTI FUNZIONALI DELL'ESERCIZIO ECCENTRICO NEI PAZIENTI CON AR**

Prima di esporre le tipologie d'esercizio, è opportuno avere ben chiari gli effetti che comporta l'esercizio fisico progressivo nei pazienti con AR. Se ci dovessimo trovare di fronte ad un paziente nelle prime fasi della malattia, l'attività fisica lo aiuterebbe a rallentare le potenziali disabilità a lungo termine e le complicanze indotte da eventuali comorbidità associate. Mentre, per un paziente con uno stadio avanzato di artrite, l'attività fisica svolgerebbe il ruolo di mantenimento delle capacità residue (Hernández et al. 2017).

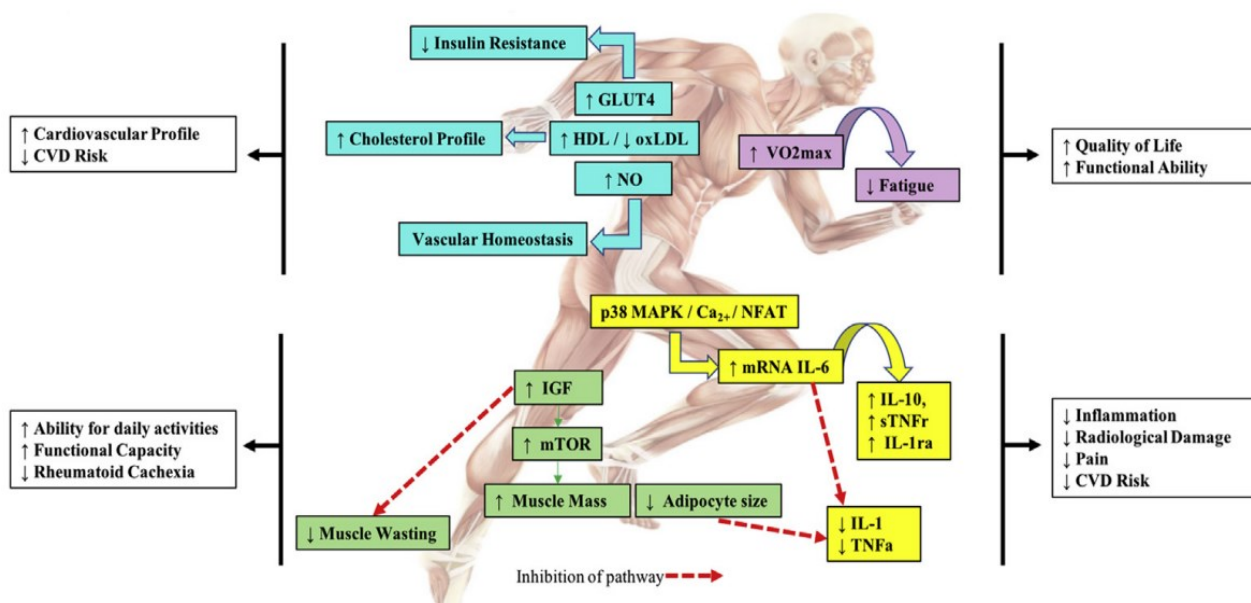


Fig. 10. Meccanismi fisiologici degli effetti benefici dell'attività fisica sulle manifestazioni sistemiche correlate all'AR (Metsios, 2018).

Nello specifico, gli esercizi aerobici aiutano a contrastare molte comorbidità in questi pazienti, così come gli esercizi di forza (Lange et al. 2019). Questi ultimi, se fatti in forma isometrica riescono a migliorare l'astenia, e sono molto utili qualora ci fosse dolore in una determinata articolazione o in situazioni in cui è controindicato il movimento della stessa, per ridurre al minimo le forze di carico durante la contrazione muscolare (Lim et al. 2018); invece, quando il paziente non presenta eccessivo dolore o acutizzazioni si possono effettuare esercizi contro resistenza in maniera dinamica, i quali incrementeranno i livelli di forza (Lum et al. 2019). In particolare, Lemmy et al (2009) hanno indagato gli effetti dell'esercizio di forza ad alta intensità in questi pazienti. Per ridurre il dolore muscolare durante l'attività è stata fatta eseguire una singola serie per ogni esercizio nella prima settimana, 2 serie nella seconda, fino ad arrivare a 3 serie a partire dalla terza settimana. Le ripetizioni erano 15 nelle prime 4 col 60% di 1 ripetizione massimale (RM), 12 nella quinta e sesta settimana al 70% di 1RM, 8 dalla settima alla ventiquattresima settimana all'80% di 1RM. Per garantire il mantenimento delle intensità relative, gli 1RM sono stati rivalutati ogni 4 settimane. I risultati di questo studio hanno dimostrato che nonostante un'alta intensità e un alto volume, il programma di progressive resistance training non ha esacerbato i sintomi della malattia o aggravato l'infiammazione sistemica, e i cambiamenti della composizione corporea corrispondono a quelli osservati tipicamente nei soggetti sani di simile età (gruppo di controllo) dopo lo stesso allenamento.

Gli esercizi di equilibrio statico e dinamico vengono spesso inseriti durante il riscaldamento, sono funzionali e preparatori all'esercizio di forza, poiché migliorano la propriocezione corporea in toto (Silva et al. 2010). Anche la ginnastica respiratoria è di essenziale importanza perché educa i soggetti ad una corretta esecuzione e ritmica degli esercizi (Illi et al. 2012), inoltre possono essere molto d'aiuto a rilassare i soggetti nella fase di defaticamento (Aida et al. 2002). Quindi, per riassumere, la progressione degli esercizi adattata a questo target di pazienti reumatologici potrebbe essere (Kucharski et al. 2019):

- Esercizi di mobilità: mantenere un medio discomfort, aumentando prima il ROM, poi il volume, infine l'intensità
- Esercizi aerobici: dal 40% al 70% della frequenza cardiaca di riserva, con un'iniziale incremento della frequenza, poi della durata, infine dell'intensità
- Esercizi contro resistenza: dal 30% al 60-80% di 1RM, con aumento prima di volume e poi di intensità come visto in precedenza.

#### **4.2 ESERCIZI SPECIFICI PER LA MANO NELL'AR**

Come ampiamente visto in precedenza, l'esercizio ha un impatto positivo sul processo della malattia e può essere vantaggioso anche per le piccole articolazioni delle mani e dei piedi (de Jong et al. 2004). Inoltre, si è riscontrato che un programma di esercizi intensivo porta benefici alle mani (Rooningen et al. 2008).

La debolezza associata all'artrite reumatoide è ben documentata in letteratura, con segnalazioni di pazienti che in media hanno una riduzione del 40% della potenza rispetto a coetanei sani, e un grande decremento della forza di prensione "a pinza" (Hammond et al. 2004). Si ritiene che i meccanismi alla base di ciò siano dovuti in parte alla già citata cachessia reumatoide e all'atrofia muscolare provocata da disuso (Plasqui et al. 2008) e alla kinesiofobia.

I deficit articolari di gomito e spalla nelle persone con AR rendono difficile il posizionamento della mano nello spazio, inoltre, le guaine tendinee dei pazienti sono soggette ad aderenze. Per la mano sono stati sviluppati esercizi specifici che agevolano lo scorrimento dei tendini, costituiti da movimenti combinati delle dita per mantenere la piena mobilità di flessori ed estensori (Webb  et al. 1987), cos  da ridurre al minimo le aderenze. In particolare, si   sviluppato un programma di allenamento per la mano indirizzato ai pazienti con AR, detto protocollo SARAH, ossia "Strengthening and stretching for rheumatoid arthritis of the hand" (Heine et

al. 2012). Prevede la combinazione dei seguenti esercizi da eseguirsi una volta al giorno, 1 serie per 5-10 ripetizioni in base al tempo di esecuzione del movimento: flessione metacarpale, abduzione e adduzione delle dita, circonduzioni del polso, flessione a pugno delle dita, estensioni del polso in eccentrica con elastico, presa a pinza, impugnature di tubi con diametro diverso, esercizi di mobilità di spalla e gomito, radial walking. Questi esercizi sono stati selezionati da fisioterapisti e terapisti occupazionali britannici, specializzati in reumatologia e riabilitazione della mano, poiché si sono dimostrati i più efficaci dal punto di vista funzionale, migliorando significativamente la qualità del movimento nei gesti quotidiani in cui si adoperano le mani (Heine, 2012).

### **4.3 HOME BASED RESISTANCE TRAINING**

Quando il paziente è particolarmente debilitato o non gli è possibile seguire l'allenamento in palestra, è possibile proporre un programma di esercizi a domicilio. Questa alternativa può dare benefici a lungo termine perché consente ai partecipanti di fare esercizio durante la loro vita quotidiana, senza sottoporli sin da subito ad eventuali barriere o disagi sociali derivanti dalla loro condizione patologica (Nixon et al. 2021).

Esercizi di rinforzo muscolare a domicilio, se svolti con regolarità, possono rallentare il declino della forza muscolare correlato all'aumento dell'età (Zhang et al. 2022) ed in altre popolazioni fragili (Gibbs et al. 2020). Inoltre, se adeguatamente istruiti, è possibile che i pazienti migliorino sia l'equilibrio dinamico (Time up and go test) che statico (Borg Balance Scale).

A livello psicologico, l'autostima, la self-confidence e la conoscenza della patologia sono fattori essenziali per la partecipazione all'esercizio in queste popolazioni, che consentiranno di sviluppare in seguito una corretta motivazione intrinseca e quindi di mantenere un'aderenza continuativa agli allenamenti (Gibbs, 2020).

L'evidenza suggerisce che l'aderenza è fondamentale per il successo degli interventi di esercizio fisico. Oltre a una maggiore supervisione, è fondamentale inserire piccoli cambiamenti di condotta e un atteggiamento propositivo durante la supervisione, in maniera tale che il paziente affronti gli allenamenti home based con lo stesso mindset, migliorando di conseguenza anche l'autoefficacia durante l'attività fisica svolta in autonomia (Gibbs, 2020).

Ulteriori punti di forza degli allenamenti home based in questo target di popolazione sono lo scarso bisogno di materiale (perlopiù esercizi svolti a corpo libero, con elastici o con piccoli attrezzi), e non sono stati riscontrati effetti avversi poiché i soggetti venivano prima ben educati al movimento da eseguire (Zhang et al. 2022).

#### **4.4 RESISTANCE TRAINING: I VANTAGGI DELL'ESERCIZIO ECCENTRICO**

La contrazione eccentrica avviene nel momento in cui il muscolo si allunga sviluppando tensione, contrastando un carico esterno.

Ciò che differenzia principalmente i carichi eccentrici (ECC) da quelli concentrici (CON) sono i meccanismi di rimodellamento strutturale. Dal punto di vista architettonico, è stato riscontrato che i carichi solo ECC aumentano la lunghezza del fascicolo (Lf) grazie all'addizione di sarcomeri in serie (5%ECC; 2%CON), mentre nei carichi solo CON vi è un aumento dell'angolo di pennazione (PA) del muscolo (7%CON; 3%ECC) dovuto all'aumento del numero dei sarcomeri in parallelo (Franchi et al. 2014). È importante sottolineare il fatto che i cambiamenti architettonici muscolari avvengono in entrambi gli stimoli che essi siano ECC o CON, ma i meccanismi di rimodellamento strutturale sono contrazione-specifici. Ulteriore nota riguardante l'aggiunta dei sarcomeri in serie è che sembra essere direttamente correlata alla massima velocità di accorciamento delle fibre muscolari. Ciò può avere una profonda influenza per quanto riguarda la performance muscolare.

In una review del 2019, Hody et al., hanno indagato gli effetti dell'esercizio eccentrico, analizzandone nel dettaglio caratteristiche, rischi e benefici. Per quanto riguarda le caratteristiche, è emerso quanto segue:

- forze muscolari elevate determinate da un elevato sovraccarico o da un aumentato tempo sotto tensione;
- risposte molecolari specifiche: incrementata attività delle cellule satelliti, maggiori segnali anabolici;
- riduzione della richiesta metabolica, attraverso una bassa sensazione di fatica rispetto ad altri esercizi e una bassa richiesta cardiorespiratoria;

- strategie neurali specifiche: riduzione dell'attività del sistema nervoso centrale durante l'esecuzione, riduzione delle unità motorie reclutate rispetto alla fase concentrica con un carico costante, miglior eccitabilità corticale.

I principali benefici dell'esercizio eccentrico si suddividono principalmente in tre tipologie:

- Funzione muscolare:
  - Rapidi guadagni in forza e massa muscolare
  - Miglioramento nella performance sportiva (velocità, salto, cambio direzionale)
  - Migliori effetti a lungo termine
  - Cambiamenti nella curva lunghezza-tensione muscolare, incremento dei livelli di forza a lunghezze maggiori di quella ottimale
  - Incremento di mobilità e quindi di indipendenza
  - Previene e contrasta la sarcopenia
  - Diminuisce il rischio di cadute
- Migliori adattamenti neurali
- Parametri legati alla salute, che contrastano le comorbidità:
  - Aumento della massa magra
  - Riduzione della massa grassa
  - Aumento del dispendio energetico a riposo
  - Aumento dell'ossidazione lipidica
  - Miglioramento del profilo lipidico
  - Aumento della sensibilità insulinica

Inoltre, le principali limitazioni date dall'ECC training riguardano:

- Danno muscolare indotto da esercizio (barriera a breve termine):
  - Danno ultrastrutturale
  - Alterata permeabilità del sarcolemma
  - Danno della matrice extracellulare
- Indolenzimento muscolare ad insorgenza ritardata (DOMS) dopo 24-72 ore:
  - Iperalgesia meccanica
  - Dolore, stiffness, possibile gonfiore
- Alterazione della funzione muscolare (nel breve termine):
  - Diminuzione della capacità di generare forza
  - Diminuzione del ROM

- Compromissione della propriocezione
- Modifiche della biomeccanica del movimento (camminata, corsa, azioni sportive)
- Diminuzione della performance atletica
- Se non dosato adeguatamente potrebbe aumentare il rischio di infortuni in muscoli, tendini e articolazioni
- Rabbdomiolisi da sforzo

Per concludere, la letteratura evidenzia una grande variabilità nell'utilizzo di questa tipologia di esercizio in base al tipo di popolazione, adattandolo quindi in termini di volume, intensità, durata, e frequenza. I target spaziano dalla prevenzione negli sport agonistici (Isner-Horobeti et al. 2013) alla riabilitazione nelle patologie muscolo scheletriche, in particolare tendinee (Kjaer et al. 2014), fino ai vari protocolli per contrastare la sarcopenia (Roig et al. 2010). Inoltre, stanno emergendo sempre più evidenze nel ruolo dell'ECC RET nel contrastare varie patologie croniche, grazie ai vantaggi precedentemente evidenziati, come la malattia di Parkinson (Hyldahl and Hubal, 2014), e risulta anche un'attività ben sostenuta in pazienti con disturbi cardiaci e patologie polmonari ed altri disordini metabolici (Roig et al. 2008).

#### **4.5 ESERCIZIO ECCENTICO E SUOI MIGLIORAMENTI NELLA MOBILITA' ARTICOLARE NEGLI ADULTI**

In riabilitazione, il termine contrattura indica la perdita indesiderata del raggio di movimento articolare passivo ed è una compromissione motoria frequente in molte condizioni ortopediche e neurologiche (Diong et al. 2012; Kwah et al. 2012a). Perciò, il miglioramento della flessibilità articolare, prevenendo o trattando la contrattura, è una priorità fondamentale nel recupero della funzionalità fisica. Lo stretching viene spesso utilizzato per migliorare la flessibilità articolare nelle persone sane e nei pazienti neurologici, ma la sua efficacia non è ancora completamente chiara. Revisioni sistematiche su persone sane mostrano che lo stretching statico produce miglioramenti significativi in acuto, aumentando il ROM nella flessione dell'anca, nell'estensione del ginocchio (Medeiros et al. 2016) e nella dorsiflessione della caviglia (Young et al. 2013). Tuttavia, questi incrementi non si traducono in un miglioramento della performance sportiva, d'altro canto, non sembra essere uno strumento dannoso per quanto riguarda lesioni da sovra uso

(Behm et al. 2016). Inoltre, nei neurologici lo stretching non aiuta sempre a prevenire o curare la contrattura (Harvey et al. 2017). Gli effetti a lungo termine dello stretching sulla flessibilità in condizioni neurologiche non sono ancora noti. Ultimamente stanno emergendo numerose prove che dimostrano l'efficacia dell'esercizio eccentrico nel migliorare la flessibilità articolare, utilizzandolo quindi come alternativa più efficace rispetto stretching. È stato riscontrato attraverso 6 randomized control trials che l'ECC training migliora la flessibilità dell'anca, del ginocchio e della caviglia, misurando l'incremento nel ROM o nella lunghezza del fascicolo muscolare come outcomes (O'Sullivan et al., 2012). Questi ultimi sono strettamente in relazione tra loro, poiché i cambiamenti nel ROM sono associati, almeno in parte, alle variazioni della Lf muscolare. Tuttavia, pazienti con ictus e sclerosi multipla che presentano una contrattura alla flessione plantare di caviglia avevano un gastrocnemio mediale più rigido nonostante Lf e unità muscolo-tendinee fossero normali rispetto ad un soggetto sano (Hoang et al., 2021). Pertanto, i cambiamenti nell'architettura muscolare potrebbero contribuire a menomazioni a livello articolare.

Più recentemente, in una meta-analisi è stato riscontrato che l'ECC training aumentava la Lf media del bicipite femorale negli adulti con forte valenza statistica (G'érard et al., 2020). Questa scoperta suggerisce che l'ECC training può aumentare la flessibilità dell'anca e del ginocchio in misura simile.

In un'interessante meta-analisi del 2022, Diong et al. hanno evidenziato come l'esercizio eccentrico migliori di media la flessibilità articolare (misurata come ROM o Lf) negli adulti ( $p < 0.05$ ), con effetto maggiore negli arti inferiori rispetto a quelli superiori.

Fisiologicamente, l'esercizio eccentrico può migliorare la flessibilità articolare in articolazioni sane o biomeccanicamente compromesse attraverso una o più vie: ad esempio modificando la meccanica passiva di muscoli e tendini, riducendo l'attività muscolare indesiderata che determina contrattura o il dolore (Diong, 2022). Comunque, i meccanismi attraverso i quali l'ECC training migliora la flessibilità articolare richiedono ulteriori indagini.



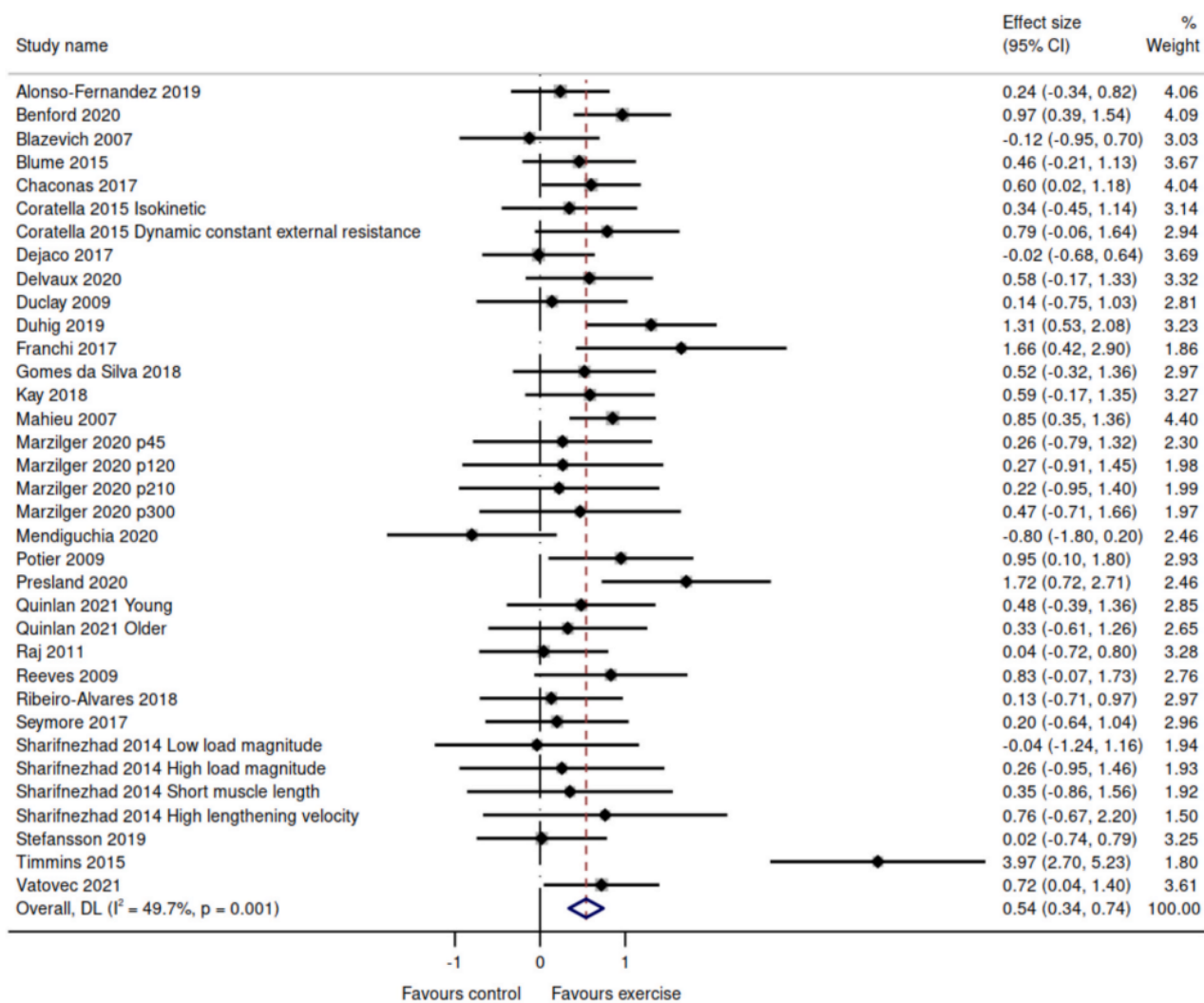


Fig. 11. Forest plot degli effetti dell'esercizio eccentrico nella mobilità articolare (Diong, 2022)

Questi risultati implicano che l'esercizio eccentrico può essere utilizzato per aumentare e mantenere la flessibilità articolare negli adulti (Diong, 2022). La flessibilità articolare ottimale può essere di vitale importanza negli sport, per ottimizzare le prestazioni atletiche e potenzialmente per prevenire lesioni, soprattutto in quelli che includono movimenti ad alta velocità e forza vicino alla fine del ROM (ad es. rugby, calcio, sprint) e sport che comportano movimenti attraverso ROM maggiori (ad es. nuoto, arti marziali, ginnastica). In più, questi risultati suggeriscono anche che l'esercizio eccentrico potrebbe essere implementato per aumentare e mantenere la flessibilità articolare nelle persone con una perdita patologica del ROM passivo, ad esempio provocato da una lesione della cuffia dei rotatori (Chaconas et al., 2017). Mentre, l'effetto dell'ECC training sulla mobilità articolare della colonna resta ancora da indagare nel dettaglio.

Come visto in precedenza, la contrattura è caratteristica di molte condizioni ortopediche e neurologiche provocando una riduzione del ROM in varie articolazioni come accade negli anziani allettati, nei bambini affetti da emofilia, ictus, lesione del midollo spinale e sclerosi multipla (Diong et al., 2012; Fergusson et al., 2007; Kwah et al., 2012). In queste patologie lo stretching e l'allenamento posturale non hanno mostrato forti miglioramenti significativi nel miglioramento del deficit muscolo-scheletrico (Harvey et al., 2017). Ultimamente, stanno emergendo prove, da piccoli casi studio, che l'esercizio eccentrico può migliorare il ROM passivo nelle persone con sclerosi multipla (Manca et al., 2020). La ricerca in quest'ambito sembra essere appena agli albori, perciò occorrono studi più rigorosi e specifici, individualizzati per ogni patologia e per ogni comorbidità associata, poiché, i meccanismi e gli adattamenti fisiologici (popolazione generale) sono diversi da quelli fisiopatologici (popolazione speciale).

Lo scopo di questa tesi sarà di aggiungere un tassello in più in questo campo, dando forza all'idea di adattare l'esercizio fisico alla specifica patologia e ancor più al singolo paziente, in questo caso, quello reumatologico.

## **5. INDAGINE SPERIMENTALE**

### **5.1 OBIETTIVO**

Questa tesi ha lo scopo di indagare gli effetti dell'esercizio eccentrico nei pazienti affetti da artrite reumatoide (sieropositiva e sieronegativa). In particolare, mira a fare chiarezza sulle variazioni di mobilità articolare, forza, equilibrio, e composizione corporea di questi soggetti, in seguito a tre mesi di esercizio di forza eccentrica.

L'obiettivo principale dello studio è capire se in questi pazienti l'esercizio eccentrico migliora la mobilità nonostante siano presenti limitazioni articolari più importanti rispetto a soggetti sani (Diong et al. 2022). Essendo noto che le limitazioni articolari influenzano negativamente la qualità di vita, questa indagine ha lo scopo di evidenziare come la tipologia di allenamento eccentrico vada ad incidere sulla qualità di vita di questi pazienti.

### **5.2 DISEGNO DI STUDIO**

Questo è uno studio di fattibilità, poiché, in letteratura, non esistono ad oggi studi che vadano ad indagare gli effetti dell'esercizio eccentrico in questa particolare popolazione. Un totale di 9 adulti affetti da AR si sono offerti volontari per questo studio (3 maschi; 6 femmine, per ulteriori dettagli vedi tabella 3): 4 sono stati allenati da ottobre a dicembre 2022, i restanti 5 da marzo ad aprile 2023.

Per quanto riguarda i criteri di inclusione, i soggetti dovevano avere diagnosi di artrite reumatoide sieropositiva (4/9) o sieronegativa (5/9) e avere più di 40 anni. I partecipanti si sono sottoposti a 12 settimane di allenamento supervisionato con una frequenza bisettimanale, mantenendo almeno 48h tra una seduta e l'altra, così come consigliano le linee guida dell'ACSM.

I soggetti hanno effettuato i test di screening prima e dopo le 12 settimane d'allenamento, facendo nell'ordine: analisi della composizione corporea (DXA e BIA), test di ROM articolare attivo (GYKO), equilibrio statico (pedana stabilometrica), handgrip e infine Test di massima contrazione isometrica volontaria del quadricipite (MVC). Inoltre, il primo e l'ultimo giorno d'allenamento hanno eseguito i due test funzionali: Time Up and Go Test per l'equilibrio dinamico e l'agilità, e 30'' Chair Stand Test per la forza resistente degli arti inferiori.

<b>9 soggetti (3M; 6F)</b>	<b>Media <math>\pm</math> DS (min-max)</b>	
Età (anni)	61 $\pm$ 14	(40-80)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25 $\pm$ 3	(19-29)
Fat Mass (%)	35 $\pm$ 7	(29-46)
Anni dalla diagnosi	12 $\pm$ 11	(1-35)

*Tabella 3. Descrizione preliminare dei soggetti partecipanti allo studio.*

La seduta d'allenamento consisteva in un total body, con esercizi base multiarticolari e monoarticolari a corpo libero o con l'ausilio di manubri, bilancieri, elastici per la progressione d'intensità (scheda di allenamento dettagliata in appendice 1). Per enfatizzare la fase eccentrica dell'esercizio è stato aumentato il time under tension (TUT) che durava in media 4" per ogni ripetizione, in base all'ampiezza del ROM, mentre la fase concentrica è stata eseguita a velocità normale. I secondi della fase eccentrica erano cadenzati ad alta voce, così da far eseguire a tutti l'esercizio in maniera simultanea. Se un soggetto presentava dolore articolare, l'esercizio veniva adattato, inizialmente abbassando il carico, se il dolore persisteva il ROM veniva ridotto. In condizioni fortemente infiammatorie si evitava di far eseguire esercizi per quel determinato distretto.

### **5.3 DESCRIZIONE DEI TEST**

#### *5.3.1 Analisi della composizione corporea - DXA e BIA*

Il soggetto veniva disteso nel lettino della DXA (Hologic), passati due minuti (per una ristabilizzazione dei liquidi corporei) veniva effettuata la BIA (Akern), dopodiché la DXA. Da questi si sono ricavati dati relativi alla massa magra e grassa dei partecipanti (DXA) e della quantità di acqua corporea (BIA).

#### *5.3.2 Test di mobilità attiva – GYKO*

I soggetti hanno eseguito il movimento in un ROM non dolorante o fino alla limitazione articolare, fisiologica o patologica. L'angolo di movimento è stato rilevato in gradi sessagesimali (°) attraverso la strumentazione GYKO (Microgate), misuratore inerziale per l'analisi del movimento di qualsiasi segmento corporeo. Il soggetto eseguiva tre prove per ogni movimento, e qualora il movimento venisse valutato invalido a causa di eccessivi compensi, veniva fatto eseguire nuovamente.

- SPALLA (GYKO a metà braccio):
  - Flessione: soggetto in ortostasi, di spalle a muro, possibilmente con occipite, rachide toracico e sacro/grande gluteo a contatto con il muro. Omero neutro
  - Estensione: soggetto in ortostasi solo spalla che deve eseguire l'estensione

è in appoggio al muro (angolo), in maniera tale da evitare compensi col busto che va a flettersi. Omero neutro

- Abduzione: soggetto in ortostasi, spalla appoggiata a muro lateralmente, mantenere il busto eretto, evitando compensi, attenzione al collo. Omero neutro.
- ANCA (GYKO a metà coscia):
  - Flessione: soggetto in ortostasi, appoggio avambraccio a muro (lateralmente) sollevare il ginocchio della gamba esterna, flettendo l'anca il più possibile, evitare eccessivi compensi di bacino/schiena/spalle. Punta del piede deve sempre guardare avanti lungo tutto l'arco di movimento
  - Estensione: soggetto in ortostasi, porsi di fronte a muro e appoggiare le mani con gomiti flessi a 90°, estendere l'anca con gamba tesa, la punta del piede deve sempre guardare avanti. Evitare compensi di busto.
  - Abduzione: soggetto in ortostasi, avambraccio a muro, controllare compensi tronco, punta sempre rivolta avanti.
- GINOCCHIO (GYKO a 1/3 prossimale della gamba):
  - Flessione: sogg in ortostasi, posizione di partenza con mani in appoggio su lettino, il ginocchio si flette con coscia che resta perpendicolare al pavimento.
- CAVIGLIA (GYKO nel mesopiede):
  - Dorsiflessione: soggetto supino, partenza con caviglia a 90° rispetto terreno, evitare che il soggetto fletta eccessivamente il ginocchio.
  - Plantaflessione: soggetto supino, partenza con caviglia a 90° rispetto terreno.

### 5.3.3 *Test di equilibrio statico*

Il test dell'equilibrio statico prevedeva l'utilizzo della pedana stabilometrica e la strumentazione correlata per la quantificazione del centro di pressione del soggetto. I dati presi in considerazione sono stati Unit Path e area dell'ellisse entro il 95% di confidenza. Il soggetto eseguiva tre prove da 60'' intervallate da 60'' di recupero, durante tutta la prova doveva mantenere lo sguardo frontale fissando un filo a piombo, mantenendo le braccia lungo il corpo e stando il più immobile possibile.

### 5.3.4 *Test di forza*

Per l'handgrip sono (Biometrics LTD) state eseguite tre prove per arto con soggetto seduto e appoggiato sullo schienale e angolo al gomito a 90°. Mentre, per quanto

riguarda il test di massima contrazione volontaria isometrica del quadricipite, sono state effettuate tre prove (5" con 1'30" di recupero) per l'arto inferiore destro; il soggetto doveva mantenere le braccia a "x" sul petto e la schiena adesa allo schienale, in maniera tale da isolare al massimo il movimento. I dati sono stati rilevati attraverso dinamometro.

### 5.3.5 Test funzionali

Per il 30" chair stand test è stata eseguita una sola prova, mentre per il time up & go test sono state eseguite 3 prove intervallate da 1' di recupero.

## 5.4 ANALISI STATISTICA

L'analisi dei dati è stata eseguita utilizzando il software JASP (JASP Team, 2020; version 0.17.1.0).

Per testare eventuali differenze pre-intervento (t0) e post-intervento (t1) è stato utilizzato il test t di Student per gruppi appaiati. Le differenze sono state considerate significative a  $p < 0,05$ . I dati sono presentati come media  $\pm$  DS.

## 5.5 RISULTATI

### 5.5.1 Composizione Corporea

REGIONE	T0: media $\pm$ DS	T1: media $\pm$ DS	p-value
CMO totale (kg)	2,13 $\pm$ 0,65	2,14 $\pm$ 0,68	n.s.
TAV (g)	634,30 $\pm$ 330,70	597,40 $\pm$ 272,10	n.s.
MG totale braccia (kg)	2,36 $\pm$ 0,64	2,28 $\pm$ 0,70	n.s.
MG totale gambe (kg)	8,45 $\pm$ 2,96	8,15 $\pm$ 2,64	n.s.
MG tronco (kg)	11,39 $\pm$ 3,62	10,85 $\pm$ 3,10	n.s.
MG totale (kg)	23,15 $\pm$ 5,77	20,40 $\pm$ 8,68	n.s.
MM totale braccia (kg)	5,71 $\pm$ 4,51	4,13 $\pm$ 1,57	n.s.
MM totale gambe (kg)	13,34 $\pm$ 4,38	12,89 $\pm$ 4,22	0,018
MM tronco Trunk (kg)	20,26 $\pm$ 4,51	20,59 $\pm$ 4,93	n.s.
MM totale (kg)	40,78 $\pm$ 10,92	40,62 $\pm$ 10,95	n.s.
Massa TOTALE (kg)	66,06 $\pm$ 14,25	64,96 $\pm$ 13,40	n.s.

Tabella 4. n.s.=non significativo,  $p > 0,05$ ; CMO= Contenuto minerale osseo; TAV= Tessuto Adiposo Viscerale; MG= Massa Grassa; MM= Massa Magra.

Come descritto in tabella 4, non sono emersi miglioramenti statisticamente significativi per quanto riguarda le varie componenti della composizione corporea. Perciò questo protocollo di allenamento non sembrerebbe indurre grossi cambiamenti per quanto riguarda massa magra e massa grassa. Il contenuto minerale osseo è rimasto inalterato, mentre il tessuto adiposo viscerale presenta una lieve diminuzione (6%). L'unico risultato statisticamente significativo riguarda l'inaspettata diminuzione ( $p=0,018$ ) di massa muscolare degli arti inferiori (-3,3%).

### 5.5.2 Forza: Massima Contrazione Volontaria ed Handgrip

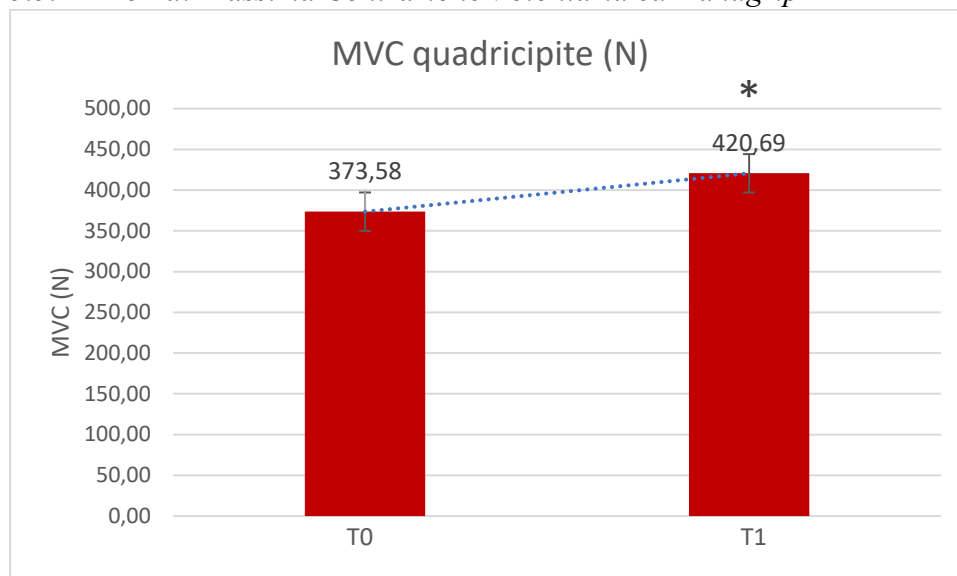


Figura 12. MVC= Maximum Voluntary Contraction. \* indica una differenza statisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) rispetto a T0. I valori sono indicati come media  $\pm$  DS.

Il grafico soprastante dimostra che la forza massima di contrazione volontaria (MVC) isometrica di contrazione del quadricipite è aumentata in risposta all'allenamento da  $373 \pm 126$  N (T0) a  $421 \pm 138$  N (T1) in maniera statisticamente significativa ( $p = 0,014$ ), con un incremento dell'11%.

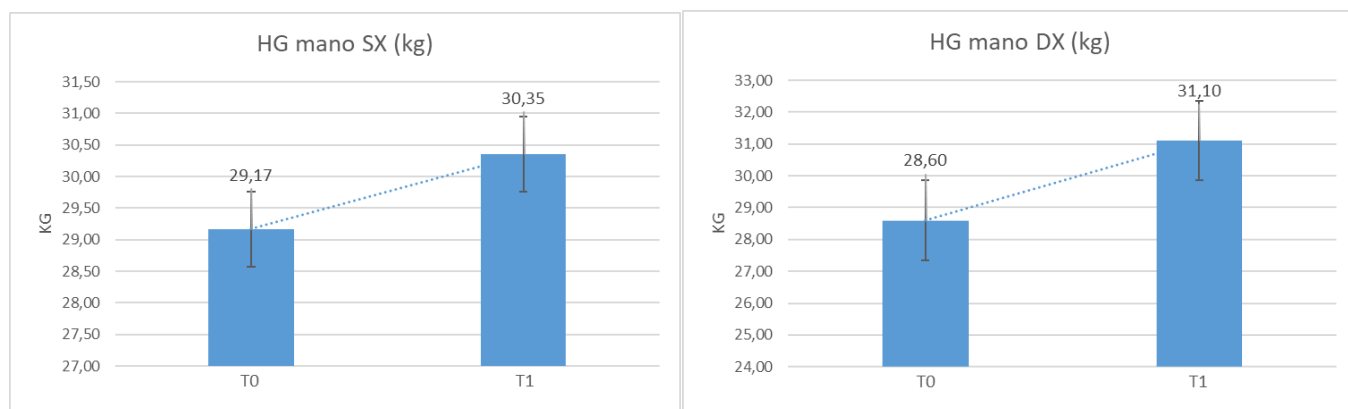


Figura 13. HG= Handgrip. I valori sono indicati come media  $\pm$  DS.

Invece, per quanto riguarda l'handgrip non ci sono stati incrementi statisticamente significativi come rappresentato nei due grafici soprastanti. Il miglioramento medio dopo il periodo di allenamento è comunque stato del 4% nella mano sinistra e dell'8% nella mano destra.

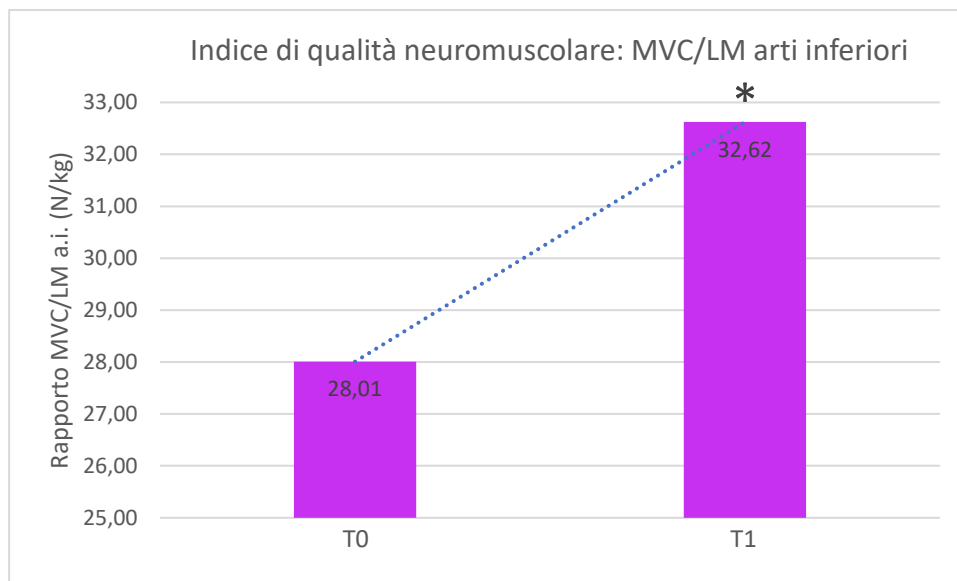


Figura 14. LM=Lean Mass. \* indica un incremento statisticamente significativo ( $p < 0,05$ ) rispetto a T0. I valori sono indicati come media.

L'indice di qualità neuromuscolare è il rapporto tra MVC del quadricipite e massa muscolare degli arti inferiori. Dal grafico in figura 14 si nota un incremento statisticamente significativo ( $p=0,016$ ) da 28,01 N/kg (T0) a 32,62 N/kg (T1), dato dall'aumento di MVC e dal decremento della massa muscolare delle gambe.

### 5.5.3 Test Funzionali: Time Up & Go e 30'' Chair Stand

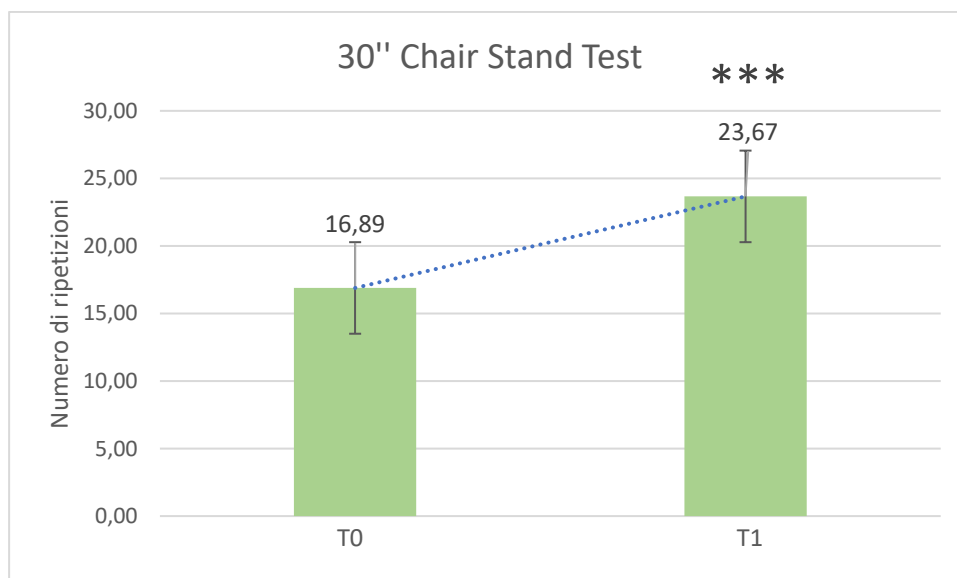


Figura 15. \*\*\* indicano un forte incremento statisticamente significativo ( $p < 0,001$ ) rispetto a T0. I valori sono indicati come media  $\pm$  DS. Miglioramento del 29%.



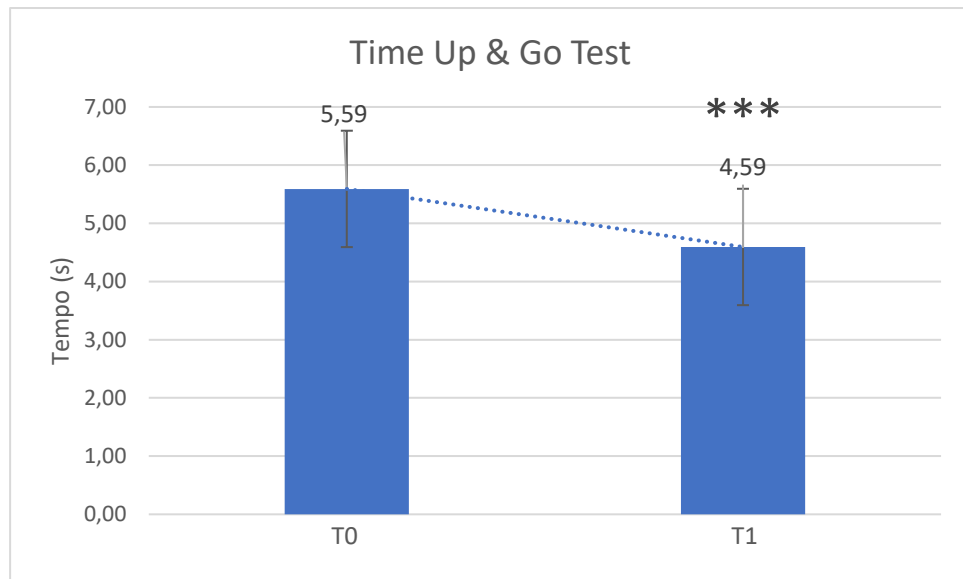


Figura 16. \*\*\* indicano una forte differenza statisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) rispetto a T0. I valori sono indicati come media  $\pm$  DS. Miglioramento del 22%.

Anche dai test funzionali sono emersi risultati statisticamente significativi per il fattore allenamento. Nello specifico, nel 30" chair stand test (figura 15) i soggetti sono passati da un numero di ripetizioni medie di  $16,89 \pm 3,86$  (T0) a  $23,67 \pm 5,07$  (T1), con un forte incremento statisticamente significativo ( $p < 0,001$ ). Lo stesso è accaduto nel Time Up & Go test (figura 16) dove i soggetti sono passati da un tempo di esecuzione di  $5''59 \pm 0''94$  (T0) a  $4''59 \pm 0''88$  (T1), con forte incremento statisticamente significativo ( $p < 0,001$ ).

I dati emersi da questi due test sono stati confrontati con i valori di riferimento presenti nel Journal of active aging (2002). Per il 30" cst il range di riferimento in base alla media dell'età dei nostri soggetti è 13-18 ripetizioni; i soggetti erano già all'interno del range a T0, ma il valore a T1 garantisce un'ulteriore sicurezza in questi pazienti. Stessa cosa per il TUG test, in cui il valore limite è 7"5.

#### 5.5.4 Mobilità Attiva

SEDE	T0: media $\pm$ DS	T1: media $\pm$ DS	p-value
Flessione Spalla	145,60 $\pm$ 19,69	158,02 $\pm$ 12,65	0,026
Abduzione Spalla	116,88 $\pm$ 31,98	146,44 $\pm$ 161,42	0,024
Estensione Spalla	52,05 $\pm$ 10,38	61,16 $\pm$ 6,88	0,012
Flessione Anca	91,92 $\pm$ 10,84	114,29 $\pm$ 15,23	<0,001
Abduzione Anca	50,00 $\pm$ 7,92	64,08 $\pm$ 13,47	0,012
Estensione Anca	34,91 $\pm$ 8,61	43,16 $\pm$ 11,51	n.s.
Flessione Ginocchio	105,51 $\pm$ 10,14	118,86 $\pm$ 13,03	<0,001
Plantaflessione Caviglia	53,14 $\pm$ 7,79	58,08 $\pm$ 7,75	n.s.
Dorsiflessione Caviglia	21,34 $\pm$ 3,59	23,03 $\pm$ 4,92	n.s.

Tabella 5. n.s. = non significativo,  $p > 0,05$ .

Come descritto in tabella 5, il ROM della spalla, in seguito al periodo d'allenamento, è migliorato in maniera statisticamente significativa nella flessione (8%), nell'abduzione (25%) e nell'estensione (17%). Il ROM dell'anca è migliorato in maniera statisticamente significativa nella flessione (24%) e nell'abduzione (28%). Il ROM del ginocchio è migliorato in maniera statisticamente significativa nella flessione (12%). Mentre ci sono stati miglioramenti, purtroppo non statisticamente significativi, nell'estensione dell'anca (24%), nella plantaflessione (9%) e dorsiflessione (7%) di caviglia.

### 5.5.5 Equilibrio Statico

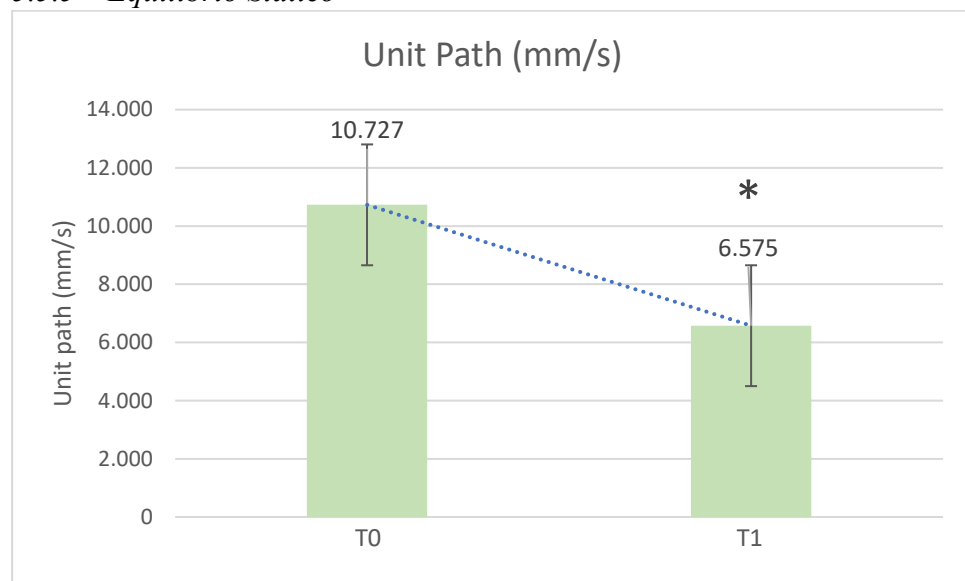


Figura 17. \* indica una differenza statisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) rispetto a T0. I valori sono indicati come media  $\pm$  DS.

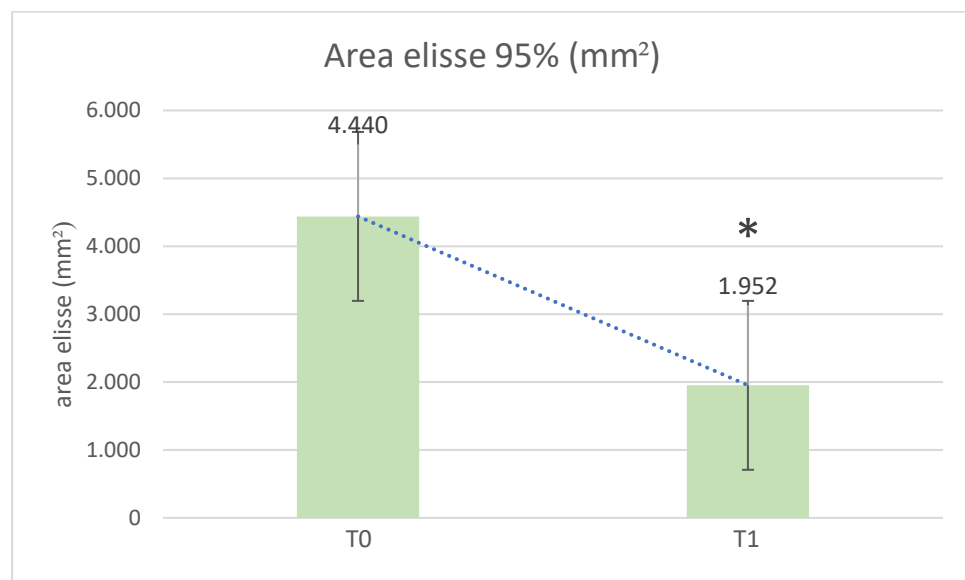


Figura 18. \* indica una differenza statisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) rispetto a T0. I valori sono indicati come media  $\pm$  DS.

Infine, anche dai test dell'equilibrio statico sono emersi risultati statisticamente significativi. Nello specifico, il parametro riguardante lo unit path (figura 17) è passato da una velocità media di  $10,72 \pm 5,82$  mm/s (T0) a  $6,57 \pm 1,06$  mm/s (T1) con un decremento statisticamente significativo ( $p=0,032$ ). Lo stesso si riscontra nell'intervallo di confidenza posto al 95% dell'area dell'elisse entro cui sta il centro di pressione (figura 18): i soggetti sono passati da una media di  $4,44 \pm 2,56$  mm<sup>2</sup> (T0) a  $1,95 \pm 1,04$  mm<sup>2</sup> (T1), con un decremento statisticamente significativo ( $p=0,014$ ).

## 6. DISCUSSIONE

Attraverso un protocollo di esercizio eccentrico enfatizzato nel TUT, l'obiettivo di questo studio mirava a migliorare l'aspetto funzionale e la mobilità articolare nei pazienti con artrite reumatoide. Non essendoci studi preliminari in letteratura, la principale considerazione da fare è che questa tipologia di esercizio è stata ben tollerata da tutti i soggetti, i quali hanno portato a termine i tre mesi di allenamento, senza nessun drop-out. Un fattore che può aver agevolato la riuscita di tutto questo sono stati gli allenamenti svolti in gruppi da 3/4 persone. Attraverso la condivisione del loro stato psicosociale e dei loro limiti funzionali, i pazienti si facevano forza gli uni con gli altri per portare a termine la seduta, soprattutto nei momenti in cui si presentavano barriere per lo più di tipo psicologico.

Per quanto riguarda i risultati indagati attraverso l'analisi della composizione corporea, osserviamo in particolare che c'è stata un'inaspettata diminuzione significativa della massa muscolare degli arti inferiori. Probabilmente questo protocollo non ha aiutato i soggetti ad aumentare questo parametro, che non era comunque un nostro obiettivo. Secondo la legge di Fukunaga, l'incremento di massa muscolare comincia in media a partire dall'ottava settimana (Fukunaga, 1976). Nel caso di soggetti con status infiammatorio cronico indotto dall'AR l'aumento di massa magra è ben più difficile rispetto ai soggetti sani, poiché le citochine pro-infiammatorie (TNF, IL-6, IFN-gamma) alterano l'omeostasi muscolare, esacerbando il catabolismo muscolare, e risultati di studi trascrittomici hanno identificato la disfunzione delle cellule staminali muscolari e del metabolismo nell'AR (Bennett et al. 2023). Il numero campionario è comunque molto limitato, perciò la nostra resta una speculazione da questo punto di vista; aumentando la numerosità del campione il valore potrebbe cambiare, perché in questa particolare popolazione c'è una grande eterogeneità.

Da un punto di vista funzionale si è invece evidenziato un miglioramento della forza. La forza isometrica degli arti inferiori è aumentata dell'11%. Questo dato, se interpretato alla luce di una diminuita massa muscolare degli arti inferiori, fa emergere un drastico aumento della qualità muscolare intesa come la forza espressa per volume muscolare. Da questo punto di vista, gli studi che dimostrano come un allenamento eccentrico sia efficace nel miglioramento della forza negli anziani sono numerosi (Katsura et al. 2019). La modalità di esercizio eccentrico che possono essere impiegate sono tra le più diverse: corsa in discesa, esercizi con macchinari ad intensità variabili, . Ad ogni modo, la maggior parte delle ricerche dimostra un incremento della forza isometrica tra il 20 e il 25% (Symons et al. 2005; Porter et al. 1997). Nel nostro studio l'incremento è quindi leggermente inferiore rispetto a quello evidenziato in letteratura e questo potrebbe essere dovuto al fatto che l'enfaticizzazione della contrazione eccentrica sia avvenuta solamente con aumento del TUT e non con il maggiore sovraccarico eccentrico, come viene evidenziato nel grafico di Hill (Krzysztofik et al. 2019).

L'Handgrip non è migliorato in maniera significativa, poiché in questi soggetti sono spesso presenti deformità e dolore a livello delle articolazioni della mano (5/9 soggetti). Inoltre, la fluttuazione dello status infiammatorio in questa patologia regna sovrana e regola il dolore a livello della mano (Grassi, 1998). È importante sottolineare che l'handgrip è un indicatore molto sistemico e poco specifico (Ramirèz et al. 2021). Il fatto che non ci siano stati peggioramenti è già un aspetto positivo.

I miglioramenti evidenziati nei test funzionali sono stati i più significativi e inglobano aspetti importanti per la vita di queste persone. Il 30"csst ci indica un forte aumento della forza resistente degli arti inferiori, mentre il TUG test indica un sostanziale aumento dell'agilità e dell'equilibrio dinamico. L'incremento di questi due test ci sottolinea un miglioramento di aspetti motori che diminuiscono il rischio di cadute. Infatti, dal punto di vista clinico, il tempo di esecuzione del test è uno degli strumenti per valutare il rischio di caduta degli anziani (Thompson et al. 2013). È necessario sottolineare che i volontari dello studio partivano già da buoni livelli esecutivi (media di 5,59 secondi vs media di 10-12 secondi per popolazione over 60).

Tuttavia, considerando che questa popolazione di pazienti soffre spesso di osteoporosi, osteopenia e sarcopenia (Adami, 2019; An, 2020) è molto importante

prevenire il rischio cadute; il miglioramento di questo parametro è sicuramente uno dei vantaggi offerti dell'esercizio eccentrico (Hody, 2019).

L'esercizio eccentrico influisce positivamente sul guadagno di ROM articolare principalmente grazie all'aumento dei sarcomeri in serie (Diong et al. 2022), perciò per i pazienti con AR questa tipologia di esercizio potrebbe aiutarli nel recupero del ROM delle articolazioni principalmente colpite. Dai risultati emerge proprio che c'è stato un incremento del ROM articolare attivo di tutte le articolazioni. L'unico parametro che non è migliorato nei test di mobilità attiva è stato il ROM alla caviglia. Sappiamo che mani e piedi sono i punti in cui l'artrite reumatoide inizia il suo decorso clinico (McInnes, 2011); essendo questa l'articolazione più distale analizzata nel test potremo suggerire che è importante anche focalizzarsi sulla mobilità di questo distretto e non solo sul rinforzo eccentrico del tricipite della sura. I miglioramenti sono più evidenti nel lato deficitario, evidenziando a T1 una maggiore simmetria per entrambe i lati, migliorando anche dal punto di vista posturale.

Infine, osservando i dati ricavati dalla pedana stabilometrica si può notare una diminuzione significativa sia dello unit path sia dell'area percorsa dal COP. Infatti, un'area estesa ci indica una bassa prestazione dell'equilibrio, così come un unit path elevato indica una scarsa efficienza, poiché più è alta la velocità del COP più correzioni vengono attuate dal soggetto. In questo caso la media dei soggetti a T1 è diminuita significativamente in entrambi i parametri. Perciò il miglioramento dell'equilibrio statico è evidente, indicando come un miglioramento di forza e propriocezione siano determinanti nel controllo posturale (Wilson et al 2018), nonostante la mobilità della caviglia non sia migliorata. Dobbiamo tenere in considerazione che con il test di equilibrio statico non riusciamo a svincolare la strategia alla caviglia da quella dell'anca, tipica delle persone con età più avanzata. Quindi il possibile miglioramento di tutti gli altri parametri potrebbe aver creato strategie di compensazione, migliorando la prestazione dal punto di vista dell'equilibrio, il quale non può essere dato alla sola mobilità di caviglia.

### *6.1.1 Limiti e possibili sviluppi dello studio*

Il limite principale è dato dalla ridotta numerosità campionaria. Essendo questi dati preliminari, derivanti da uno studio di fattibilità a tutti gli effetti, non abbiamo un gruppo di controllo. Resta positivo che tutti i soggetti siano arrivati alla fine e abbiano ben tollerato l'allenamento. Perciò, questo determinato protocollo di

esercizio eccentrico potrebbe essere una valida strategia per pazienti con artrite reumatoide, così come è già evidenziato in altri studi che indagano gli effetti dell'esercizio di forza concentrico vs eccentrico in patologie osteoarticolari degenerative (Vincent et al. 2019, Larsson et al. 2019). Per dare forza a questa indagine, l'aspetto successivo sarebbe quello di paragonare i risultati a quelli di un gruppo simile che svolge un classico allenamento contro resistenza, quindi senza fase eccentrica enfatizzata, per vedere se effettivamente l'ECC training possa essere più o meno efficace.

## **7. CONCLUSIONI**

L'eziologia dell'artrite reumatoide è molto varia, poiché sembrano esserci cause scatenanti di natura ambientale, genetica, psicologica, e stile di vita errato; per cui, l'epigenetica svolge un ruolo chiave nello sviluppo di questa patologia. In particolare, l'artrite reumatoide manifesta segni e sintomi clinici caratteristici, con tutta una serie di comorbidità specifiche per ogni soggetto. Ciò evidenzia l'eterogeneità clinica di questa patologia, spesso rendendo difficile la diagnosi.

L'obiettivo di questo studio pilota era principalmente quello di vedere se persone con artrite reumatoide, nonostante uno stato infiammatorio basale alterato, riuscivano a gestire allenamenti di tipo eccentrico in una situazione più economica possibile, andando quindi ad aumentare il TUT eccentrico. Inoltre, questa indagine dà forza al concetto che questa tipologia di allenamento aumenti il ROM articolare attivo (quindi funzionale alle attività quotidiane) in una popolazione in cui i limiti articolari rappresentano la principale limitazione funzionale.

In conclusione, per quello che è stata questa esperienza, l'esercizio eccentrico è fattibile e soprattutto ben tollerabile nei pazienti affetti da artrite reumatoide, in quanto il miglioramento si è visto sia dal punto di vista funzionale, della forza, della mobilità, e dell'equilibrio.

I casi non sono così tanti da avere quella rilevanza statistica per dire se effettivamente l'esercizio eccentrico sia l'unico determinante nel miglioramento dei parametri testati. Saranno quindi necessari ulteriori studi e più considerazioni da fare in futuro per migliorare la significatività di questi dati preliminari nell'ambito dell'attività motoria adattata all'artrite reumatoide.

## REFERENZE

1. Aida N, Shibuya M, Yoshino K, Komoda M, Inoue T. Respiratory muscle stretch gymnastics in patients with post coronary artery bypass grafting pain: impact on respiratory muscle function, activity, mood and exercise capacity. *J Med Dent Sci.* 2002 Dec;49(4):157-70.
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580-8
3. Adami G, Saag KG. Osteoporosis Pathophysiology, Epidemiology, and Screening in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2019 May 23;21(7):34
4. Alexanderson H, Bostrom C. Exercise therapy in patients with idiopathic inflammatory myopathies and systemic lupus erythematosus – a systematic literature review. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2020:101547.
5. Amiche MA, Abtahi S, Driessen JHM, Vestergaard P, de Vries F, Cadarette SM, et al. Impact of cumulative exposure to high-dose oral glucocorticoids on fracture risk in Denmark: a populationbased case-control study. *Arch Osteoporos.* 2018.
6. An HJ, Tizaoui K, Terrazzino S, Cargnin S, Lee KH, Nam SW, Kim JS, Yang JW, Lee JY, Smith L, Koyanagi A, Jacob L, Li H, Shin JI, Kronbichler A. Sarcopenia in Autoimmune and Rheumatic Diseases: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 7;21(16):5678.
7. Asikainen J, Nikiphorou E, Kaarela K et al. Is long-term radiographic joint damage different between men and women? Prospective longitudinal data analysis of four early RA cohorts with greater than 15 years of follow-up. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34:641–5.
8. Austad C, Kvien TK, Olsen IC, Uhlig T. Sleep disturbance in patients with rheumatoid arthritis is related to fatigue, disease activity, and other patient-reported outcomes. *Scand J Rheumatol* 2017;46(2):95e103.
9. Avrameas S, Selmi C. Natural autoantibodies in the physiology and pathophysiology of the immune system. *J Autoimmun* 2013; 41: 46–9.
10. Balandraud N, Roudier J. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, Volume 85, Issue 2, 2018, Pages 165-170.
11. Barra L, Pope JE, Orav JE et al.; CATCH Investigators. Prognosis of seronegative patients in a large prospective cohort of patients with early inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2014;41:2361–9.
12. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekbom A, Backlin C, Granath F, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:692- 701.
13. Baillet A, Gossec L, Carmona L, de Wit M, van Eijk-Hustings Y, Bertheussen H, et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:965–73.
14. Behm, D.G., Blazevich, A.J., Kay, A.D., McHugh, M., 2016. Acute effects of muscle stretching on physical performance, range of motion, and injury incidence in healthy active individuals: a systematic review. *Appl. Physiol. Nutr. Metabol.*
15. Bennett JL, Pratt AG, Dodds R, Sayer AA, Isaacs JD. Rheumatoid sarcopenia: loss of skeletal muscle strength and mass in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2023 Apr;19(4):239-251.

16. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Aug;69(8):1521-1537.
17. Burgers LE, van Steenberg HW, Ten Brinck RM, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Differences in the symptomatic phase preceding ACPA-positive and ACPA-negative RA: a longitudinal study in arthralgia during progression to clinical arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(10):1751–1754.
18. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2017 Jun 10;389(10086):2338-2348.
19. Cantini F. Comorbidità nelle patologie reumatiche. *Rivista della Società Italiana di Medicina Generale.* N.4 Agosto 2008; 51-53.
20. Capellino S, Cosentino M, Wolff C, Schmidt M, Grifka J, Straub RH. Catecholamine-producing cells in the synovial tissue during arthritis: modulation of sympathetic neurotransmitters as new therapeutic target. *Ann Rheum Dis* 2010.
21. Chaconas, E.J., Kolber, M.J., Hanney, W.J., Daugherty, M.L., Wilson, S.H., Sheets, C., 2017. Shoulder external rotator eccentric training versus general shoulder exercise for subacromial pain syndrome: a randomized controlled trial. *Int. J. Sports Phys. Ther.* 12, 1121–1133.
22. Chen AL, Joseph TN, Zuckerman JD. Rheumatoid arthritis of the shoulder. *J Am Acad Orthop Surg.* 2003 Jan-Feb;11(1):12-24.
23. Choi YJ, Chung Y-S, Suh C-H, Jung J-Y, Kim H-A. Trabecular bone score as a supplementary tool for the discrimination of osteoporotic fractures in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore).* 2017
24. Combe B, Landewe R, Daien CI, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; published online Dec 15.
25. Cooper R, Kuh D, Cooper C, Gale CR, Lawlor DA, Matthews F, Hardy R (2011) Objective measures of physical capability and subsequent health: a systematic review. *Age Ageing* 40(1):14–23.
26. Da Silva JAP, Jacobs JWG, Kirwan JR, Boers M, Saag KG, Inês LBS, et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:285–93
27. Dale J, Purves D, McConnachie A, McInnes I, Porter D. Tightening up? Impact of musculoskeletal ultrasound disease activity assessment on early rheumatoid arthritis patients treated using a treat to target strategy. *Arthritis Care Res* 2014.
28. Damiani, 2014, *Patologia e Fisiopatologia generale per le scienze motorie.* Coop. Libreria Editrice Università di Padova: p. 51-52.
29. De Almeida DE, Ling S, Pi X, Hartmann-Scruggs AM, Pumpens P, Holoshitz J. Immune dysregulation by the rheumatoid arthritis shared epitope. *J Immunol* 2010.
30. de Jong Z, Munneke M, Zwinderman A, Kroon H, Roodenrys K, Lems W, et al. Long term high intensity exercise and damage of small joints in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(11): 1399–405.
31. de Thurah A, Bremander A, Primdahl J. High-quality RMD rehabilitation and telehealth: Evidence and clinical practice. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020.
32. Delbaere K, Crombez G, Vanderstraeten G, Willems T, Cambier D (2004) Fear-related avoidance of activities, falls and physical frailty. A prospective community-based cohort study. *Age Ageing* 33(4):368–373



33. Diarra D, Stolina M, Polzer K, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med* 2007;13:156-63.
34. Diong, J., Harvey, L.A., Kwah, L.K., Eyles, J., Ling, M.J., Ben, M., Herbert, R.D., 2012. Incidence and predictors of contracture after spinal cord injury—a prospective cohort study. *Spinal Cord* 50, 579–584.
35. Diong J, Carden PC, O'Sullivan K, Sherrington C, Reed DS. Eccentric exercise improves joint flexibility in adults: A systematic review update and meta-analysis. *Musculoskelet Sci Pract.* 2022 Aug;60:102556.
36. Dures E, Cramp F, Hackett K, Primdahl J. Fatigue in inflammatory arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020 Apr;34(2):101526.
37. Edwards RR, Cahalan C, Mensing G, Smith M, Haythornthwaite JA. Pain, catastrophizing, and depression in the rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2011.
38. Esbensen BA, Kennedy N, Brodin N. Prevention and adherence in Rheumatic and Musculoskeletal disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020 Apr;34(2):101525.
39. Fakra E, Marotte H. Rheumatoid arthritis and depression. *Joint Bone Spine.* 2021.
40. Feist E, Burmester GR. Rheumatoid arthritis—clinical features. In: Watts RA, Conaghan PG, Denton C, Foster H, Isaacs J, Müller-Ladner U, eds. *Oxford textbook of rheumatology*, 4th edn. NY: Oxford University Press, 2013.
41. Fergusson, D., Hutton, B., Drodge, A., 2007. The epidemiology of major joint contractures: a systematic review of the literature. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 456.
42. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003;423:356-61.
43. Franchi MV, P.J. Atherton, N.D. Reeves, M. Flück, J. Williams, W.K. Mitchell, et al. Architectural, functional, and molecular responses to concentric and eccentric loading in human skeletal muscle. *Acta Physiol.*, 2014.
44. Geenen R, Overman CL, Christensen R, Åsenlof P, Capela S, Huisinga KL, et al. EULAR recommendations for the health € professional’s approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2018.
45. G´erard, R., Gojon, L., Decleve, P., Van Cant, J., 2020. Eccentric training and biceps femoris architecture and strength: a systematic review with meta-analysis. *J. Athl. Train.* 55, 501–514
46. Ghio L, Gotelli S, Cervetti A, et al. Duration of untreated depression influences clinical outcomes and disability. *J Affect Disord* 2015;175:224–8.
47. Gibbs JC, McArthur C, Wark JD, Thabane L, Scherer SC, Prasad S, Papaioannou A, Mittmann N, Laprade J, Kim S et al (2020) The effects of home exercise in older women with vertebral fractures: a pilot randomized controlled trial. *Phys Ther* 100(4):662–676.
48. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol.* 1998 May;27 Suppl 1:S18-24.
49. Gravallesse EM, Harada Y, Wang JT, Gorn AH, Thornhill TS, Goldring SR. Identification of cell types responsible for bone resorption in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Pathol* 1998;152:943-51
50. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis: an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:1205-13.
51. Gwinnutt JM, Verstappen SMM, Humphreys JH. The impact of lifestyle behaviours, physical activity and smoking on morbidity and mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2020:101562.

52. Güler-Yüksel M, Allaart CF, GoekoopRuiterman YPM, et al. Changes in hand and generalised bone mineral density in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:330-6.
53. Halvarsson A, Franzén E, Ståhle A (2015) Balance training with multi-task exercises improves fall-related self-efficacy, gait, balance performance and physical function in older adults with osteoporosis: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 29.
54. Harvey, L.A., Katalinic, O.M., Herbert, R.D., Moseley, A.M., Lannin, N.A., Schurr, K., 2017. Stretch for the treatment and prevention of contractures. *Cochrane Database Syst. Rev.* 1, CD007455.
55. Heine PJ, Williams MA, Williamson E, Bridle C, Adams J, O'Brien A, Evans D, Lamb SE; SARAH Team. Development and delivery of an exercise intervention for rheumatoid arthritis: strengthening and stretching for rheumatoid arthritis of the hand (SARAH) trial. *Physiotherapy*. 2012 Jun;98(2):121-30.
56. Hernández-Hernández MV, Díaz-González F. Role of physical activity in the management and assessment of rheumatoid arthritis patients. *Reumatol Clin*. 2017 Jul-Aug;13(4):214-220. English, Spanish.
57. Hewlett S, Almeida C, Ambler N, Blair PS, Choy EH, Dures E, et al. Reducing arthritis fatigue impact: two-year randomized controlled trial of cognitive behavioural approaches by rheumatology teams (RAFT). *Ann Rheum Dis* 2019.
58. Hoang, P.D., Psarakis, M., Kwah, L.K., Clarke, J.L., Gandevia, S.C., Diong, J., 2021. Brief report: passive mechanical properties of gastrocnemius in multiple sclerosis and ankle contracture. *Clin. Biomech.* 84, 105338.
59. Hody S, Croisier JL, Bury T, Rogister B, Leprince P. Eccentric Muscle Contractions: Risks and Benefits. *Front Physiol*. 2019 May 3;10:536.
60. Holmqvist ME, Wedrén S, Jacobsson LT, et al. Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of rheumatoid arthritis amongst patients diagnosed between 1995 and 2006. *J Intern Med* 2010;268:578-85
61. Hughes GC, Choubey D. Modulation of autoimmune rheumatic diseases by oestrogen and progesterone. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Dec;10(12):740-51.
62. Hwang JJ, Rim YA, Nam Y, Ju JH. Recent Developments in Clinical Applications of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *Front Immunol*. 2021 Mar 8;12:631291.
63. Hyldahl, R. D., and Hubal, M. J. (2014). Lengthening our perspective: morphological, cellular, and molecular responses to eccentric exercise. *Muscle Nerve* 49.
64. Illi SK, Held U, Frank I, Spengler CM. Effect of respiratory muscle training on exercise performance in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*. 2012 Aug 1;42(8):707-24
65. Isner-Horobeti, M. E., Dufour, S. P., Vautravers, P., Geny, B., Coudeyre, E., and Richard, R. (2013). Eccentric exercise training: modalities, applications and perspectives. *Sports Med*. 43, 483–512.
66. Janta I, Valor L, De la Torre I, Martínez-Estupiñán L, et al. Ultrasound-detected activity in rheumatoid arthritis on methotrexate therapy: Which joints and tendons should be assessed to predict unstable remission? *Rheumatol Int*. 2016.
67. Jimenez-Boj E, Redlich K, Türk B, et al. Interaction between synovial inflammatory tissue and bone marrow in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 2005;175:257.
68. Jog NR, James JA. Epstein Barr Virus and Autoimmune Responses in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2021 Feb 3;11:623944.

69. Jones EA, English A, Henshaw K, et al. Enumeration and phenotypic characterization of synovial fluid multipotential mesenchymal progenitor cells in inflammatory and degenerative arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:817-27.
70. Kamphuis S, Kuis W, de Jager W, et al. Tolerogenic immune responses to novel T-cell epitopes from heat-shock protein 60 in juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2005.
71. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteopor Natl Osteoporos Found USA*. 2008.
72. Katz P, Margareten M, Trupin L, Schmajuk G G, Yazdany J J, Yelin E. Role of sleep disturbance, depression, obesity, and physical inactivity in fatigue in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2016;68(1):81e90.
73. Katsura Y, Takeda N, Hara T, Takahashi S, Nosaka K. Comparison between eccentric and concentric resistance exercise training without equipment for changes in muscle strength and functional fitness of older adults. *Eur J Appl Physiol*. 2019 Jul;119(7):1581-1590.
74. Kjaer, M., and Heinemeier, K. M. (2014). Eccentric exercise: acute and chronic effects on healthy and diseased tendons. *J. Appl. Physiol*. 116, 1435–1438.
75. Knapik A, Saulicz E, Gnat R. Kinesiophobia - introducing a new diagnostic tool. *J Hum Kinet* 2011;28:25-31
76. Krzysztofik M, Wilk M, Wojdała G, Gołaś A. Maximizing Muscle Hypertrophy: A Systematic Review of Advanced Resistance Training Techniques and Methods. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Dec 4;16(24):4897.3.2.
77. Kucharski D, Lange E, Ross AB, Svedlund S, Feldthusen C, Önnheim K, Mannerkorpi K, Gjertsson I. Moderate-to-high intensity exercise with person-centered guidance influences fatigue in older adults with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2019 Sep;39(9):1585-1594.
78. Küçükdeveci AA. Nonpharmacological treatment in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019 Oct;33(5).
79. Kwah, L.K., Harvey, L.A., Diong, J.H., Herbert, R.D., 2012a. Half of the adults who present to hospital with stroke develop at least one contracture within six months: an observational study. *J. Physiother*. 58, 41–47.
80. Lange E, Kucharski D, Svedlund S, Svensson K, Bertholds G, Gjertsson I, Mannerkorpi K. Effects of Aerobic and Resistance Exercise in Older Adults With Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res* 2019.
81. Larsson R, Bernhardsson S, Nordeman L. Effects of eccentric exercise in patients with subacromial impingement syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 Oct 14.
82. Lau EM, Symmons DP, Croft P. The epidemiology of hip osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Orient. *Clin Orthop Relat Res*. 1996 Feb;(323):81-90.
83. Laurent MR, Dedeyne L, Dupont J, Mellaerts B, Dejaeger M, Gielen E (2019) Age-related bone loss and sarcopenia in men. *Maturitas* 122:51–56.
84. Lee YH, Bae S-C. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:827–33.
85. Lemmey AB, Marcora SM, Chester K, Wilson S, Casanova F, Maddison PJ. Effects of high-intensity resistance training in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009 Dec 15;61(12):1726-34.

86. Li K, Wang M, Zhao L, Liu Y, Zhang X. ACPA-negative rheumatoid arthritis: From immune mechanisms to clinical translation. *EBioMedicine*. 2022
87. Lim HY, Wong SH. Effects of isometric, eccentric, or heavy slow resistance exercises on pain and function in individuals with patellar tendinopathy: A systematic review. *Physiother Res Int*. 2018 Oct;23(4):e1721.
88. Lum D, Barbosa TM. Brief Review: Effects of Isometric Strength Training on Strength and Dynamic Performance. *Int J Sports Med*. 2019 May;40(6):363-375
89. Lundström E, Källberg H, Alfredsson L, Klareskog L, Padyukov L. Gene-environment interaction between the DRB1 shared epitope and smoking in the risk of anticitrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis: all alleles are important. *Arthritis Rheum* 2009;60:1597–603.
90. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* 2000;43:30-7.
91. Maderbacher G, Greimel F, Schaumburger J, Grifka J, Baier C. Kniegelenk bei rheumatoider Arthritis – aktuelle orthopädisch-chirurgische Therapieoptionen [The knee joint in rheumatoid arthritis-current orthopaedic surgical treatment options]. *Z Rheumatol*. 2018 Dec;77(10):882-888. German.
92. Mahdi H, Fisher BA, Källberg H, et al. Specific interaction between genotype, smoking and autoimmunity to citrullinated alpha-enolase in the etiology of rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2009;41:1319-24.
93. Manca, A., Martinez, G., Aiello, E., Ventura, L., Deriu, F., 2020. Effect of eccentric strength training on elbow flexor spasticity and muscle weakness in people with multiple sclerosis: proof-of-concept single-system case series. *Phys. Ther.* 100, 1142–1152
94. Martineau P, Leslie WD, Johansson H, Oden A, McCloskey EV, Hans D, et al. Clinical utility of using lumbar spine trabecular bone score to adjust fracture probability: the Manitoba BMD cohort. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2017;32:1568–74
95. Matcham F, Rayner L, Steer S, et al. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Oxf Engl* 2013;
96. McGonagle D, Tan AL, Møller Døhn U, Ostergaard M, Benjamin M. Microanatomic studies to define predictive factors for the topography of periarticular erosion formation in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2009.
97. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011 Dec 8;365(23):2205-19.
98. Medeiros, D.M., Cini, A., Sbruzzi, G., Lima, C.S., 2016. Influence of static stretching on hamstring flexibility in healthy young adults: systematic review and meta-analysis. *Physiother. Theory Pract.* 32, 438–445.
99. Metsios GS, Kitas GD. Physical activity, exercise and rheumatoid arthritis: Effectiveness, mechanisms and implementation. *Best Pract Res Clin Rheum* 2018.
100. Metsios GS, Moe RH, Kitas GD. Exercise and inflammations. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2020:101526.
101. Miyamoto, S.T., Valim, V., Carletti, L. et al. Supervised walking improves cardiorespiratory fitness, exercise tolerance, and fatigue in women with primary Sjögren's syndrome: a randomized-controlled trial. *Rheumatol Int* 39, (2019).

102. Mok CC, Cha HS, Hidayat R, Nguyen LT, Perez EC, Ramachandran R, Tsay GJ, Yoo DH; Asia Pacific Morning Stiffness in Rheumatoid Arthritis Expert Panel. The importance of assessment and management of morning stiffness in Asian patients with rheumatoid arthritis: Recommendations from an expert panel. *Int J Rheum Dis*. 2016 Jan;19(1):30-7.
103. Ngeuleu, A.; Allali, F.; Medrare, L.; Madhi, A.; Rkain, H.; Hajjaj-Hassouni, N. Sarcopenia in rheumatoid arthritis: Prevalence, influence of disease activity and associated factors. *Rheumatol. Int*. 2017, 37, 1015–1020
104. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Increased levels of C-reactive protein in serum from blood donors before the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2423-7.
105. Nixon AC, Bampouras TM, Gooch HJ, Young HML, Finlayson KW, Pendleton N, Mitra S, Brady ME, Dhaygude AP (2021) Home-based exercise for people living with frailty and chronic kidney disease: a mixed-methods pilot randomised controlled trial. *PLoS ONE* 16(7):e0251652.
106. Nordberg LB, Lillegraven S, Lie E et al. Patients with seronegative RA have more inflammatory activity compared with patients with seropositive RA in an inception cohort of DMARD-naïve patients classified according to the 2010 ACR/EULAR criteria. *Ann Rheum Dis* 2017;76:341–5.
107. O’Sullivan, K., McAuliffe, S., Deburca, N., 2012. The effects of eccentric training on lower limb flexibility: a systematic review. *Br. J. Sports Med*.
108. Öztürk İ, Garip Y, Sivas F, Parlak Özden M, Bodur H. Kinesiophobia in rheumatoid arthritis patients: relationship with quadriceps muscle strength, fear of falling, functional status, disease activity, and quality of life. *Arch Rheumat* 2021
109. Paalanen K, Rannio K, Rannio T et al. Does early seronegative arthritis develop into rheumatoid arthritis? A 10-year observational study. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37:37–43
110. Paalanen K, Puolakka K, Nikiphorou E, Hannonen P, Sokka T. Is seronegative rheumatoid arthritis true rheumatoid arthritis? A nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 May 14;60(5):2391-2395.
111. Panda S, Ding JL. Natural antibodies bridge innate and adaptive immunity. *J Immunol* 2015; 194: 13–20.
112. Plasqui G. The role of physical activity in rheumatoid arthritis. *Physiol Behav* 2008;94(2):270–5
113. Porter MM, Vandervoort AA. Standing strength training of the ankle plantar and dorsiflexion in older women, using concentric and eccentric contractions. *Eur J Appl Physiol*. 1997;76:62-8.
114. Pundole, Xerxes, and Maria E. Suarez-Almazor. "Cancer and rheumatoid arthritis." *Rheumatic Disease Clinics* 46.3 (2020): 445-462.
115. Quinn MA, Emery P. Are early arthritis clinics necessary? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 1–17
116. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2741-9.
117. Ramírez-Vélez R, Sáez de Asteasu ML, Martínez-Velilla N, Zambom-Ferraresi F, García-Hermoso A, Izquierdo M. Handgrip Strength as a

- Complementary Test for Mobility Limitations Assessment in Acutely Hospitalized Oldest Old. *Rejuvenation Res.* 2021 Jun;24(3):213-219.
118. Ravindran V, Rachapalli S, Choy EH. Safety of medium- to long-term glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatology* 2009.
  119. Roig, M., Shadgan, B., and Reid, W. D. (2008). Eccentric exercise in patients with chronic health conditions: a systematic review. *Physiother. Can.* 60, 146–160
  120. Roig, M., Macintyre, D. L., Eng, J. J., Narici, M. V., Maganaris, C. N., and Reid, W. D. (2010). Preservation of eccentric strength in older adults: evidence, mechanisms and implications for training and rehabilitation. *Exp. Gerontol.*
  121. Roman MJ, Moeller E, Davis A, Paget SA, Crow MK, Lockshin MD, et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2006;144:249-56.
  122. Roodenrijs NMT, Attila Hamar, Melinda Kedves, György Nagy, Jacob M van Laar, Désirée van der Heijde, Paco M J Welsing. Pharmacological and non-pharmacological therapeutic strategies in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *RMD Open* 2021.
  123. Roubenoff, R.; Roubenoff, R.A.; Cannon, J.G.; Kehayias, J.J.; Zhuang, H.; Dawson-Hughes, B.; Dinarello, C.A.; Rosenberg, I.H. Rheumatoid cachexia: Cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation. *J. Clin. Investig.* 1994, 93, 2379–2386
  124. Sabeh F, Fox D, Weiss SJ. Membranetype I matrix metalloproteinase-dependent regulation of rheumatoid arthritis synoviocyte function. *J Immunol* 2010.
  125. Salinas GF, Braza F, Brouard S, Tak PP, Baeten D. The role of B lymphocytes in the progression from autoimmunity to autoimmune disease. *Clin Immunol* 2013; 146: 34–45.
  126. Santo, R.C.E.; Fernandes, K.Z.; Lora, P.S.; Filippin, L.I.; Xavier, R.M. Prevalence of rheumatoid cachexia in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *J. Cachexia. Sarcopenia Muscle* 2018, 9, 816–825
  127. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108:2957-6.
  128. Sattar N, McInnes IB. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:286-92
  129. Savtekin G, Sehirli AO. Rheumatoid arthritis in temporo-mandibular joint: A review. *Niger J Clin Pract.* 2018 Oct;21(10):1243-1246.
  130. Scher JU, Ubeda C, Pillinger MH, et al. Characteristic oral and intestinal microbiota in rheumatoid arthritis (RA): a trigger for autoimmunity? *Arthritis Rheum* 2010;62:Suppl:1390.
  131. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2010.
  132. Sherwood, 2012, *Fundamentals of Human Physiology*, 4th edition. Piccin Nuova Libreria s.p.a., Padova: p. 360.
  133. Shlobin NA, Dahdaleh NS. Cervical spine manifestations of rheumatoid arthritis: a review. *Neurosurg Rev.* 2021 Aug;44
  134. Silva KN, Mizusaki Imoto A, Almeida GJ, Atallah AN, Peccin MS, Fernandes Moça Trevisani V. Balance training (proprioceptive training) for patients with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 May 12;(5)

135. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R45.
136. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001.
137. Stemmler F, Simon D, Liphardt A-M, Englbrecht M, et al. Biomechanical properties of bone are impaired in patients with ACPA-positive rheumatoid arthritis and associated with the occurrence of fractures. *Ann Rheum Dis*. 2018.
138. Sveaas SH, Bilberg A, Berg IJ, Provan SA, Rollefstad S, Semb AG, et al. High intensity exercise for 3 months reduces disease activity in axial spondyloarthritis (axSpA): a multicentre randomised trial of 100 patients. *Br J Sports Med* 2019.
139. Symmons DP, Bankhead CR, Harrison BJ, et al. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum* 1997;40:1955-61.
140. Symmons TB, Vandervoort AA, Rice CL, et al. Effects of maximal isometric and isokinetic resistance training on strength and functional mobility in older adults. *J Gerontol Med Sci*. 2005;60A:777-81.
141. Thompson PD, Arena R, Riebe D, Pescatello LS; American College of Sports Medicine. ACSM's new preparticipation health screening recommendations from ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, ninth edition. *Curr Sports Med Rep*. 2013 Jul-Aug;12(4):215-7.
142. Torii, M.; Hashimoto, M.; Hanai, A.; Fujii, T; et al. Prevalence and factors associated with sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol*. 2019, 29, 589–595.
143. Turesson C, Jacobsson LT, Sturfelt G, Matteson EL, et al. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007.
144. van Tubergen A, Weber U. Diagnosis and classification in spondyloarthritis: identifying a chameleon. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:253–61.
145. Verhoeven F, Tordi N, Prati C, Demougeot C, Mouglin F, Wendling D. Physical activity in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2016.
146. Vincent KR, Vasilopoulos T, Montero C, Vincent HK. Eccentric and Concentric Resistance Exercise Comparison for Knee Osteoarthritis. *Med Sci Sports Exerc*. 2019 Oct.
147. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:357-65
148. Young, R., Nix, S., Wholohan, A., Bradhurst, R., Reed, L., 2013. Interventions for increasing ankle joint dorsiflexion: a systematic review and meta-analysis. *J. Foot Ankle Res*. 6, 46.
149. Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Dahlqvist SR. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol* 1997;24:445-51.
150. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med*. 2015 Oct;278(4):369-95.
151. Wehbé M. Tendon gliding exercises. *Am J Occup Ther* 1987;41(3):164–7.

152. Wegner N, Wait R, Sroka A, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and  $\alpha$ -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010.
153. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007.
154. Wevers-de Boer K, Visser K, Heimans L et al. Remission induction therapy with methotrexate and prednisone in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis (the IMPROVED study). *Ann Rheum Dis* 2012;71:1472.
155. Weyand CM, Goronzy JJ. Disease-associated human histocompatibility leukocyte antigen determinants in patients with seropositive rheumatoid arthritis: functional role in antigen-specific and allogeneic T cell recognition. *J Clin Invest* 1990; 85:1051-7.
156. Wilsher M, Voight L, Milne D, et al. Prevalence of airway and parenchymal abnormalities in newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Respir Med* 2012; 106.
157. Wilson B, Robertson K, Burnham J, Yonz M, Ireland M, Noehren B. The Relationship Between Hip Strength and the Y Balance Test. *J Sport Rehab*. 2018.
158. Xie Y, Guo F, Lu Y, Guo Y, Wei G, Lu L, et al. A 12-week Baduanjin Qigong exercise improves symptoms of ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Compl Ther Clin Pract* 2019;36:113e9.
159. Zhang F, Wang Z, Su H, Zhao H, Lu W, Zhou W, Zhang H. Effect of a home-based resistance exercise program in elderly participants with osteoporosis: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int*. 2022 Sep;33(9):1937-1947.
160. <https://www.treccani.it>
161. <https://www.humanitas.it/malattie/malattie-reumatiche/>



## APPENDICI

MEZZO	TIPOLOGIA	ATTREZZO	CARICO (kg)	SERIE/RIP	REC.	TUT ECC	PROGRESSIONE INTENSITA'
WARM UP	mobilità articolare	tappetino/sedia	5'				
	Equilibrio-coordinazione		5'				
Circuito RET TOTAL BODY* 2-3 serie	<b>Box squat &gt; Air squat</b>	sedia 50cm	b.w.>5 >10>15	2>3 x 8-10	1'	5"	kg, aumento ROM
	<b>Incline push up</b>	tavolo-panca	b.w.	2>3 x 8-10	1'	4"	riduzione altezza piano d'appoggio
	<b>calf</b>	tappetino-trave-sedia	b.w.	2>3 x 10-12-15	1'	3"	aumento del ROM
	<b>rematore</b>	elastico	10>15>20>25	2>3 x 8-10-12	1'	4"	resistenza elastico, poi monoarto
	<b>alzate lat.</b>	manubri	0>0,5>1>1,5>2>3	2>3 x 8-10-12	1'	4"	kg
	<b>ponte glutei</b>	tappetino	b.w.	2>3 x 8-10-12	1'	4"	bipodalico->monopodalico
COOL DOWN	stretching**		5'				

**Appendice 1.** b.w.= body weight. \*fase eccentrica enfatizzata con aumento del time under tension: 1" CON dai 3" ai 5" ECC in base al ROM dell'esercizio, per il

tempo specifico vedere colonna TUT ECC. \*\*stretching statico dei gruppi muscolari più coinvolti.

Per quanto riguarda la progressione: inizialmente volume (da 1 a 3 serie, da 8 a 12 ripetizioni) poi progressione di intensità (prima kg, poi monoarto), infine aumento del ROM dove possibile. Le progressioni d'intensità avvenivano nel momento in cui il soggetto percepiva un livello di fatica <12/20 di BORG. Il carico varia in base al soggetto. È meglio dare importanza a completare il numero di ripetizioni, abbassando carico e ROM in presenza di dolore.

- SQUAT. A: air squat bilancere; B: air squat piastra; C: box squat piastre



- INCLINE PUSH UP



- CALF su trave



- REMATORE con elastico



- ALZATE LATERALI





- PONTE GLUTEI. A: monopodalico B: bipodalico, eliminando il sostegno degli altri superiori per aumentare lo stimolo propriocettivo a livello degli arti inferiori.



*Ringraziamenti:*

*Al termine di questa bell'esperienza durata tutto l'ultimo anno di Magistrale, un profondo ringraziamento va alla mia relattrice Prof. Tatiana Moro, la quale mi ha permesso di sviluppare un'idea che fino ad un anno fa non credevo fosse possibile realizzare, mettendo a disposizione tutto il necessario e guidandomi nello sviluppo di un pensiero critico, oggettivo e razionale, ossia nello sviluppo del metodo scientifico.*

*Inoltre, un ringraziamento va anche a tutte le persone del dipartimento di Scienze Biomediche che mi hanno aiutato nello svolgimento dei vari test.*

*Infine, ringrazio anche tutti i miei soggetti A.R.T.E., poiché hanno creduto in me e soprattutto hanno dato fiducia alla mia idea, dimostrando molta disciplina e rigore, tipico di persone che sanno affrontare sfide ben più grandi di un periodo di allenamento, insegnandomi il significato di resilienza, e di quanto valga la vita.*

***Angelo Righetto***