

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA

Direttore

Chiar.mo Prof. Roberto Vettor

U.O.C.di Reumatologia

Direttore

Chiar.mo Prof. Andrea Doria

TESI DI LAUREA

**INTERVENTO DI DIETA CHETOGENICA IN PAZIENTI AFFETTI DA
ARTRITE PSORIASICA: STUDIO PROOF OF CONCEPT**

Relatrice: Prof.ssa Roberta Ramonda

Correlatrice: Dott.ssa Francesca Ometto

Laureando: Evangelista Filippo

Matricola: 1176777

A.A. 2022-2023

INDICE

SOMMARIO	Errore. Il segnalibro non è definito.
INTRODUZIONE	8
CAPITOLO 1 – ARTRITE PSORIASICA	8
1.1 Definizione	8
1.2 Epidemiologia	9
1.3 Eziopatogenesi	10
1.4 Manifestazioni cliniche	14
1.5 Esami di laboratorio	16
1.6 Classificazione e diagnosi	17
1.7 Prognosi	20
1.8 Imaging	21
1.9 Valutazione clinimetrica	23
1.10 Trattamento	31
1.11 Strategie di trattamento e linee guida	36
CAPITOLO 2 – DIETA CHETOGENICA	433
2.1 Ruolo della dieta nelle malattie reumatologiche	43
2.2 Ruolo patogenetico della dieta nelle malattie reumatologiche	44
2.3 Componenti delle diete	46
2.4 Tipologie di diete	Errore. Il segnalibro non è definito.
2.5 Dieta chetogenica e dieta chetogenica a bassissimo contenuto calorico (VLCKD) Errore. Il segnalibro non è definito.	
OBIETTIVI DELLO STUDIO	62
PAZIENTI E METODI	63
3.1 Disegno dello studio	63
3.2 Pazienti	63
3.3 Dati raccolti	64
3.4 Analisi statistiche	65
RISULTATI	67
4.1 Caratteristiche sociodemografiche, di malattia e trattamenti	67
4.2 Misure di attività di malattia al W0	68
4.3 Indici di flogosi al W0	68
4.4 Associazione tra le variabili antropometriche, cliniche e indici di flogosi con le caratteristiche al W0	69
4.5 Variabili antropometriche nel corso dello studio	69
4.6 Variazione variabili cliniche nel corso dello studio	70
4.7 Variazione degli indici di flogosi nel corso dello studio	70
4.8 Variazione variabili di laboratorio nel corso dello studio	71
4.9 Variazione dei consumi alimentari dell'attività fisica	72
4.10 Variazione del test di permeabilità intestinale	72
4.11 Correlazione tra la variazione delle variabili antropometriche e le variabili cliniche, indici di flogosi e variabili di laboratorio nel corso dello studio	73
4.12 Associazione tra la variazione delle variabili antropometriche, cliniche e indici di flogosi con le caratteristiche al W0	74
4.13 Variazione delle misure clinimetriche e indici di flogosi rispetto al calo ponderale	75
4.14 Variazione delle misure clinimetriche e indici di flogosi rispetto all'incremento di attività fisica	75
DISCUSSIONE	117
CONCLUSIONI	122
BIBLIOGRAFIA	123

SOMMARIO

Introduzione

L'artrite psoriasica (PsA) è una malattia infiammatoria che coinvolge lo scheletro periferico, assiale e la cute. La very low-calorie ketogenic diet (VLCKD) è un regime alimentare restrittivo, povero di carboidrati e ricco di grassi, per il trattamento dell'obesità. Nelle malattie reumatologiche solo la dieta mediterranea e un adeguato apporto calorico sono raccomandabili per l'effetto sull'aspetto infiammatorio e il controllo del peso.

Scopo dello studio

È determinare l'effetto della VLCKD di 9 settimane in pazienti affetti da PsA in sovrappeso moderato o obesità di I grado sull'attività di malattia e gli indici di flogosi.

Materiali e metodi

Si tratta di uno studio proof-of-concept single-arm monocentrico in pazienti a cui è stato offerto un trattamento di 9 settimane basato sulla VLCKD. I criteri di inclusione erano: età ≥ 18 anni, PsA stabile nei 6 mesi precedenti; BMI ≥ 27 e < 35 . Sono stati esclusi: pazienti già in diete specifiche, controindicazioni alla dieta chetogenica. I pazienti sono stati valutati ogni 3 settimane da un nutrizionista e al basale (W0) e alla settimana 9 (W9) anche dal reumatologo. Sono state raccolte misure antropometriche, attività di malattia (artrite), entesite, dattilite, psoriasi, patient reported outcomes e questionari sulle abitudini alimentari. I dati di laboratorio raccolti includevano, oltre ai comuni esami ematochimici: PCR ultrasensibile, VES, IL-1, IL-6, TNF α , IL-18, calprotectina fecale, test di permeabilità intestinale, insulinemia e profilo lipidico. L'analisi statistica è stata condotta con test non parametrici dato il piccolo campione. Tutte le variabili continue sono riportate come mediana e range interquartile.

Risultati

Sono stati inclusi 15 pazienti da aprile 2022 a marzo 2023. Nessuno dei pazienti è uscito dallo studio. I pazienti erano 7(46,6%) maschi, con età di 55 anni (50,5;62,5), 10 (70%) erano in trattamento con biologico. Al W0, il BMI era 31(29,1;31,7), l'attività di malattia psoriasica secondo DAPSA era 10,2(5,1;14,5). Al W9 tutti i pazienti hanno terminato lo studio con significativa riduzione delle misure antropometriche con BMI 27 (26,55;28,1)(p=0,001). Al W9 si sono inoltre ridotte significativamente DAPSA pari a 4,00 (1,58;10,07)(p=0,023), la psoriasi cutanea con PASI pari a 0 (0;0)(p=0,027) e la VAS-dolore pari 2,5 (1;3,75)(p=0,030). Non

si sono osservate differenze significative tra gli indici di flogosi, le misure di dattilite e malattia assiale. Sono migliorati inoltre il profilo lipidico e l'insulinemia. I pazienti con livelli più alti di TNF α al W0 erano quelli che ottenevano un minore beneficio su PASI e DAPSA. Le analisi di correlazione non hanno rivelato alcuna associazione significativa tra il miglioramento di BMI, circonferenza addominale o peso e le misure cliniche nonostante ci fosse un trend verso un miglioramento maggiore di DAPSA, PASI e TNF α in chi presentava un calo pari o superiore a 10 kg.

Conclusioni

La VLCKD è ben tollerata ed efficace nei pazienti con ApS con obesità o sovrappeso moderato e consente di ottenere ottimi risultati sul calo ponderale, miglioramento del profilo lipidico e anche dell'attività di malattia articolare e cutanea. Sembra inoltre che il miglioramento dell'artrite psoriasica sia associato all'entità del calo ponderale. Il TNF α tra gli indici di flogosi appare il più promettente nel rispecchiare l'entità del calo ponderale e nel predire chi beneficerà meno della VLCKD dal punto di vista dell'attività della malattia psoriasica.

ABSTRACT

Introduction:

VLCKD is a restrictive, low-carbohydrate, high-fat diet used for the treatment of obesity that has benefits on blood pressure, glucose, azotemia, and lipids. In rheumatologic diseases, only the Mediterranean diet and a reduced caloric intake have to date been shown to give benefit in controlling disease activity.

Purpose of the study:

Is to determine the effect of a 9-week VLCKD in psoriatic arthritis patients with moderate overweight or grade I obesity on indices of disease activity (as measured by DAPSA).

Materials and Methods:

This was a single-arm proof-of-concept study in patients who were offered a 9-week VLCKD-based treatment. Inclusion criteria were: age ≥ 18 years, psoriatic arthritis stable within the previous 6 months; BMI ≥ 27 ; < 35 . Exclusion criteria were: patients already on specific diets and those with contraindications to ketogenic diet. Patients were evaluated every 3 weeks by a nutritionist and at baseline (W0) and week 9 (W9) also by the rheumatologist. Anthropometric measures, arthritis activity, enthesitis, dactylitis, psoriasis, pain and patient reported outcomes and eating habits questionnaires were collected. Laboratory data collected were in addition to the common hematochemical tests: ultrasensitive CRP, ESR, IL-1, IL-6, TNF α , IL-18, fecal calprotectin, intestinal permeability test, insulinemia, and lipid profile. Statistical analysis for comparing values at W0 and W9 was based on non-parametric tests (Wilcoxon test and the Chi-square test). The association between anthropometric and laboratory continuous variables was tested with Spearman's correlation. All continuous variables are reported as median and interquartile range.

Results

Fifteen patients were included from 04/2022 followed until 03/2023. None of the patients dropped out. The patients were 7 males with median age of 55 years(50.5;62.5), disease duration was 8.8 years(5.1;11.8). Ten patients were on biologic treatment. At W0, BMI was 31(29.1;31.7), disease activity according to

DAPSA was 10.2(5.1;14.5). At W9, anthropometric measures were significantly reduced with BMI 27(26.55;28.1)(p=0.001) and abdominal circumference of 96 cm(92.25;102.5)(p=0.001). At W9, DAPSA of 4 (1.58;10.07)(p=0.023), PASI of 0 (0;0)(p=0.027) and VAS-pain of 2.5 (1;3.75)(p=0.030)(p=0.030) were also significantly reduced compared with W0. Among the measures of inflammation, only ESR at W9 equal to 20 mm/h(11.5;36.5)(p=0.006) was significantly reduced compared to W0. Significant were the reductions in blood glucose equal to -2 mg/dl(91;109), total cholesterol equal to -19 mg/dl(160.5; 225), LDL cholesterol equal to -12 mg/dl(67.5; 138.5), HDL cholesterol equal to -3 mg/dl(41.5; 65) and triglycerides -2 mg/dl(68;87).

Conclusions:

VLCKD is effective and may be useful for patients with psoriatic arthritis and obesity or moderate overweight, improving the metabolic profile but also the activity of rheumatic joint disease. In particular, skin psoriasis and painful symptoms may improve. Probably, a VLCKD for longer periods could provide additional benefits on the inflammatory components measured on serum.

INTRODUZIONE

CAPITOLO 1 – Artrite Psoriasica

1.1 Definizione

L'artrite psoriasica (PsA) è una malattia infiammatoria cronica delle articolazioni che si sviluppa nei pazienti affetti da psoriasi. È caratteristica l'assenza nel siero del FR. L'eziologia della malattia è ancora poco chiara, ma sono state identificate diverse associazioni genetiche. L'eziologia della malattia è multifattoriale ed è presente anche un ruolo da parte di fattori ambientali. L'infiammazione è causata da reazioni immunologiche che portano al rilascio di citochine. Le alterazioni strutturali a carico dell'osso di solito si manifestano dopo alcuni mesi dall'inizio dei sintomi clinici.

Tipicamente, la PsA coinvolge le articolazioni con un pattern asimmetrico (oligoarticolare). Lo spettro dei sintomi include alterazioni infiammatorie nelle inserzioni delle capsule articolari, dei tendini e dei legamenti sulla superficie ossea. La malattia può avere un decorso diverso (per esempio poliarticolare e simmetrica), assiale, ma più frequentemente si manifesta come oligoartrite.

L'artrite spesso tende ad associarsi a livello cutaneo alla psoriasi volgare, una manifestazione cutanea esantematica e desquamante di morfologia, estensione, severità e decorso variabile e può presentare altre manifestazioni come osteoporosi, uveite, infiammazione dell'intestino e comorbidità cardiovascolari

L'imaging gioca un ruolo importante nella diagnosi della PsA. La radiografia classica è stata utilizzata a questo scopo per oltre un secolo. Consente di identificare le fasi tardive della malattia, quando “ci sono le alterazioni ossee”. Negli ultimi 20 anni sono state introdotte nuove modalità di imaging, come l'ecografia (US), la tomografia computerizzata (CT) e la risonanza magnetica (RM), che sono diventate importanti strumenti diagnostici per la valutazione delle malattie reumatologiche. Consentono l'individuazione e il monitoraggio delle alterazioni infiammatorie anche precoci. Di conseguenza la diagnosi può essere precoce e i pazienti possono

accedere in tempi più brevi al trattamento e quindi il danno strutturale articolare articolazioni può essere ridotto o evitato¹.

1.2 Epidemiologia

L'esatta prevalenza della PsA è difficile da stimare, a causa della mancanza di criteri diagnostici ampiamente accettati e della difficoltà nel formulare la diagnosi. Ciononostante le stime più precise, collocano la prevalenza della PsA tra il 2-3% nella popolazione generale, mentre tra coloro affetti da psoriasi, la prevalenza varia dal 6-42%².

La prevalenza varia in base alla regione geografica, infatti i dati oscillano tra 1 caso ogni 10⁵ abitanti in Giappone e i 420 casi ogni 10⁵ abitanti in Italia. Secondo una metanalisi, che ha analizzato i risultati di un totale di 266 studi epidemiologici, con 976.408 pazienti affetti da psoriasi, la prevalenza di PsA tra i pazienti affetti da psoriasi è del 19,7% (95% IC, 18,5%-20,9%), mentre l'incidenza tra i pazienti affetti da psoriasi variava da 0,27 a 2,7 per 100 persone-anno. Nei bambini e negli adolescenti (<18 anni), la prevalenza era del 3,3% (95% IC, 2,1%-4,9%). Nei pazienti affetti da psoriasi la prevalenza di PsA era del 22,7% (95% IC, 20,6%-25,0%) nei pazienti europei, del 21,5% (95% IC, 15,4%-28,2%) nei pazienti sudamericani, del 19,5% (95% IC, 17,1%-22,1%) nei pazienti nordamericani, del 15,5% (95% IC, 0,009%-51,5%) nei pazienti africani e del 14,0% (95% IC, 11,7%-16,3%) nei pazienti asiatici³.

La psoriasi si può presentare con due diversi sottotipi clinici, caratterizzati da una differente incidenza del coinvolgimento articolare:

- *Tipo I* con esordio precoce e manifestazioni cliniche precedenti 40 anni (85% dei pazienti, con un picco d'incidenza tra i 18 e i 22 anni, più grave e frequentemente complicata dall'artrite), in cui il contributo dei fattori genetici è chiaramente evidente e spesso associato agli alleli HLA-Cw*0602 e il locus PSORS1 (35-50%)⁴
- *Tipo II* con sintomi tardivi, dopo i 40 anni, la maggiore incidenza tra i 57 e i 60 anni, con un decorso lieve e raramente associato all'artrite. In questo caso gli alleli HLA-Cw*0602 sono presenti solo nel 15% dei pazienti^{5,6}.

1.3 Eziopatogenesi

L'eziologia della PsA resta tutt'ora sconosciuta, ciononostante ne viene riconosciuta una multifattorialità, in particolare i fattori genetici di immunità innata e adattativa. Il carattere autoimmunitario della PsA è stato primariamente ipotizzato a seguito del riscontro di cellule T autoreattive all'interno delle membrane sinoviali dei pazienti affetti da PsA⁷, Tali risultati sono poi stati confermati anche dal riscontro di autoanticorpi nel siero di pazienti affetti.

In studi familiari, è emerso un aumento del rischio di insorgenza della malattia fino a 5 gradi di parentela⁸. Questo perché la patologia è associata al profilo genetico espresso dagli alleli del MHC di classe I. In particolare è riscontrata una forte associazione tra PsA e alplotipi HLA B27 e HLA B7⁹, con la variante B27 spesso presente in pazienti con una manifestazione assiale della patologia¹⁰.

Per quanto riguarda i pazienti affetti da psoriasi si riscontra, inoltre, una forte associazione con l'allele HLA Cw6, mentre la forma associata alle manifestazioni articolari riconosce una correlazione con l'HLA B16. Invece, gli alplotipi HLA B*27 05 02, HLA B*08 01 01, e HLA C*07 01 01 sono associati a differenti sottotipi clinici della PsA e polimorfismi del recettore per interleuchina 23 (IL23R)¹¹. Da ricordare anche la stretta associazione con il tumor necrosis factor induced protein 3 (TNFFAIP3)¹².

Non è ancora chiaro a quali fattori ambientali associare lo sviluppo della patologia, ciononostante studi condotti su pazienti con artrite reumatoide suggeriscono che microrganismi, fattori traumatici, agenti chimici potrebbero contribuire¹³. Tra questi il più importante associate all'esordio del PsA è l'infezione di specifici patogeni: stafilococchi e streptococchi che vengono spesso isolati in analisi culturali fatte su lesioni cutanee, e talvolta anche con un elevato titolo di antistreptolisina O¹⁴.

Da evidenze sperimentali è emerso come stimoli ambientali (traumi o in particolare le infezioni) provochino danni a carico della cute e la produzione di peptidi antimicrobici da parte dei cheratinociti. Questi peptidi formano complessi con molecole di acido desossiribonucleico(DNA) o acido ribonucleico (RNA), che a loro volta possono attivare cellule dendritiche plasmacitoidi (pDC) attraverso i segnali dei recettori toll-like (TLR) 7 e TLR9. Le pDC producono interferoni di

tipo I (IFN), attirando cellule dendritiche mieloidi e linfociti T. Le citochine prodotte dalle cellule dendritiche mieloidi includono IL-12 e IL-23, queste citochine attivano le cellule helper T (Th) a differenziarsi verso un fenotipo T helper (Th)1 e Th17, rispettivamente. Le cellule Th1 attivate secernono interferon (IFN)- γ e fattore di necrosi tumorale α (TNF α), mentre le cellule Th17 producono IL-17 e IL-22. Queste citochine pro-infiammatorie inducono la proliferazione dei cheratinociti e sostengono ulteriormente l'infiammazione della cute con formazione di placche psoriasiche (Figura 1). Le cellule T CD8 positive all'IL-17 sono molto presenti anche nel liquido sinoviale articolare. L'accumulo di IL-17 nell'articolazione induce un processo infiammatorio a carico del tessuto sinoviale, stimolando un processo di neoangiogenesi, il quale agisce sinergicamente con altre citochine (tra cui l'IL-1 β , il TNF α e l'oncostatina M) per regolare l'azione delle metalloproteinasi di matrice e per aumentare l'attività osteoclastica.

I polimorfismi a singolo nucleotide di IL-12B, IL-23A e STAT3, i cui prodotti proteici sono coinvolti nella differenziazione delle cellule Th17, conferiscono suscettibilità all'artrite psoriasica. Il ligando del recettore di tipo 4 delle chemochine (CXCL4) potenzia la produzione di citotossine proinfiammatorie, in particolare l'IL-17A, da parte delle cellule T umane CD4-positivo, direttamente o indirettamente (attraverso le cellule mieloidi che presentano l'antigene). Anche l'IL-22 sembra avere un ruolo chiave, attivando i sinoviociti rendendoli simili ai fibroblasti attraverso la via fosfatidilinositolo-3-chinasi - recettore bersaglio della rifampicina nei mammiferi (PI3K-mTOR), inducendo l'osteoclastogenesi (effetto mediato dal ligando del recettore del fattore di necrosi tumorale 11A (RANKL) attraverso l'attivazione delle vie di segnalazione mitogen-activated protein kinase-nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (p38 MAPK- NF- κ B) e Janus chinasi2- Signal Transducers of Activated Transcription (JAK2-STAT3)) e promuovendo la proliferazione, la migrazione e la differenziazione osteogenica delle cellule staminali mesenchimali. Inoltre, in un modello murino di PsA R26STAT3C CD4Cre mice), l'aumento dell'infiammazione mediata dai Th17 ha indotto un'infiammazione cutanea e sinoviale, parallelamente a effetti di riassorbimento osseo mediati dall'IL-17A e dall' IL-22. Questi studi forniscono prove convincenti di un ruolo chiave dell'IL-22, oltre all'IL-17, nella patogenesi

dell'artrite psoriasica¹⁴. Questo modello patogenetico è inoltre supportato dall'efficacia delle terapie biologiche, come gli anticorpi monoclonali contro TNF α , la subunità p40 condivisa da IL-12 e IL-23 (ad esempio, ustekinumab) e il recettore di IL-17 (ad esempio, secukinumab, ixekizumab). Queste terapie approvate, insieme all'inibitore della fosfodiesterasi 4 (PDE-4) apremilast, sono diventate i nuovi punti di riferimento nella terapia della PsA grave¹⁵

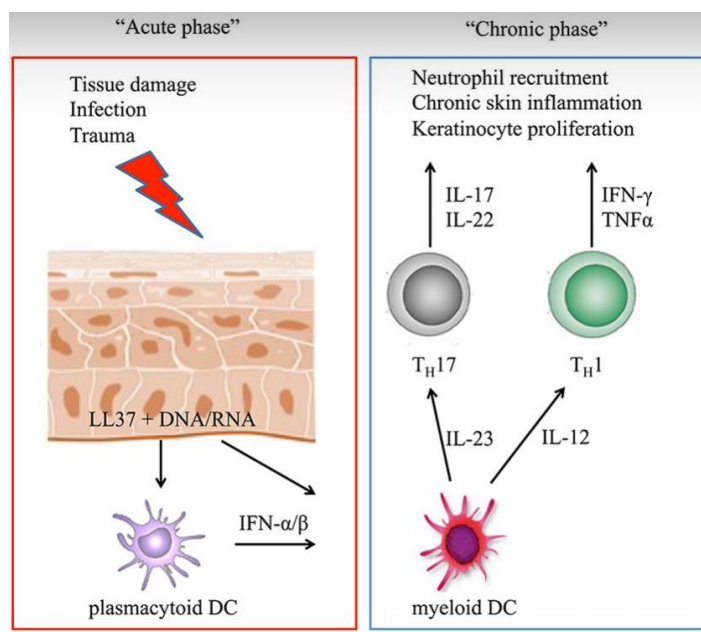


Figura I. Modello immunopatogenetico proposto per la patogenesi della PsA a partire dal danno cutaneo¹⁶

È inoltre possibile considerare le forme severe di psoriasi come un fattore di rischio per la PsA, infatti è stato ipotizzato come un maggior carico di infiammazione della cute potesse contribuire ad un'infiammazione sistemica, tale da innescare la PsA⁹. Oltre a essere un fattore di rischio per eventi cardiovascolari importanti, la psoriasi causa disfunzione vascolare nel sito di infiammazione (cute e tessuto sinoviale). A causa dell'incremento dell'attività metabolica nel tessuto infiammato, che crea un microambiente ipossico, c'è un aumento dell'espressione di fattori di crescita angiogenici, tra cui il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), quindi, la neo-angiogenesi di vasi sanguigni immaturi e maggiormente permeabili alle cellule infiammatorie. I vasi sanguigni permeabili facilitano l'invasione dei leucociti dai vasi sanguigni ai tessuti cutanei e articolari l'ambiente ipossico cambia il

metabolismo delle cellule immunitarie e potenzia ulteriormente la produzione di citochine e l'infiammazione in situ¹⁷.

Un altro meccanismo eziopatologico ipotizzato per la PsA sono le alterazioni epigenetiche. Tali processi patologici si basano su meccanismi di metilazione del dinucleotide CpG all'interno del DNA, operati dalla DNA Metil-transferasi, che si associano ad una riduzione di trascrizione del materiale genetico¹⁸. Queste alterazioni possono rendere il paziente maggiormente suscettibile ai fattori ambientali¹⁹. In uno studio del 2018 è emerso come in modelli murini la soppressione del gene N-WASP (neural Wiskott-Aldrich syndrome protein) nei cheratinociti in seguito ad alterazioni epigenetiche provochi l'espressione di IL-23 da parte dei cheratinociti stessi, in quanto regolata dalla metilazione dell'istone 3 lisina 9 (H3K9). Con IL-23 segue l'attivazione delle cellule produttrici IL-17 e l'instaurarsi di una condizione infiammatoria cronica. Inoltre, è stato dimostrato come nei cheratinociti umani il segnale del TNF α attraverso la fosforilazione di N-WASP induca la degradazione delle due metiltransferasi H3K9, G9a e GLP, portando ad un aumento dell'espressione di IL-23, suggerendo quindi un possibile legame tra le modifiche istoniche e la cascata di citochine TNF/IL-23/IL-17 che contribuisce all'infiammazione cutanea cronica²⁰(Figura II).

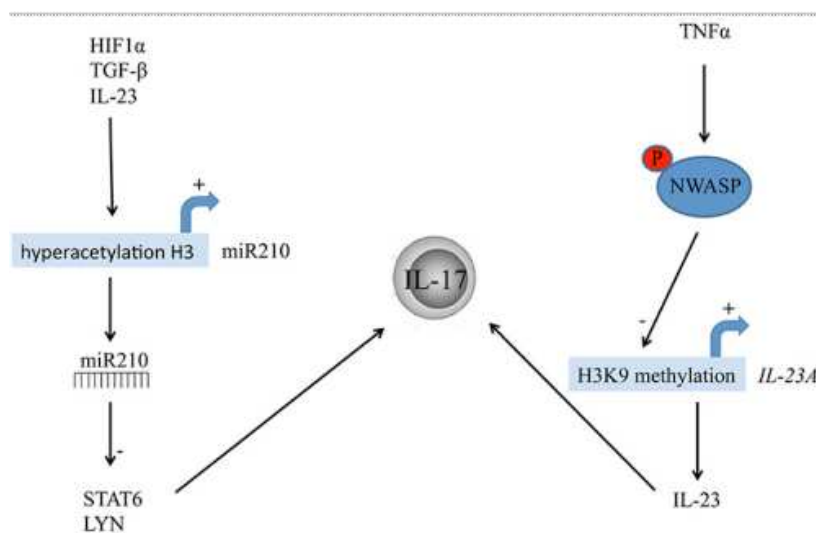


Figura II. Modello patogenetico epigenetico per la patogenesi della PsA¹⁶

Tra tutte le citochine, un ruolo chiave è giocato dal $\text{TNF}\alpha$, che rappresenta ora il bersaglio terapeutico più importante. Il $\text{TNF}\alpha$ ha una molteplicità di azioni, tra cui l'amplificazione della cascata delle citochine, ma anche la proliferazione dei cheratinociti nella psoriasi, inoltre induce la distruzione della cartilagine da parte delle metalloproteasi (MMPs), stimola il riassorbimento osseo mentre inibisce la sintesi ossea²¹. Infatti, il processo erosivo sembra essere dovuto all'interazione tra il recettore attivatore NF-kb (RANK), espresso dai precursori degli osteoclasti, e il ligando del recettore attivatore NF-kb (RANKL), presente negli osteoblasti, nelle cellule stromali del midollo osseo, ma soprattutto nell'infiltrato cellulare dell'articolazione. Questa interazione stimola la maturazione degli osteoclasti che sono responsabili del danno osseo con riassorbimento e successiva produzione di calcificazioni a livello dell'entesi. Studi recenti mostrano che i precursori degli osteoclasti sono aumentati nell'osso e nel sangue periferico dei pazienti affetti da PsA, inoltre che il blocco del $\text{TNF}\alpha$, riduce i precursori degli osteoclasti nel sangue periferico²².

1.4 Manifestazioni cliniche

Negli ultimi anni, l'evidenza che molteplici manifestazioni extra-cutanee e articolari appartengono al quadro della PsA, ha fatto sì che si faccia riferimento alla PsA come di Malattia Psoriasica Sistemica (SysPsD). Così, SysPsD rappresenta una condizione infiammatoria cronica eterogenea con un ampio spettro di manifestazioni fenotipiche, che possono verificarsi solo a livello delle articolazioni o in combinazione con diverse manifestazioni cliniche.

I sintomi più suggestive di PsA includono la rigidità mattutina per >30 minuti, il dolore articolare, il dolore aggravato dal riposo e alleviato dal movimento, i sintomi migliorati dall'uso di Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) o corticosteroidi, l'eritema o il calore articolare e la stanchezza. Tra i possibili segni clinici si annoverano il versamento articolare, la limitazione dell'escursione articolare e la deformità articolare.

In termini di artrite periferica, la presentazione è simile a quella della maggior parte delle forme di artrite infiammatoria, anche se il modello di coinvolgimento articolare può variare, in base alla presentazione oligoarticolare o poliarticolare. Il coinvolgimento dell'articolazione interfalangea distale è più comune nei pazienti con PsA rispetto a quelli con altre forme di artrite infiammatoria. La presentazione clinica dell'infiammazione muscolo-scheletrica può essere utile per differenziare la PsA da altre forme di artrite infiammatoria (Tabella 1). Oltre all'artrite periferica, i pazienti spesso presentano coinvolgimento di altri tessuti muscoloscheletrici, tra le manifestazioni di maggior rilievo: l'entesite, osservata fino al 67% dei pazienti al momento della presentazione; la dattilite, osservata dal 12 al 39% dei pazienti; e il coinvolgimento assiale nell'ambito del fenotipo della spondiloartrite assiale, osservato nel 5-28% dei pazienti alla diagnosi, ma potenzialmente fino al 70% dei pazienti con malattia in fase avanzata. Sebbene la maggioranza dei pazienti con la PsA presenti un coinvolgimento muscolo-scheletrico periferico, la prevalenza della malattia assiale in associazione alla psoriasi è stata riportata dal 7 al 17% in alcune coorti²³.

Tabella I. Distinguishing clinical, laboratory and radiographic features of PsA

Feature	Psoriatic arthritis	Rheumatoid arthritis	Osteoarthritis	Ankylosing spondylitis
Polyarticular	Common	Very common	Common	Rare
Oligoarticular	Common	Occasional	Common	Occasional
Distal interphalangeal joint involvement	Common	Rare	Common	Rare
Axial spondyloarthritis	Common	No	No	Nearly always
Dactylitis	Common	No	No	Rare
Entesitis	Common	Rare	No	Common
Psoriasis	Very common	Rare	Rare	Occasional
Nail dystrophy	Very common	No	No	Occasional
Rheumatoid factor-positive	Occasional	Very common	Rare	Rare
aCCP-positive	Rare	Very Common	Rare	Rare
Elevated ESR or elevated CRP	Common	Very common	Rare	Common
HLA-B27 positivity	Occasional	Rare	Rare	Very common
Joint erosion ^a	Common	Very common	Occasional	Occasional
Osteoproliferation ^a	Common	Rare	Common	Very common ^b
Sacroiliitis on radiographs ^a	Occasional	No	No	Nearly always

aCCP, anti-cyclic citrullinated peptide; common, 30–60%; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; nearly always, >90%; no, not found; occasional, 10–30%; PsA, psoriatic arthritis; rare, <10%; very common, 60–90%. ^aIn disease of >2 years duration. ^bVery common in spine or sacroiliacs; occasional in peripheral skeleton.

Una manifestazione extrarticolare principale in PsA è la psoriasi, la quale forma più comune è la psoriasi a placche o psoriasi vulgaris, caratterizzata da placche rosse e ben delimitate e da squame argentee e secche localizzate prevalentemente su gomiti, ginocchia e cuoio capelluto, oltre che nell'area ombelicale e lombosacrale. Le lesioni cutanee psoriasiche sono istologicamente caratterizzate da un'iperproliferazione di cheratinociti prematuri e da una cornificazione incompleta, che porta a un'epidermide ispessita con creste di rete allungate. Il derma è infiltrato da un numero anormale di cellule dendritiche, macrofagi e cellule²⁴.

1.5 Esami di laboratorio

L'assenza di indagini specifiche per confermare la diagnosi rende ragione del ritardo nella diagnosi del PsA rispetto all'artrite reumatoide (Tabella 1). Tra gli esami di primo livello in genere si utilizzano i marcatori di infiammazione/flogosi, tra cui la proteina C-reattiva (PCR), auto-anticorpi, come il fattore reumatoide, o i peptidi citrullinati.

I pazienti con PsA sono solitamente sieronegativi, anche se fattore reumatoide o gli anticorpi anti-citrullina non escludono la PsA. Elevati livelli di PCR sono riscontrati all'esordio nel 33-89% dei pazienti, pertanto, c'è una percentuale sostanziale di pazienti senza alterazioni bioumorali nonostante una malattia attiva.

Sono stati identificati anche pattern radiografici caratteristici della PsA, tali da essere stati aggiunti ai criteri classificativi della patologia. Queste alterazioni radiografiche di imaging sono maggiormente prevalenti con l'aumentare della durata della malattia. Nelle fasi iniziali, infatti, le radiografie appaiono spesso normali, poiché non si è verificato alcun danno osseo, e pertanto le radiografie spesso non sono di aiuto nella diagnosi all'esordio.

Uno studio del 2003 su pazienti con artrite periferica ha rilevato che il 27% dei pazienti presentava erosioni alla presentazione e i risultati sono stati simili nello studio Tight Control of PsA (TICOPA) del 2015²⁵. Tuttavia, in entrambi gli studi, la frequenza di malattia erosiva osservata era relativamente piccola, interessando solo poche articolazioni nella maggior parte dei pazienti esaminati.

La PsA è una patologia che clinicamente può presentarsi anche con un interessamento della componente assiale e questo può essere individuato radiograficamente con anomalie a livello delle articolazioni sacroiliache o della colonna vertebrale. Anche in questo caso, il coinvolgimento assiale è più frequente negli stadi tardivi della malattia, con un valore limitato nella diagnosi precoce. In questo caso il coinvolgimento dell'articolazione sacroiliaca sembra piuttosto simile a quello osservato nella spondilite anchilosante, sebbene sia più comune un coinvolgimento sacroiliaco asimmetrico¹⁶.

1.6 Classificazione e diagnosi

Inizialmente la PsA veniva considerata come una malattia a carattere più indolente rispetto all'artrite reumatoide, con un'artrite con minori manifestazioni erosive e un forte impatto sulla qualità di vita. I ritardi diagnostici sono molto comuni, tanto da affliggere più della metà dei pazienti affetti nelle scores decadi, con notevoli ripercussioni articolari e funzionali a lungo termine.

Vista la presentazione clinica ampiamente eterogenea, nel 1973 Moll e Wright hanno proposto una classificazione a 5 punti dell'PsA, ancora in uso (Tabella II).

1) Asimmetrica e oligoarticolare

Questo è il fenotipo più frequente (tra il 60 e il 70% di PsA), colpisce asimmetricamente un massimo di 4 articolazioni, con maggiore interessamento di mani, ginocchia e caviglie. Nei casi in cui ad essere interessate sono prevalentemente le mani, l'infiammazione affligge maggiormente le articolazioni interfalangee distali (IFD) e metacarpofalangee (MCF), meno frequentemente le interfalangee prossimali (IFP). Può accadere che tutte e tre le articolazioni dello stesso dito possano essere interessate, presentandosi come un'artrite monodigitale. Fortemente caratteristica di questo fenotipo è la dattilite, o la tumefazione di un intero dito a seguito di una tenosinovite sviluppatasi a livello dei tessuti molli.

2) PsA Classica

In caso di esclusivo interessamento dell'IFD, la PsA può definirsi "classica". Tale forma affligge circa il 5-10% dei pazienti affetti da PsA, cui spesso presentano

artrite a livello delle mani associate ad un interessamento psoriasico a livello ungueale.

3) *Mutilating PsA*

Forma rara con erosioni ossee rapide e osteolisi distruttiva delle dita delle mani e dei piedi.

4) *Simmetrica e poliarticolare*

È un fenotipo che interessa circa il 15-20% dei pazienti con PsA. Per le caratteristiche in comune con l'artrite reumatoide, viene spesso definite "rheumatoid-like". Nonostante la minor evolutività della PsA, la tendenza ad interessare maggiormente l'IFD e a presentarsi alle volte con un interessamento assiale, la diagnosi differenziale tra PsA e artrite reumatoide può risultare difficoltosa, specialmente se il fenotipo simmetrico-poliarticolare è associato ad una positività al fattore reumatoide.

5) *Anchilosante*

Il fenotipo anchilosante è caratteristico dei pazienti con positività genetica all'HLA-B27 con un predominante interessamento assiale. A differenza di una Spondilite Anchilosante, però, l'interessamento assiale è meno marcato, con una sacroileite spesso a carattere monolaterale con calcificazioni definite pseudosindesmofiti.¹

Tabella II. Sottotipi di artrite psoriasica secondo Moll e Wright

Five subtypes of psoriatic arthritis:	
1.	Symmetrical peripheral polyarthritis resembling RA
2.	Asymmetrical mono- or oligoarthritis usually involving the knee and small peripheral joints
3.	Axial spondyloarthropathy
4.	Predominant DIP joint involvement
5.	Arthritis mutilans associated with destruction, osteolysis, telescoping of fingers

Nonostante tale classificazione sia utilizzata in ambito clinico, sono ancora presenti lacune che non permettano di coprire l'intero spettro di manifestazioni cliniche del PsA. Per questo, nel 2006 sono stati elaborati dei criteri classificativi per questa patologia, i CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis (CASPAR) criteria (Tabella III), i quali attualmente rappresentano lo standard per la diagnosi della

patologia. Questi prendono in considerazione numerose manifestazioni dell'PsA come la psoriasi, l'onicopatia e la dattilite.

Tabella III. CASPAR criteria (classification criteria for Psoriatic Arthritis).

Un paziente con disturbo infiammatorio articolare (articolare, assiale ed entesitico) con ≥ 3 tra I seguenti	Score
<ul style="list-style-type: none"> • Psoriasi in atto o anamnesi personale o familiare positive per psoriasi 	2(Attualmente) o 1(In passato)
<ul style="list-style-type: none"> • Onicopatia psoriasica 	1
<ul style="list-style-type: none"> • Ricerca negative per fattore reumatoide 	1
<ul style="list-style-type: none"> • Dattilite (attualmente o in passato) 	1
<ul style="list-style-type: none"> • Evidenze radiografiche di neo-formazione ossea a livello juxta-articolare 	1

Dato che il 10-15% dei pazienti sviluppa l'artrite prima della psoriasi, un ulteriore problema può essere la potenziale presenza di PsA in assenza di psoriasi. In questa situazione, altre caratteristiche, tra cui una storia familiare di psoriasi, coinvolgimento muscolo-scheletrico tipico e una sierologia negative per il fattore reumatoide, possono aiutare a differenziare la PsA. Alle volte la psoriasi può non essere immediatamente identificabile, ma limitata a piccole aree, quali il cuoio capelluto, i gomiti o tra le natiche.

Invece, per i dermatologi e i medici di medicina generale che si prendono cura dei soggetti con psoriasi, la domanda chiave è se i pazienti hanno una artrite infiammatoria, un'artrosi o un dolore articolare meccanico. In generale, i test di laboratorio non sono di grande aiuto: i marcatori di infiammazione sistemica, come la PCR o la velocità di eritrosedimentazione (VES), possono essere elevati solo nel 50% dei casi e il fattore reumatoide a basso titolo e gli anticorpi anti-citrullina possono essere trovati fino al 10% dei casi. Attualmente, le linee guida del National Institute for Health and Care Excellence per la gestione della psoriasi suggeriscono che il questionario di screening del paziente Psoriasis Epidemiology Screening Tool compilato dal paziente dovrebbe essere utilizzato annualmente per identificare la PsA²⁶.

Sono state proposte anche altre classificazioni per la PsA, per esempio la classificazione secondo Marsal et al.²⁷ che differenzia manifestazioni assiali da

quelli periferici, la classificazione secondo Helliwell²⁸, che divide la PsA in tre gruppi, includendo anche la SAPHO, la classificazione secondo McGonagle²⁹, che valutando il maggior interessamento dell'entesi in questa patologia, ha proposto un'unificazione delle classificazioni patologiche, ed infine l'Assessment of SpondyloArthritis (ASAS) (Tabella IV) group che nel 2009 ha proposto i criteri radiologici come punto di partenza su cui basare la diagnosi. In accordo con questi, le diagnosi di Artrite Psoriasica si basa sull'interessamento primario di entesi ed articolazioni periferiche, valutando la presenza di sacroileiti monolaterali alla radiografia semplice o cambiamenti infiammatori attivi sulla Risonanza Magnetica (MRI)⁶.

Tabella IV. ASAS Classification criteria for peripheral spondyloarthritis

Peripheral arthritis (usually asymmetric inflammation of joints within lower extremities, enthesitis, dactylitis (sausage fingers) plus:	
≥ 1 SpA feature:	≥ 2 other SpA features:
psoriasis	arthritis
Crohn's Disease or Ulcerative Colitis	enthesitis
preceding infection	dactylitis/sausage-like toe or digit
HLA-B27	inflammatory back pain
uveitis	family history of SpA
sacroiliitis on plain radiography or MRI	

1.7 Prognosi

La prognosi dei pazienti affetti da PsA è molto variabile, è presente una diversa evoluzione tra manifestazioni articolari ed extraarticolari della malattia³⁰. La malattia articolare periferica è tipicamente oligoarticolare in fase precoce, mentre con l'avanzare della malattia è più spesso poliarticolare²⁷. Anche il coinvolgimento di altri distretti può cambiare nel tempo, in particolare il coinvolgimento assiale è sempre più comune con l'avanzare della malattia. Tuttavia, la spondiloartrite assiale e, nello specifico, la PsA con coinvolgimento assiale, possono essere difficili da diagnosticare in quanto la chiara evidenza di un coinvolgimento assiale con

evidenziate alla radiografia o chiare limitazioni dell'escursione articolare della colonna richiede molti anni per manifestarsi.

Diversi studi hanno tentato di identificare possibili fattori prognostici nella PsA. Questi fattori sono inclusi nelle raccomandazioni di trattamento pubblicate per aiutare ad individuare le decisioni terapeutiche, in particolare per iniziare una terapia precoce e aggressiva in presenza di tali fattori di evoluzione negativi. Per quanto riguarda l'artrite in particolare il numero di articolazioni coinvolte (poliartrite o cinque o più articolazioni), è un fattore prognostico negativo come anche la dattilite e alti livelli di marcatori sierici di flogosi³¹ (per esempio, PCR) o la presenza di malattia già erosiva alla diagnosi. Tuttavia, la chiara associazione tra questi fattori di rischio e l'evoluzione di malattia non è del tutto validata, manca e non è prevedibile l'esito nei singoli pazienti. Complessivamente, sebbene l'oligoartrite abbia meno probabilità della poliartrite di causare danni strutturali alle mani o ai piedi, essa può causare una rilevante limitazione funzionale³².

1.8 Imaging

L'erosione dell'osso e il danno della cartilagine con formazione di nuovo osso patologico è uno degli aspetti più caratteristici dell'artrite psoriasica (Figura III). Le radiografie delle articolazioni periferiche mostrano spesso la perdita di osso con erosioni eccentriche e riduzione degli spazi articolari, nonché la formazione di nuovo osso periostale, periostite, anchilosi ossea ed entesofiti (ovvero ossee anomale all'attaccatura di un tendine o di un legamento³³). Nello scheletro assiale, le alterazioni associate all'artrite psoriasica comprendono sacroileite, perlopiù unilaterale, e sindesmofiti marginali e verticali grossolani. Al contrario, nella spondilite anchilosante, l'interessamento sacroiliaco è tipicamente bilaterale e i sindesmofiti marginali sono più lineari. La risonanza magnetica può rivelare erosione ossea, sinovite ed edema osseo nelle articolazioni dello scheletro assiale, in particolare in corrispondenza delle entesi. L'edema del midollo osseo si osserva meglio nelle sequenze STIR (Short-Tau Inversion Recovery) pesate in T2 e sopresse dal grasso. L'ecografia, in particolare, con il power Doppler può essere utilizzata per identificare sinovite, ovvero proliferazione sinoviale con aumento del

flusso sanguigno nel tessuto sinoviale stesso, tenosinovite, entesofiti e ed erosioni ossee anche molto precoci³⁴.

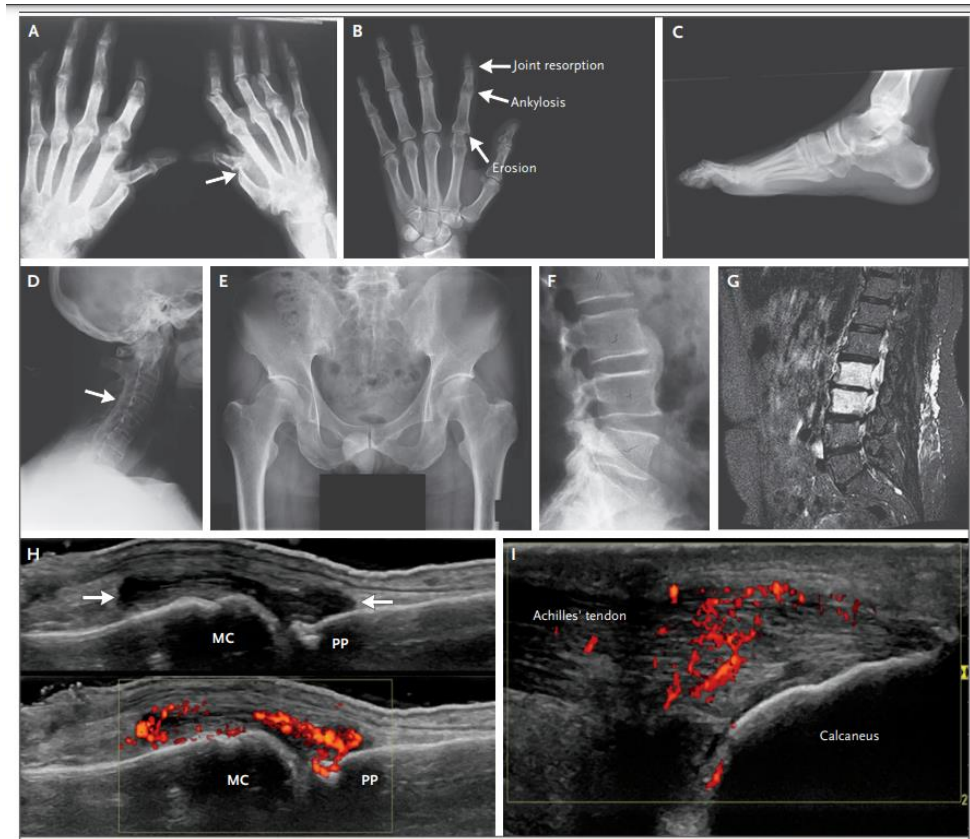


Figura III. Presentazione radiografica dell'artrite psoriasica²

[Il pannello A mostra “l'artrite mutilans”, con deformità a matita (freccia) e marcato riassorbimento osseo (osteolisi) nelle falangi della mano destra. La radiografia della mano nel pannello B mostra riassorbimento articolare, anchilosi ed erosione in un singolo raggio. Il pannello C mostra entesofiti alle inserzioni della fascia plantare e del tendine di Achille. Il pannello D mostra sindesmofiti che coinvolgono la colonna cervicale, con anchilosi delle articolazioni delle faccette (freccia). Il pannello E mostra una sacroileite di grado 3 bilaterale. Il pannello F mostra una sindesmofita marginale a ponte tra la quarta e la quinta vertebra lombare. Il pannello G mostra un edema del midollo osseo nella seconda e terza vertebra lombare in un paziente con psoriasi grave e una recente insorgenza di lombalgia. L'immagine ecografica in scala di grigi ad alta frequenza (15-MHz) nel pannello H mostra una sinovite dell'articolazione metacarpo-falangea. È evidente la distensione della

capsula articolare (freccie). I segnali rossi confluenti (riquadro nella parte inferiore dell'immagine) con power Doppler indicano iperemia sinoviale. MC indica la testa del metacarpo e PP la falange prossimale. L'immagine ecografica ad alta frequenza (15-MHz) nel pannello I mostra un'entesite. I segnali rossi confluenti nell'ecografia con power Doppler rappresentano l'iperemia; ovvero l'ipervascolarizzazione del tendine all'inserzione nel calcagno. Normalmente, invece la vascolarizzazione non è visualizzabile.]²

1.9 Valutazione Clinimetrica

All'esame obiettivo, del paziente con PsA, le caratteristiche cliniche da valutare sono numerose e specificatamente: l'interessamento articolare, cutaneo, ungueale, dattilico, entesitico e della colonna vertebrale. L'attività di malattia di questi domini può evolvere nel tempo in modo concorde o divergendo, contribuendo ad aumentare la complessità della diagnosi differenziale tra PsA ed artrite reumatoide. Sono state stabilite delle raccomandazioni GRAPPA-OMERACT per definire i domini clinici principali da valutare negli studi in PsA. Essi sono: l'artrite periferica, l'impegno cutaneo, lo stato di benessere generale del paziente, il dolore e funzionalità articolare. A questi si aggiungono domini secondari ovvero: l'entesite, la dattilite, l'impegno assiale, onicopatia, l'astenia e danno radiografico (Figura IV)

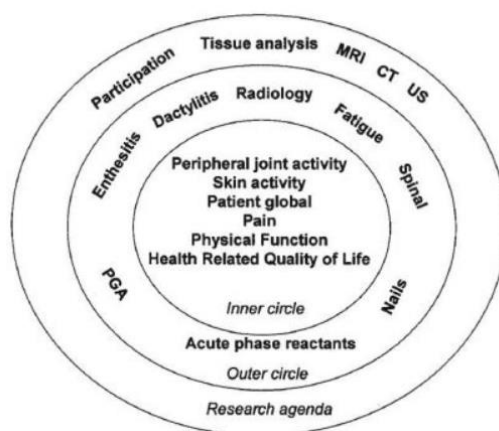


Figura IV. Domini per l'Artrite Psoriasica³⁵

[PGA=physical global assessment; MRI= Risonanza Magnetica Nucleare; CT= Tomografia Computerizzata; US= Ultrasound]

Alla diagnosi di PsA ha contribuito il contemporaneo sviluppo dei criteri CASPAR (Tabella III). Tali criteri, come già citato precedentemente, si sono rivelati più precisi dei precedenti, elaborati da Moll e Wright, e arrivano a registrare una sensibilità del 91,4% e una specificità del 98,7%³⁶.

Attualmente il gruppo GRAPPA ha avviato uno studio volto a ricavare semplici definizioni cliniche per ciò che costituisce l'artrite "infiammatoria", l'entesite e la spondilite, al fine di aiutare i non-reumatologi a distinguere le forme infiammatorie da quelle non-infiammatorie [Mease PJ: in un'osservazione non pubblicata].

1) *Valutazione articolare*

Per la valutazione delle articolazioni dolenti e tumefatte è necessaria la palpazione a livello di esame obiettivo. Secondo alcuni studi sarebbe necessario applicare una pressione di circa 4 Kg/cm² oppure, in senso più pratico, applicare una pressione con un dito tale da far sbiancare l'unghia. Le articolazioni prese in analisi sono poi inserite in una conta generale di 66 o 68 articolazioni totali, che sembrerebbe dare risultati più affidabili e precisi rispetto alla conta a 28 articolazioni utilizzata nell'artrite reumatoide. Le conte articolari sono poi incluse in score compositi, come ACR Score, il DAS scoring system, il DAPSA o il PsARC.

2) *Valutazione cutanea*

A livello cutaneo è necessario indagare la presenza di psoriasis cutanea e valutarne l'eritema, l'ispessimento e l'estensione. Un approccio più datato è il Body Surface Area score (BSA)³⁷, il quale valuta l'estensione della lesione psoriasica prendendo come misura di riferimento il palmo della mano ed equiparandolo all'1% della superficie corporea. Ad oggi invece, la misurazione più comunemente utilizzata è basata sul PASI (Psoriasis Area and Severity Index)³⁸. Il calcolo si basa sulla divisione in 4 aree della superficie corporea: viso e cuoio capelluto (10%); tronco (36%); arti superiori (16%) e arti inferiori (36%). All'interno di queste aree si calcola un punteggio da 0-6 in base all'estensione dell'area interessata (0 = 0%; 3 = 30-49%; 6 > 90%). All'interno di ogni regione, la severità della psoriasi è stimata in base alla presenza di eritema, indurimento e desquamazione con una scala 0-4

che va dalla completa assenza alla forte severità. La sommatoria di questi 3 parametri in ogni regione viene poi moltiplicata per l'estensione della psoriasi nella regione corrispondente. Questo sistema classificativo sembrerebbe perdere di affidabilità in a pazienti con coinvolgimento psoriasico <3% di superficie corporea (BSA), inoltre le caratteristiche dell'eritema e dell'estensione posso variare in base a cambiamenti di temperature, umidità e l'uso di emolienti.

3) *Valutazione ungueale*

La psoriasi può coinvolgere anche il letto e la matrice ungueale, causando manifestazioni come l'onicolisi (separazione dell'unghia dal letto ungueale), emorragie, ipercheratosi e discromia a goccia d'olio. In questi casi è utilizzato lo score NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index)³⁹ che prevede la divisione dell'unghia in 4 quadranti e in base al numero di quadranti interessati si attribuisce un punto sia per il letto ungueale che per la matrice. Lo score prevede un punteggio 0-8 per ogni unghia e 0-160 per il totale delle unghie, comprendendo anche le dita dei piedi

4) *Valutazione dell'entesi*

L'entesite è un'inflammazione dei siti di inserzione sull'osso di tendini, legamenti e fibre della capsula articolare. Si tratta di una manifestazione clinica presente in circa il 30-50% dei pazienti con PsA⁴⁰. Nonostante i siti maggiormente interessati siano il tendine d'achille e la fascia plantare, l'entesite può riguardare anche altri distretti, come la pelvi, la colonna vertebrale, la gabbia toracica, la spalla e il gomito.

Uno dei indici clinimetrici più utilizzati è l'indice LEI (Leeds Enthesis Index) (Tabella V). Si tratta di un indice nato appositamente per valutare l'entesite in pazienti con PsA, a differenza di altri sviluppati per patologie come la spondilite anchilosante e poi adattati all'artrite psoriasica⁴¹. Tale indice valuta un totale di 6 siti, in cui si considera un'analisi bilaterale di epicondili laterali, condili femorali mediali e inserzioni del tendine d'Achille. A seguito di studi longitudinali è emerso come i parametri clinici dell'attività di malattia, siano coerentemente correlati alle variazioni del LEI nel tempo, tale per cui il LEI è affidabile nell'identificare la maggior parte dei pazienti affetti da PsA con entesite.

Tabella V. Leeds Enthesis Index examination points

LEI examination points

Lateral epicondyle, left and right
Medial femoral condyle, left and right
Achilles tendon insertion, left and right

Un altro indice per l'entesite nella spondiloentesoartrite è lo SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada). Le entesiti valutate dallo SPARCC score sono state selezionate a seguito di un'analisi fatta mediante ecografia power Doppler in pazienti con spondiloentesoartrite. Tali pazienti sono stati confrontati con pazienti affetti da artrite reumatoide e controlli sani, da cui è emerso che i siti più frequenti e anche specifici sono bilateralmente i tendini d'achille, l'inserzione della fascia plantare a livello del calcagno, l'inserzione del tendine rotuleo alla base della rotula, l'inserzione del quadricipite a livello del margine superior della rotula, l'inserzione del tendine del muscolo sovraspinato sulla tuberosità maggiore dell'omero ed epicondili mediali e laterali⁴². In totale sono valutati 16 siti entesiali con un'analisi quantitativa dei siti dolenti. Infine c'è il Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES) che prevede una valutazione di 13 sedi entesitiche (I e VII articolazione costo-condrale, spina iliaca anteriore superiore, spina iliaca posterosuperiore, cresta iliaca, processo spinoso della 5a vertebra lombare, inserzione del tendine d'Achille sul calcagno), cui viene assegnato un punteggio di 1 in presenza di dolore. Il punteggio totale è rappresentato dalla somma dei punteggi registrati nelle varie sedi⁴³.

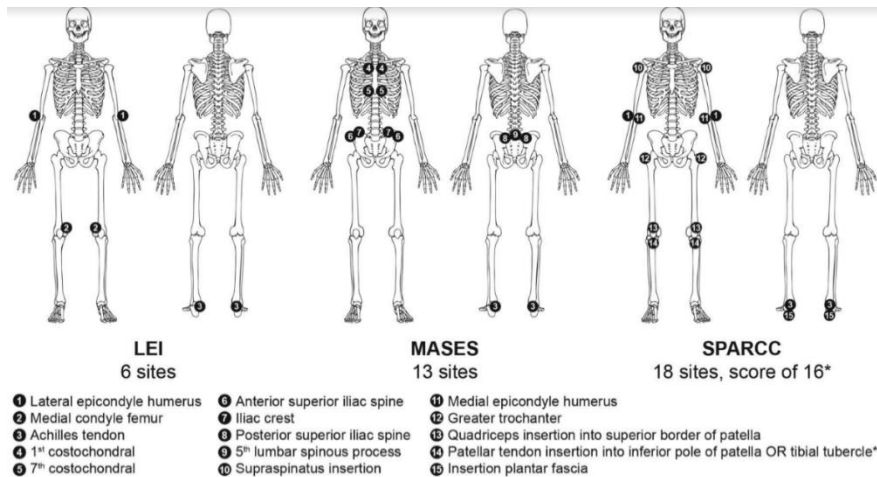


Figura V Valutazione del coinvolgimento entesitico tramite diversi strumenti.

LEI Leeds Enthesitis Index; MASES: Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada⁴⁴.

5) Dattilite

Vista l'elevata prevalenza della dattilite nei pazienti con PsA è importante citare il Leeds Dactylitis Index (LDI), un indice quantitative che valuta la circonferenza delle dita colpite, confrontandole con le controlaterali e la dolorabilità. È significativo un aumento >10% e in caso di interessamento bilaterale il valore viene confrontato con delle tabelle standardizzate. La misurazione avviene a livello della falange prossimale con una scala da 0-3³⁵.

6) Valutazione Assiale

In circa la metà dei pazienti affetti da PsA è presente un interessamento della colonna vertebrale. In questi pazienti le manifestazioni cliniche includono sacroileite, infiammazione articolare delle colonne ed entesiche e anchilosi con ponti sindesmofitici. Ciononostante il livello di interessamento della Colonna vertebrale in pazienti affetti da PsA è spesso lieve, soprattutto se confrontato con pazienti affetti da spondilite anchilosante, per questo molti indici clinimetrici valutativi non nascono primariamente sono presi dalla spondilite anchilosante e adattati alla PsA. Gli score più comunemente utilizzati per la valutazione iniziale sono il BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)⁴⁵, il BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)⁴⁵ e il BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)⁴⁶.

Il BASDAI è uno strumento di autovalutazione per quantificare l'attività di malattia, composto da 6 VAS relative ai sintomi più rilevanti della spondilite anchilosante: ogni VAS è associata a un punteggio compreso tra 0 e 100mm. Il risultato finale, in media, è l'espressione dell'attività di malattia da parte del paziente ⁴⁵. In uno studio del BASDAI in pazienti con PsA è stato dimostrato come ci sia un'alta correlazione con una VAS di attività complessiva di malattia, con una correlazione più stretta nei pazienti con maggiore impegno assiale rispetto ai pazienti con prevalente malattia periferica ⁴⁷.

Il BASFI è uno strumento di autovalutazione per quantificare l'impatto della malattia nell'esecuzione di determinati movimenti o azioni quotidiane, è costituito da 10 VAS, ciascuna con un punteggio da 0 (facile) a 100 (impossibile). Il punteggio finale può essere interpretato come una stima delle capacità funzionali residue del paziente ⁴⁵. Anche il BASFI ha dimostrato un'alta correlazione con misure di funzionalità come l'Indice di Disabilità (DI) presente nel questionario Health Assessment Questionnaire (HAQ) e anche in questo caso non è possibile discriminare tra pazienti affetti da malattia a prevalente componente assiale rispetto a quella periferica⁴⁸.

Il BASMI è uno strumento per misurare la mobilità della colonna vertebrale, con 5 valutazioni cliniche quali: distanza trago-muro, flessione lombare (test di Schober), flessione laterale, rotazione cervicale, distanza intermalleolare. A ciascun item viene attribuito un punteggio compreso tra 0 e 2 (0 = mobilità normale, 1=mobilità parziale, 2 = mobilità molto compromessa), e il punteggio finale varia da 0 a 10 ⁴⁶.

7) *Patient Reported Outcomes (PROS)*

I. *Health Assessment Questionnaire (HAQ)*

Valutazione della disabilità funzionale. Il paziente riceve un questionario composto da 24 domande suddivise in 8 categorie: per ogni domanda, il paziente sceglie tra 4 risposte che corrispondono alla difficoltà di eseguire quella particolare azione (0 = senza difficoltà, 1 = con qualche difficoltà, 2 = con molta difficoltà, 3 = impossibile). Il punteggio finale è composto dalla somma dei punteggi più alti per ogni categoria, tutti divisi per 8 (valore minimo 0 e valore massimo 3) ⁴⁹.

II. *Patient-VAS-dolore*

Valutazione del dolore mediante la scala analogica visiva (VAS, 0-100 mm), in cui 0 corrisponde a "nessun dolore" e 100 a "dolore molto forte", valore generalmente riferito all'ultima valutazione del paziente⁵⁰.

III. *Patient VAS-globale*

Valutazione dello stato di salute generale del paziente mediante VAS (0-100), dove 0 corrisponde a "eccellente" e 100 a "cattivo", valore generalmente riferito all'ultima valutazione del paziente⁵¹.

IV. *5-item Compliance Questionnaire for Rheumatology (CQR5)*

È un questionario che ha dimostrato affidabilità e validità per l'identificazione dei pazienti suscettibili di essere fortemente aderenti (high adherens) al trattamento antireumatico, o scarsamente aderenti (low adherens), cioè che assumono correttamente meno dell'80% dei loro farmaci⁵².

V. *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI)*

Si tratta di un questionario che misura l'effetto della salute e della gravità dei sintomi sulla produttività lavorativa e sulle attività non lavorative. Sono disponibili due versioni: Salute generale (WPAI-GH) e Problema di salute specific (WPAI-SHP). Questi questionari contengono 6 domande, ciascuna con opzioni di risposta uniche, esaminando lo stato occupazionale, il numero di ore perse a causa di un problema di salute, il numero di ore perse per altri motivi, le ore lavorative effettivamente svolte, il grado in cui la malattia ha influenzato la produttività lavorativa e il grado di compromissione delle attività non lavorative a causa della malattia⁵³.

VI. *Patient Acceptable Symptom State (PASS)*

Consiste in una semplice domanda globale dicotomizzata sulla soddisfazione del paziente rispetto al proprio stato sintomatologico. Il cut-off identificato per il PASS può essere in grado di fornire informazioni sulla percentuale di pazienti che raggiungono uno stato di sintomi accettabile.

8) *Indici composite*

- *Disease activity in psoriatic arthritis (DAPSA):*

Il DAPSA è un score composto dalla somma espressa in centesimi del punteggio del VAS-globale e VAS-dolore del paziente, a cui viene aggiunto il numero di

articolazioni dolenti e tumefatte su un totale di 66-68 articolazioni e i livelli di PCR espresso in mg/dl. Un punteggio elevato è correlato ad una più alta attività di malattia e si è rivelato essere uno score con un'elevata capacità discriminante del cambiamento dello stato di malattia a seguito dell'inizio di un nuovo trattamento farmacologico antireumatico⁵⁴.

- *Ankylosing Spondylitis Disease activity index (ASDAS)*

È uno strumento di valutazione dell'attività di malattia basato su 4 parametri VAS ed esplora la lombalgia, la rigidità mattutina, lo stato di salute globale e l'impegno articolare periferico a cui si aggiunge il valore di un indice di infiammazione (VES o PCR). Con un punteggio inferiore a 1,3, la malattia viene considerata inattiva, mentre un punteggio tra 1,3 e 2,1 indica un'attività moderata della malattia. Se il punteggio oscilla tra 2,1 e 3,5, l'attività della malattia è elevata, mentre un punteggio superiore a 3,5 indica un'attività grave della malattia⁵⁵.

- *Il Disease Activity Score (DAS)*

Nella sua versione più nota a 28 articolazioni conosciuto come DAS-28, è un indice combinato che fornisce una misura dell'attività della malattia, comprendente il numero di articolazioni tumefatte (su 28 possibili), il numero di articolazioni dolenti (su 28 possibili) e il livello di VES o PCR (rispettivamente DAS28-ESR e DAS28-CRP)⁵⁶.

- *Minimal disease activity (MDA)*

Questo punteggio definisce l'attività minima della malattia se il paziente presenta 5 su 7 dei seguenti criteri: TJC <1, SJC <1, PASI ≤1 o BSA ≤3, VAS dolore del paziente ≤15, VAS-globale del paziente ≤20, HAQ ≤0,5 e punti entesitici dolorosi ≤1⁵⁷.

- *Simplified Disease Activity Index (SDAI) e Clinical Disease Activity Index (CDAI)*

Sono due strumenti utili per la valutazione dell'attività della malattia in particolare nell'artrite reumatoide. In particolare il CDAI, è un indice composito che non include nel calcolo un esame biochimico e questo lo rende particolarmente semplice e adattabile. Questi due nuovi strumenti non sono stati sviluppati per sostituire quelli attualmente disponibili, come il DAS28, ma piuttosto per fornire opzioni per parametri con impegno prevalentemente assiale⁵⁸.

1.10 Trattamento

Il trattamento della PsA comprende farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) tradizionali o convenzionali sintetici (csDMARDS), terapie biologiche (bDMARDS) come gli inibitori del TNF (TNFi), gli inibitori dell'IL-17 (IL-17i), l'inibitore dell'IL-12/23 (IL-12/23i) e dell'IL-23 (IL-23i) e nuovi agenti orali mirati (tDMARDS), tra cui un inibitore della fosfodiesterasi-4 (PDE4) e inibitori di Janus chinasi (JAK)/signal transducer and activator of transcription (STAT) (Tabella VI). Inoltre, sono stati approvati agenti per la psoriasi non ancora approvati per la PsA, tra cui un bloccante del recettore dell'IL-17 (brodalumab) e 2 nuovi IL-23i (guselkumab, tildrakizumab e rizankizumab) che probabilmente entreranno in commercio nel prossimo futuro⁵⁹.

Tabella VI. Trattamento Artrite Psoriasica

Classe Terapeutica	Terapie
Terapie Orali	MTX, Sulfasalazina, Ciclosporina, Leflunomide, Apremilast
TNF Inibitori	Etanerceptù, Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certoliumab Pegol
Inibitori IL-12/23	Ustekinumab
Inibitori IL-23	Guselkumab (Risaukizumab, Tildrakizumab)
Inibitori IL-17 A	Secukinumab, Ixekizumab, Bimekizumab, Brodalumab
CTLA-4 Ig	Abatacept
Inibitori JAK/STAT	Tofacitinib, Upadacitinib
Terapia sintomatica	Farmaci anti-infiammatori non steroidei, Glucocorticoidi, Iniezioni locali di glucocorticoidi
Terapia non farmacologica	Terapia fisica, Terapia occupazionale, Cessazione tabagismo, Perdita di peso, Massoterapia, Esercizi

Trattamento Farmacologico

Una terapia adeguata dovrebbe controllare gli aspetti articolari e assiali, nonché il coinvolgimento cutaneo.

1. FANS

Come per la spondilite anchilosante, l'utilizzo dei FANS si è dimostrato adeguato, con risultati superiori al placebo, nel tenere sotto controllo il dolore periferico e assiale nel ridurre i marcatori infiammatori, il dolore e la VAS-globale del

paziente. Tuttavia, i FANS non hanno presentato gli stessi dati di efficacia nel controllo della malattia cutanea.

2. *Corticosteroidi*

Nelle fasi acute di malattia, l'utilizzo (massimo 10 mg/die) di prednisolone o equivalente per via orale si è dimostrato efficace nella prevenzione del danno erosivo. Nelle forme oligo e poliarticolari un buon controllo della malattia è stato ottenuto con l'infiltrazione periodica di glucocorticoidi.

3. *csDMARDs*

Nelle forme particolarmente resistenti, piuttosto che sottoporsi ad un utilizzo cronico di steroidi, con tutti gli effetti collaterali che questi portano con sé, la letteratura suggerisce l'introduzione di una terapia di fondo, nonostante la loro efficacia sia giustificata più dall'esperienza clinica e che da studi clinici. I dati più solidi sui csDMARD riguardano:

La sulfasalazina ha dimostrato un moderato effetto positivo sull'artrite ⁶⁰, presentando però effetti collaterali a livello gastrointestinale, renale con possibili alterazioni dell'emocromo.

La leflunomide a dosi di 20mg/die è considerata una delle terapie più vincenti per la PsA, con dati che ne sottolineano l'efficacia nel trattamento della componente infiammatoria perlopiù articolare periferica, sul dolore, sulla dattilite e anche sulla psoriasi cutanea ^{61;62}.

La ciclosporina A permette di ottenere un miglioramento rapido della psoriasi cutanea, tuttavia l'efficacia della monoterapia nell'artrite interessate è relativamente bassa. Questo limita l'uso di tale scelta terapeutica con il rischio simultaneo di effetti indesiderati ⁶³.

Il metotrexato (MTX) è il csDMARD più utilizzato fino ad oggi nella PsA attiva, nonostante le limitate evidenze di studi randomizzati e controllati di alta qualità a supporto di questo approccio. La dimostrazione dell'efficacia è maturata dai dati riguardanti l'artrite reumatoide e sulla psoriasi ⁶⁴. Non ancora disponibili chiari gli effetti su entesiti, dattilite e impegno assiale nei pazienti con PsA ⁶⁵. Ad oggi il MTX rimane una via terapeutica molto importante nella gestione del paziente con PsA, questo per il basso costo e l'ampia accessibilità, il che lo rende molto vantaggioso, soprattutto in contesti di assistenza sanitaria più limitati alle risorse. Ciononostante

il numero di pazienti che rimangono in monoterapia con questo farmaco è ridotto, vista la maggior efficacia dei trattamenti biologici⁶⁴.

4. *Biologici*

I farmaci anti-TNF α , come etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab e certolizumab pegol, sono stati approvati per la PsA, ma solo i primi tre sono stati approvati per la sola psoriasi cutanea. Questi farmaci sono per la maggior parte anticorpi monoclonali. Ad esempio l'infliximab è un anticorpo monoclonale chimerico IgG1, l'adalimumab è un anticorpo monoclonale completamente umanizzato, mentre golimumab è umano; certolizumab pegol è un anticorpo monoclonale pegilato che viene somministrato ed infine etanercept, è una proteina di fusione dimerica costituita dalla porzione extracellulare del recettore del TNF umano p75 legata alla porzione Fc di una IgG1 umana, sono tutti disponibili in somministrazione sottocutanea, l'infliximab è perlopiù somministrato per via endovenosa.

I farmaci anti-TNF α hanno dimostrato inequivocabilmente un'efficacia clinica nel controllo della sinovite periferica nella PsA, sia nei pazienti naive che in quelli refrattari ai DMARD, ed è stata dimostrata la loro superiorità nel bloccare la progressione radiografica della malattia rispetto al placebo. La sicurezza della terapia in PsA è paragonabile a quella dell'artrite reumatoide e della spondilite anchilosante⁶⁶. È emerso, inoltre, come un grado di disabilità inferiore, maggior dolore, sesso maschile, l'assenza di un'ulteriore terapia steroidea sistemica, infiammazione sistemica elevata e un impegno poliarticolare al momento dell'inizio della terapia siano buoni fattori predittivi di una risposta terapeutica positiva al trattamento anche in monoterapia con un TNFi⁶⁷. Nel caso di terapia combinata tra TNFi e csDMARDs i predittori di una buona risposta alla terapia sembrerebbero essere la giovane età del paziente, un valore basso al BASDAI e un alto valore della PCR⁶⁸.

5. *IL-17i*

Viste le recenti scoperte dal punto di vista patogenetico-molecolare, si è stati in grado di aprire la strada a nuove frontiere terapeutiche. Tra questi riconosciamo gli inibitori dell'IL17, sekukinumab e ixekizumab. Sekukinumab è stato approvato in Italia per la terapia della PsA refrattaria: il dosaggio prevede una dose da carico di

150 mg a settimana per 5 settimane e una dose di mantenimento da 150 mg ogni 4 settimane; nel caso di una refrattarietà agli anticorpi anti TNF α il dosaggio è aumentabile a 300 mg con lo stesso schema. Ixekizumab, anch'esso inibitore dell'IL-17, ha dimostrato la sua efficacia sia sulla psoriasi che sulla PsA in numerosi studi RCT di fase III e IV.

6. *IL-12/23i*

Ustekinumab è l'unico farmaco attualmente approvato in Italia, in grado di agire sulla subunità p40 condivisa da IL12 e IL23 come anticorpo IgG completamente umanizzato. Viene somministrato per via sottocutanea alla dose di 45 mg al tempo 0, poi a 4 settimane e successivamente ogni 12; se il peso del paziente supera i 100 kg, viene somministrata una dose di 90 mg⁶⁹.

7. *IL-23i*

Recentemente è stato approvato anche guselkumab un IL-23i con risultati analoghi di efficacia a sekukinumab e ixekizumab, presentante dati di efficacia anche superiori ai TNFi nel controllo della psoriasis con un maggior profilo di sicurezza⁷⁰.

8. *-tsDMARDs*

Nuovi farmaci per la PsA sono le small-molecules (o farmaci antireumatici sintetici mirati, tsDMARD), si tratta di farmaci orali sintetici con azione modulatrice del rilascio di citochine. Apremilast è un farmaco che ha come bersaglio la fosfodiesterasi 4 (PDE4), la dose iniziale raccomandata di è di 10 mg il giorno 1, che deve essere titolato verso l'alto ogni giorno fino al il dosaggio di mantenimento raccomandato di apremilast 30 mg due volte al giorno al giorno 6⁷¹. Apremilast somministrato per via orale è un'opzione efficace, generalmente ben tollerato e conveniente per il trattamento dell'artrite psoriasica e della psoriasi, riducendone la gravità della forma moderata-grave. Apremilast ha anche ha migliorato i segni e i sintomi in pazienti DMARD-naive e non, con una rapida efficacia. Sebbene i confronti indiretti indicano che apremilast ha un effetto terapeutico minore rispetto ai biologici, esso non è stato associato a un aumento del rischio di infezioni o di malignità e non è richiesto alcun monitoraggio di laboratorio⁷² Tofacitinib è un inibitore delle JAKs. Alla dose di 5 mg o 10 mg, tofacitinib, ha dimostrato un'efficacia superiore al placebo in diversi ambiti clinici dell'artrite psoriasica a 3 mesi. Radiograficamente, è stato possibile notare come non vi sia stata una

progressione di malattia un periodo di 12 mesi, ciononostante i tassi di eventi avversi sono stati più elevati nei gruppi di trattamento attivo rispetto al gruppo placebo⁷³. Recentemente il farmaco ha ricevuto l'approvazione da parte della Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento di pazienti affetti da PsA e artrite reumatoide⁷⁴, anche sono emerse controindicazioni all'utilizzo nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolari e neoplastico.

9. Nuove opzioni terapeutiche

Tra le nuove frontiere terapeutiche emerse negli ultimi anni presentiamo anche upadacitinib, il quale è un inibitore della JAK assumibile per via orale, già approvato per il trattamento dell'artrite reumatoide. Questo farmaco somministrato a dosi di 15mg/die si è rivelato più efficace del placebo nel trattamento dell'artrite psoriasica ed è stato recentemente approvato. Tuttavia, le avvertenze per tofacitinib sono state estese anche agli altri farmaci JAK-i, includendo upadacitinib. Sono necessari ulteriori studi per determinare gli effetti e i rischi di upadacitinib e il suo posizionamento rispetto ad altri farmaci utilizzati per il trattamento dell'artrite psoriasica⁷⁵.

Trattamento Non-Farmacologico

Secondo le linee guida dell'ACR l'esercizio fisico a basso impatto, la terapia fisica, la terapia occupazionale, la perdita di peso nei pazienti in sovrappeso, i massaggi e l'agopuntura sono raccomandati nonostante le limitate evidenze specifiche per la PsA, con l'eccezione della perdita di peso per la quale esistono numerosi dati in letteratura scientifica, date le frequenti comorbidità metaboliche di cui soffrono i pazienti con PsA. Esiste tuttavia una forte evidenza anche per la cessazione del fumo, a causa della sua correlazione con gli eventi cardiovascolari e perché questa abitudine è solitamente associata a un esito peggiore⁷⁶.

Attualmente non è ancora del tutto chiaro se sia meglio iniziare fin da subito il trattamento con un farmaco biologico o riservarlo ai pazienti refrattari ai FANS e ai DMARD, di fatto, non ci sono prove chiare se ritardare l'accesso ai biologici influisca sugli esiti e ci sono prove limitate sui trattamenti ottimali nelle fasi iniziali della malattia. Inoltre, le linee guida non indicano quale farmaco biologico sia migliore per il trattamento della PsA, per questi motivi, data la natura eterogenea

della della malattia psoriasica, è necessario un approccio personalizzato nel decidere la terapia più appropriata per i singoli pazienti, tenendo conto della storia clinica del paziente, dell'attività della malattia, del coinvolgimento prevalente della malattia e delle comorbidità del paziente. Nell'ultimo decennio ha preso piede anche per PsA il concetto di approccio "treat to target": un risultato (o target) dovrebbe essere seguito e verificato a ogni visita medica per consentire un corretto aggiustamento della terapia del paziente al fine di raggiungere uno stato di remissione o di attività di malattia minima.

1.11 Strategie di trattamento e linee guida

Nella gestione terapeutica dei pazienti affetti da PsA si è resa necessaria la stesura di linee guida e di raccomandazioni terapeutiche. Di questo compito se ne sono occupati due organi: Il Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis (GRAPPA) e l'European League Against Rheumatism (EULAR). Riguardo i farmaci biosimilari, ovvero quei medicinali simili ad altri biologici di riferimento, che hanno già ottenuto l'autorizzazione dall'Unione Europea ma la cui copertura brevettuale sia scaduta, si è espresso un notevole consenso nel ritenere necessaria un'approvazione tramite una rigorosa revisione normative, sono ad ora disponibili i biosimilari di infliximab, adalimumab ed etanercept. È importante non confondere tali farmaci con le "copie previste" o i "biomimici" e valutare periodicamente la qualità dei prodotti biosimilari dopo la loro approvazione iniziale. Al giorno d'oggi i dati relative alla PsA sono ritenuti accettabili nonostante l'assenza di studi specifici, ma ulteriori studi specifici sarebbero ideali. Il rapporto medico-paziente nel passaggio ai biosimilari è fondamentale, così come la farmacovigilanza e gli studi sugli interruttori multipli, questo perché l'immunogenicità è una preoccupazione potenziale, quindi è necessario un monitoraggio continuo.

I. Linee guida GRAPPA

Questo gruppo di ricerca si riunisce annualmente e aggiorna le linee guida per il trattamento dell'PsA. Già nel 2015 erano stati apportati alcuni aggiornamenti sui principi generali (Tabella VII).

Tabella VII. Principi generali⁷⁷

Principi generali	Concordanza PRP (%) (n =9)	Concordanza del clinico (%) (n = 161)
<p>Queste raccomandazioni, che includono i dati più attuali relativi agli approcci terapeutici ottimali per la PsA, presentano considerazioni contestuali per favorire un processo decisionale condiviso</p> <p>Gli obiettivi finali della terapia per tutti i pazienti con PsA sono:</p> <p>Raggiungere il livello più basso possibile di attività di malattia in tutti i domini della malattia. Man mano che vengono accettate le definizioni di remissione e di attività di malattia bassa o minima, queste saranno incluse nell'obiettivo.</p>	100	96.3
<p>Ottimizzare lo stato funzionale, migliorare la qualità della vita e il benessere e prevenire il più possibile i danni strutturali.</p> <p>Evitare o ridurre al minimo le complicanze, sia della malattia attiva non trattata che della terapia.</p>	87.5	96.3
<p>La valutazione dei pazienti con PsA richiede la considerazione di tutti i domini della malattia, compresa l'artrite periferica, la malattia assiale, l'entesite, la dattilite, la psoriasi cutanea, la malattia psoriasica delle unghie, l'uveite e la IBD. Occorre esaminare l'impatto della malattia sul dolore, sulla funzione, sulla qualità della vita e sul danno strutturale.</p>	87.5	94.4
<p>La valutazione clinica comprende idealmente misure riferite dal paziente con un'anamnesi e un esame fisico completi, spesso integrati da esami di laboratorio e tecniche di imaging (per esempio, radiografia, ecografia o risonanza magnetica). Ogni volta che è possibile, devono essere utilizzate le metriche più accettate e convalidate per la PsA.</p>	87.5	95.0
<p>Le comorbidità e le condizioni correlate devono essere considerate e il loro impatto sull'approccio alla patologia e sul suo trattamento deve essere affrontato in modo appropriato. Tali condizioni comprendono l'obesità, la sindrome metabolica, le malattie cardiovascolari, la depressione e l'ansia, le malattie epatiche (per esempio, la epatopatia non alcolica), le infezioni croniche, le neoplasie, la salute delle ossa (per esempio, l'osteoporosi), la sensibilizzazione centrale (per esempio, la fibromialgia) e la salute riproduttiva. La valutazione e la gestione multidisciplinare e multispecialistica possono essere più vantaggiose per i singoli pazienti.</p>	87.5	93.8
<p>Le decisioni terapeutiche devono essere individualizzate e prese congiuntamente dal paziente e dal suo medico. Il trattamento deve riflettere le preferenze del paziente, che deve ricevere le migliori informazioni sulle opzioni pertinenti. Le scelte terapeutiche possono essere influenzate da vari fattori, tra cui l'attività della malattia, le terapie precedenti, i fattori prognostici come il danno strutturale, le</p>	100	93.2

Principi generali	Concordanza PRP (%) (n =9)	Concordanza del clinico (%) (n = 161)
condizioni di comorbidità e i fattori del paziente come il costo, la convenienza e la scelta.		
Idealmente, i pazienti dovrebbero essere esaminati tempestivamente, sottoposti a una valutazione regolare da parte di specialisti appropriati e sottoposti a un adeguamento del trattamento, se necessario, al fine di raggiungere gli obiettivi della terapia. La diagnosi e il trattamento precoci sono probabilmente utili	100	95.0

(IBD: malattia infiammatoria intestinale; PRP: patient research partner; PsA: artrite psoriasica.)

Nuovi aggiornamenti sono stati apportati anche per il “tapering”, ovvero una strategia di riduzione della dose di farmaco somministrata o di allungamento degli intervalli di trattamento per quei pazienti in cui si raggiunge una bassa attività di malattia. La riduzione graduale e l'interruzione della terapia possono essere considerate per i pazienti che raggiungono gli obiettivi della terapia. Tuttavia, tale decisione dovrebbe essere presa con la comprensione approfondita e il coinvolgimento diretto dei pazienti e i medici. La riduzione graduale può comportare minori rischi di effetti avversi e benefici farmaco-economici, ma i potenziali svantaggi devono essere considerati, come la riattivazione dell'attività di malattia e la possibilità che il raggiungimento del target non sia immediato. Inoltre, non è possibile prevedere a priori quali pazienti potrebbero essere in grado di ridurre con successo o sospendere completamente la terapia. È importante che i medici e i pazienti comprendano i potenziali rischi e benefici della riduzione graduale della terapia.

Le Linee guida GRAPPA si rendono molto utili nella strutturazione di tabelle complete, che permettono di inquadrare schematicamente e in modo chiaro tutte le indicazioni e le controindicazioni di un determinato trattamento per uno specifico paziente, considerando la presentazione clinica, la risposta a precedenti trattamenti e le comorbidità. (Tabella VIII e IX)

Tabella VIII. Raccomandazioni terapeutiche per PsA ⁷⁷

Indicazione	Forte raccomandazione per	Raccomandazione condizionale per	Raccomandazione condizionale contraria	Forte raccomandazione contro	Nessuna raccomandazione: prove insufficienti o contrastanti
Artrite periferica, DMARD ingenuo	csDMARD (eccetto CsA), TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, JAKi, PDE4i	FANS, GC orale, GC IA	–	–	–
Artrite periferica, risposta inadeguata al DMARD	TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, JAKi, PDE4i	csDMARD, FANS, GC orale, IA GC, CTLA4-Ig	–	–	–
Artrite periferica, esperienza con bDMARD	TNFi, IL-17i, IL-23i, JAKi	FANS, GC orale, IA GC, IL-12/23i, PDE4i, CTLA4-Ig	–	–	–
Malattia assiale, bDMARD naive	FANS, fisioterapia, analgesia semplice, TNFi, IL-17i, JAKi	Iniezioni di GC SIJ, bifosfonati	PDE4i	csDMARD	IL-12/23i, IL-23i
Entesite	TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, JAKi, PDE4i	FANS, fisioterapia, MTX, CTLA4-Ig, iniezioni di GC (con estrema cautela)	–	–	Altri csDMARD
Dattilite	TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, JAKi, PDE4i	NSAIDs, GC injections, MTX, CTLA4-Ig	Other csDMARDs	–	–
Psoriasi (plaque)	Topical therapies, phototherapy, cdDMARDs (MTX, fumarate, fumaric acid esters, CsA), TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, PDE4i, JAKi	Acitretin	–	–	–
Psoriasi ungueale	TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, PDE4i	Topical GC, tacrolimus and calcipotriol combination or individual therapies, pulsed dye laser, csDMARDs (MTX, LEF, CsA), acitretin, JAKi	–	–	Topical CsA, tazarotene, fumarate, fumaric acid esters, UVA and UVB phototherapy, alitretinoin
IBD: Crohn's disease	TNFi (not ETN), IL-12/23i	IL-23i, JAKi, MTX	–	IL-17i	ETN
IBD: UC	TNFi (not ETN), IL-12/23i	IL-23i, JAKi, MTX	–	IL-17i	ETN, PDE4i
Uveitis	–	TNFi (not ETN), CsA, MTX	ETN	–	Other csDMARDs, IL-17i, IL-12/23i

bDMARD, DMARD biologico; csDMARD, DMARD sintetico convenzionale (MTX, SSZ, LEF, CsA; se non diversamente specificato); CsA, ciclosporina; ETN, etanercept; GC, glucocorticoidi; IA, intra-articolare; IBD, malattia infiammatoria intestinale; inibitore di IL-12-IL-23i, IL-12-IL-23; IL-17i, inibitore di IL-17; IL-23i, inibitore di IL-23; JAKi, inibitore della Janus chinasi; LEF, leflunomide; MTX, metotrexato; PDE4i, inibitore della fosfodiesterasi 4 (apremilast); PsA, artrite psoriasica; SIJ, articolazione sacroiliaca; SSZ, sulfasalazina; TNFi, inibitore del TNF; CU, colite ulcerosa.

Tabella IX. Raccomandazioni terapeutiche per PsA in caso di comorbidità ⁷⁷

Comorbidità	FANS	GC	MTX e/o LEF	inibitore del TNF	inibitore dell'IL-17	inibitore IL-12/23, inibitore IL-23	inibitore JAK	inibitore della PDE4
Elevato rischio di CVD	Attenzione	-	-	-	-	-	Evitare	-
Insufficienza cardiaca congestizia ^a	-	Attenzione	-	Evitare	-	-	Evitare	-
Rischio elevato di TEV	-	-	-	-	-	-	Evitare	-
Obesità	-	-	Attenzione	-	-	-	Evitare	-
Steatosi epatica	-	-	Evitare	-	-	-	-	-
Epatite attiva B o C	-	-	Evitare	Attenzione	Attenzione	Attenzione	Attenzione	Attenzione
HIV	-	-	-	Attenzione	Attenzione	Attenzione	Attenzione	Attenzione
Tubercolosi	-	-	-	Attenzione	Attenzione	Attenzione	Attenzione	Attenzione
Storia di malignità recente	-	-	-	Attenzione	Attenzione	Attenzione	Attenzione	Attenzione
SM e/o malattia demielinizante	-	-	-	Evitare	-	-	-	-
Depressione e/o ansia	-	-	-	-	-	-	-	Attenzione

CVD, malattie cardiovascolari; GC, glucocorticoide; JAK, Janus chinasi; LEF, leflunomide; SM, sclerosi multipla; MTX, metotrexato; PDE4, fosfodiesterasi 4; PsA, artrite psoriasica; TEV, tromboembolia venosa. Grave o avanzato; classe III o IV secondo la classificazione funzionale della New York Heart Association (NYHA).

II. Linee guida dell'European League Against Rheumatism (EULAR)

L'EULAR è un'agenzia europea che nel 2019 ha diramato delle proprie linee guida, molto utilizzate dai clinici italiani. Tali linee guida si basavano su sei principi:

- A. Il PsA è un disturbo eterogeneo e potenzialmente severo, che potrebbe necessitare di un trattamento multidisciplinare.
- B. Il trattamento dei pazienti affetti da PsA dovrebbe mirare al miglior trattamento possibile con alla base una solida collaborazione tra pazienti e reumatologi, riguardo l'efficacia, la sicurezza e i costi.
- C. I reumatologi sono gli specialisti che hanno il compito di occuparsi delle manifestazioni muscoloscheletriche della PsA; in presenza di un interessamento cutaneo significativo è necessaria una collaborazione tra reumatologo e dermatologo.

- D. L'obiettivo principale nel trattamento del paziente con PsA è migliorare la qualità di vita dei pazienti, attraverso un controllo dei sintomi, prevenzione di danni organici e strutturali e normalizzazione di una funzionalità articolare che potrebbe presentarsi come limitata. Per ottenere ciò è richiesta una sostanziale riduzione del carattere infiammatorio.
- E. Nella gestione dei pazienti con PsA, è necessario prendere in considerazione ogni manifestazione muscoloscheletrica e ogni accordo terapeutico.
- F. Nella gestione del paziente con PsA le manifestazioni non-muscoloscheletriche (pelle, occhi e tratto gastrointestinali) devono essere prese in considerazione come anche le comorbidità, quali sindrome metabolica, disordini cardiovascolari e depressione.

Da questi principi generali sono nate dunque 12 raccomandazioni. La prima di queste enuncia che lo scopo del trattamento è volto alla remissione o, in alternativa, alla riduzione dell'attività di malattia, mediante un aggiustamento di terapia.

La seconda e la terza raccomandano cautela nel caso di un trattamento sistemico basato su glucocorticoidi a basse dosi, mentre il trattamento topico può rivelarsi una strategia aggiuntiva in questa malattia; i FANS invece si sono rivelati efficaci nei confronti dei segni e sintomi muscoloscheletrici.

La quarta e la quinta raccomandazioni indicano la necessità di un rapido trattamento con csDMARD nei pazienti con una presentazione poliarticolare, in particolare l'MTX è da preferire nei casi di rilevante interessamento sistemico, mentre nelle oligo o monoartriti, soprattutto se associate a fattori prognostici sfavorevoli (PCR/VES elevate, dattilite o coinvolgimento ungueale) il trattamento a base di csDMARDs dovrebbe essere considerato.

In caso di refrattarietà alla terapia con csDMARDs, la sesta raccomandazione, indica un cambio verso farmaci biologici (bDMARD), con particolare attenzione agli inibitori di IL-17 e IL-12/IL-23 nei casi di interessamento cutaneo diffuso.

Nella settima e nell'ottava raccomandazione viene suggerito come i JAK-inibitori possano essere una soluzione ai casi di refrattarietà da biologici, e in alternativa possono essere considerati anche gli inibitori di PDE4.

Nei pazienti con predominanza della presentazione entesitica e assiale e persistenza della sintomatologia nonostante trattamento con FANS, i farmaci biologici potrebbero rappresentare una soluzione e in caso di resistenza, virare su inibitori di IL-17 soprattutto se c'è un interessamento cutaneo diffuso.

Le ultime due raccomandazioni si consiglia il cambio di farmaco biologico, anche all'interno della stessa classe, nel caso di un'iniziale mancata risposta e nel caso di sostanziale remissione clinica, valutare un possibile aggiustamento della terapia (tapering)⁷⁸.

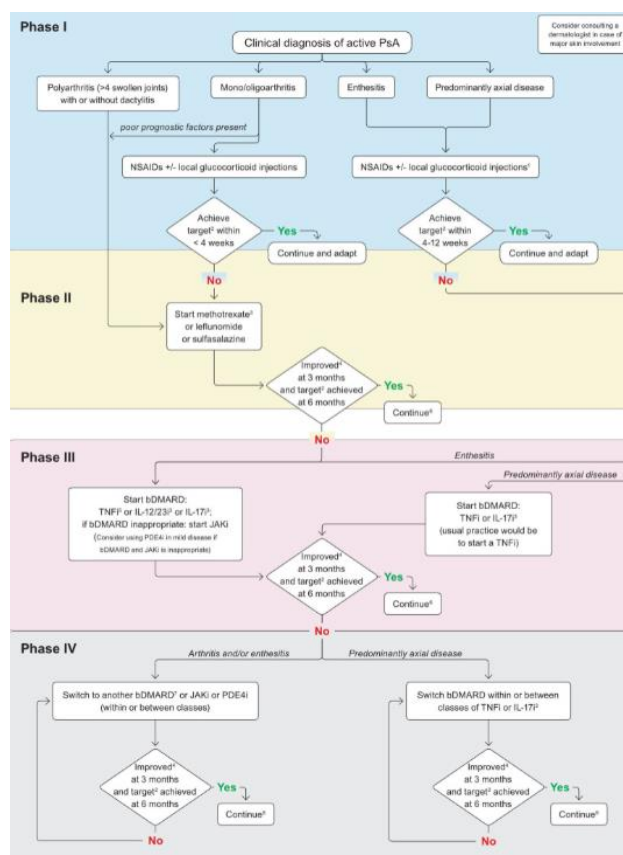


Figura VI. Algoritmo terapeutico secondo le linee guida EULAR⁷⁸

CAPITOLO 2 – LA DIETA CHETOGENICA

2.1 Ruolo della dieta nelle malattie reumatologiche

Come detto precedentemente, le malattie reumatiche infiammatorie croniche, come l'artrite reumatoide e l'PsA, colpiscono circa l'1% della popolazione. Queste sono il risultato di una complessa interazione tra predisposizione genetica e fattori ambientali che innescano una risposta infiammatoria destinata ad auto-perpetuarsi e ad amplificarsi. Le conseguenze di questo processo cronico sono l'infiammazione locale e sistemica, che può portare alla distruzione della struttura articolare. L'artrite reumatoide è stata la più studiata, con dati che riportano una minore incidenza nell'Europa meridionale rispetto a quella settentrionale e agli Stati Uniti, inoltre, in queste popolazioni si è osservato un decorso più severo della malattia, suggerendo un ruolo anche dei fattori ambientali.

È stato indagato un possibile ruolo di una specifica dieta nel ridurre l'effetto della componente ambientale come fattore d'innescò dell'infiammazione cronica. In quest'ottica uno studio danese⁷⁹ ha dimostrato un'associazione tra un'assunzione giornaliera di 30 g di *pesce* e una riduzione del 49% del rischio di sviluppare la malattia. Ulteriori prove provengono dal Nurses' Health Study⁸⁰, che ha evidenziato un aumento del rischio di artrite reumatoide sieropositiva nelle donne che consumavano *bevande zuccherate*, mentre una minore assunzione di *frutta e verdura, ricche di vitamine* che sappiamo essere forti antiossidanti, è stata associata attraverso un'analisi del Norfolk Arthritis Register con un aumento del rischio di sviluppare un'artrite infiammatoria cronica⁸¹.

Per quanto riguarda la PsA, di nostro interesse ai fini di questo studio, alcune indagini hanno osservato una associazione tra i livelli di *acidi grassi saturi totali*, la durata della malattia, la rigidità mattutina e la VES⁸². Altri studi hanno indagato il ruolo dell'*amido* e dei *latticini* sulla flora intestinale, che sembrano essere associati ad alterazioni dei livelli di immunoglobulina A (IgA) e dei marcatori infiammatori nelle spondiloartriti. Tuttavia, mancano altri dati a supporto di queste ipotesi⁸³.

Alcuni studi si sono focalizzati sull'impatto tra l'attività di malattia delle spondiloentesoartriti e la dieta. Uno studio riguardante la *dieta mediterranea* ha

dimostrato un'associazione tra l'aderenza alla dieta e il raggiungimento della MDA, con una riduzione $\geq 20\%$ dell'ASDAS. La **perdita di peso** sembra essere in grado di influenzare l'attività di malattia nella PsA, mentre i **probiotici** non sembrano essere utili in particolare nella spondilite anchilosante⁸⁴.

Nel 2021 l'EULAR⁸⁵ ha stilato delle raccomandazioni riguardanti lo **stile di vita** e il suo ruolo nella prevenzione dello sviluppo delle malattie reumatiche. Sono stati analizzati sei comportamenti (esercizio fisico, dieta, peso, alcol, fumo, partecipazione al lavoro) e sette malattie reumatiche (artrosi, artrite reumatoide, spondiloartrite assiale, PsA, lupus eritematoso sistemico, sclerosi sistemica, gotta). È stato osservato come il consumo di specifici alimenti possa avere un impatto negativo nei pazienti con malattie reumatiche, anche la stessa Organizzazione mondiale della sanità (WHO) raccomanda ai soggetti di ridurre l'assunzione di alimenti **iper calorici**, soprattutto nel caso in cui questi risultassero avere un'alta concentrazione di **zuccheri** e **acidi grassi saturi** in conformazione trans, mentre supporta un'alimentazione che include più frutta, verdura, legume e cibi selezionati di origine vegetale e marina. Nonostante i molti studi effettuati, per lo più in piccoli campioni di pazienti, per alcuni alimenti (ad esempio, la **vitamina D** per l'artrosi e gli **omega-3** per l'artrite reumatoide) sono stati dimostrati effetti di piccole dimensioni che difficilmente possono essere considerati clinicamente significativi. Tra le raccomandazioni rimane il **controllo del peso**, raccomandando che si avvii un supporto nutrizionale per ottenere una perdita di peso controllata e intenzionale, attraverso dieta e attività fisica, dato che questo può risultare vantaggioso per gli esiti di queste malattie reumatologiche.

2.2 Ruolo patogenetico della dieta nelle malattie reumatiche

La dieta può ricoprire un ruolo importante nella gestione delle malattie reumatologiche. Uno dei meccanismi più interessanti è la possibile modulazione della componente infiammatoria/autoimmunitaria della malattia. Due importanti aspetti che possono essere modificati con la dieta sono: il microbiota intestinale e la perdita di peso.

La **perdita di peso** è cruciale per il miglioramento della qualità di vita globale del paziente, migliorando la funzionalità, il benessere generale, riducendone il dolore e quindi l'attività di malattia.

Il **microbiota intestinale** è l'insieme dei batteri che si trovano a livello dell'intestino umano. Una disbiosi microbica intestinale, ovvero una alterazione dell'abituale microbiota a favore o sfavore di una specie di microrganismo, è spesso stata associata alla presenza di malattie anche autoimmuni ma i dati sono ancora scarsi. Infatti, i meccanismi con cui la disbiosi può contribuire alla transizione dall'autoimmunità asintomatica alla malattia infiammatoria clinicamente evidente non sono completamente caratterizzati. In uno studio di Tajik ⁸⁶, si identifica l'integrità della *barriera intestinale* come un importante punto di controllo dell'autoimmunità. In particolare evidenziano che un peptide della famiglia della *zonulina*, un potente regolatore delle giunzioni strette intestinali, è altamente espresso nei topi con disordini autoimmuni e nell'uomo e può essere utilizzato per studiare il danno della barriera intestinale. L'aumento dei livelli sierici di zonulina è indicativo del danno della barriera intestinale a causa di una disbiosi e conseguente infiammazione locale. Dimostrano inoltre che in un modello murino di artrite precoce, il ripristino della barriera intestinale danneggiata, mediante l'uso di *butirrato* o di un *agonista del recettore dei cannabinoidi di tipo 1*, è associato ad un minore sviluppo di artrite. Inoltre, il trattamento con l'antagonista della zonulina, *larazotide acetato*, che aumenta l'integrità della barriera intestinale, riduce efficacemente l'insorgenza dell'artrite. Questi dati sembrerebbero suggerire la possibilità di un approccio preventivo per l'insorgenza della malattia autoimmune.

Altri studi si soffermano sui nutrienti essenziali contenuti in particolari alimenti che possono interagire tra questi e il tessuto linfoide associato all'intestino. Gli *enterociti* della barriera intestinale fungono da sensori per gli antigeni provenienti dai nutrienti e dal microbiota intestinale, che trasmettono al sistema immunitario sottostante della lamina propria, innescando una risposta immunitaria. È stata dimostrato un ruolo importante dei *macronutrienti* (proteine, carboidrati, acidi grassi) e dei *micronutrienti* (vitamine, minerali, sostanze fitochimiche, antiossidanti, probiotici) nella modulazione dell'omeostasi immunitaria. I nutrienti esercitano il loro ruolo *nell'immunità innata e nell'infiammazione* regolando

l'espressione dei TLR, delle citochine pro- e anti-infiammatorie, interferendo così con il crosstalk e la segnalazione delle cellule immunitarie. I substrati chimici derivati dal metabolismo di tali nutrienti possono agire come cofattori o bloccanti dell'attività enzimatica, influenzando le vie molecolari e le reazioni chimiche associate all'uccisione dei microrganismi, all'infiammazione e allo stress ossidativo. Anche la funzione delle cellule immunitarie sembra essere influenzata, grazie alla presenza di alcuni substrati che contribuiscono alla formazione di parti della struttura della *membrana cellulare* e sono coinvolti nella *produzione di energia* e nella prevenzione della *citotossicità*. Un'altra azione che non deve passare in secondo piano è il loro contributo all'avvio e alla regolazione delle risposte *immunitarie adattative*, modulando la differenziazione, la proliferazione e l'attivazione dei linfociti B e T e la produzione di anticorpi⁸⁷.

2.3 Componenti delle diete

Tra i principali mediatori dell'infiammazione, riconosciamo i derivati del metabolismo dell'*acido arachidonico*, un acido grasso polinsaturo presente nelle membrane fosfolipidiche. La fosfolipasi C è l'enzima adibito a metabolizzare l'acido arachidonico tissutale, portando alla produzione di eicosanoidi, tra cui prostaglandine e leucotrieni. Questi composti svolgono importanti azioni pro-infiammatorie, pro-trombotiche e pro-aterogene⁸⁸.

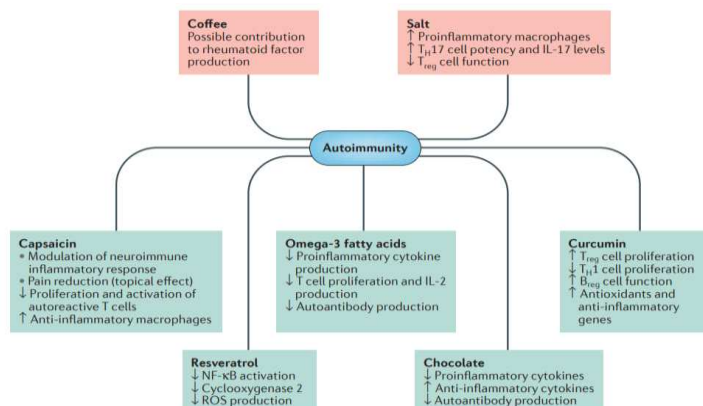


Figura VII. | Fattori dietetici associati all'autoimmunità⁸⁹

[La capsaicina, il resveratrolo, gli acidi grassi polinsaturi omega-3, cioccolato e curcumina agiscono per ridurre l'autoimmunità principalmente modulando l'attività linfocitaria e la produzione di citochine. Il consumo di caffè è sospettato di essere correlato allo sviluppo dell'autoimmunità

nell'artrite reumatoide, e il consumo di sale aumenta l'autoimmunità, soprattutto aumentando la potenza delle cellule T helper 17 (Th17). Cellula Breg, regolatoria B; NF-κB, fattore nucleare κB; ROS, specie reattive dell'ossigeno; cellula Th1, cellula T helper 1; cellula Treg, cellula T regolatoria.]⁸⁹

2.3.1 PUFA

I acidi grassi polinsaturi (PUFA) sono precursori di sostanze pro-infiammatorie come le prostaglandine e i leucotrieni, derivati dell'acido arachidonico. In questa categoria rientrano anche gli *omega-3*, una tipologia di acidi grassi. L'assunzione di più di 2g di omega-3 giornaliera sembrerebbe inversamente correlato all'incidenza di malattie reumatiche, inoltre bassi livelli di questi acidi grassi sono associati alla presenza di anticorpi anti-citrullina. L'azione anti-infiammatoria dei PUFA si svolge attraverso la modifica della composizione dei lipidi nel sangue, portando alla produzione di mediatori che controbilanciano quelli favorevoli all'infiammazione⁹⁰.

I PUFA hanno anche un effetto diretto sulle cellule del sistema immunitario, ad esempio l'*acido oleico* sembra diminuire l'attività delle cellule linfocitarie⁹¹, l'*acido eicosapentaenoico* (EPA) sembra ridurre la risposta Th1⁹², che ha un ruolo nell'infiammazione cronica. Inoltre, l'EPA e l'*acido docosaesaenoico* (DHA) sembrano stimolare importanti citochine immunoregolatriche, come l'IL10⁹³.

Una revisione sistematica ha indicato come l'olio di pesce, ricco in omega-3, possa essere protettivo per lo sviluppo di lupus eritematoso sistemico. Due su tre studi inclusi nella revisione sistematica infatti hanno riportato riduzioni dell'attività di malattia in seguito all'introduzione di omega-3 nella dieta anche se lo studio randomizzato più ampio non ha riportato differenze nell'attività di malattia tra omega-3 e placebo⁹⁴.

In un altro studio per la spondilite anchilosante, non è stata riscontrata alcuna associazione tra il consumo di acido alfa-linoleico, carboidrati, acidi grassi omega-3 a catena lunga, fibre, acidi grassi polinsaturi, proteine o acidi grassi saturi e l'attività della malattia. Non è stata riscontrata alcuna associazione tra consumo di grassi e livello di proteine di fase acuta⁹⁵.

2.3.2 VITAMINE

È risaputo come alimenti ricchi di vitamine antiossidanti (come la vitamina C, E e il betacarotene), folato naturale, sostanze fitochimiche (flavonoidi) e minerali, apportino benefici alla salute nella popolazione generale, in particolare per il rischio cardiovascolare, ed è per questo che modelli alimentari ricchi di questi elementi sono di grande interesse per la comunità scientifica. Un esempio è uno studio caso-controllo (Interheart Study) che ha evidenziato i benefici della frutta e della verdura, ricche di antiossidanti, nei confronti delle malattie cardiovascolari e come un'assunzione inadeguata possa portare a un maggior rischio di sviluppare placche aterosclerotiche a causa delle alterazioni ossidative delle lipoproteine⁹⁶.

Nelle malattie reumatiche il supplemento vitaminico sembrerebbe avere un ruolo limitato. Gli studi presenti in letteratura si sono concentrate in particolare sull'artrite reumatoide, mentre sono ancora carenti i dati relative alla PsA. Gli unici dati clinicamente rilevanti riguarderebbero la supplementazione di *vitamina D* in caso di deficienza, la quale sembrerebbe prevenire complicanze muscoloscheletriche, in particolare osteoporotiche. Il supplemento di *acido folico* ha un ruolo associato nel limitare gli effetti indesiderati del trattamento da MTX⁹⁷.

2.3.3 SODIO

Negli ultimi anni, alcuni studi hanno portato alla luce diversi meccanismi attraverso i quali il sale comune (*cloruro di sodio*) esercita i suoi effetti sul sistema immunitario umano. In primo luogo, il sale influenza la differenziazione delle cellule Th17, note per essere implicate in numerose malattie autoimmuni come l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso sistemico, sclerosi multipla e psoriasi⁹⁸.

Due studi pubblicati nel 2013 hanno esaminato gli effetti del cloruro di sodio sulla differenziazione delle cellule Th17, dimostrando come l'esposizione al sale favorisca la trasformazione delle cellule T naive in cellule Th17. I meccanismi molecolari attraverso cui una dieta ricca di sale induce un fenotipo infiammatorio sono complessi e coinvolgono vie di segnalazione intracellulare come MAPK14, NFAT5, SGK1 e FOXO1. Si ipotizza che l'ipertonicità extracellulare creata da una dieta salata sia responsabile dell'aumento della fosforilazione di MAPK14 e dell'attivazione di NFAT5 e SGK1, che inibiscono la soppressione di ROR γ t e

causano l'aumento dell'espressione del recettore orfano legato all'acido retinoico^{99,100}.

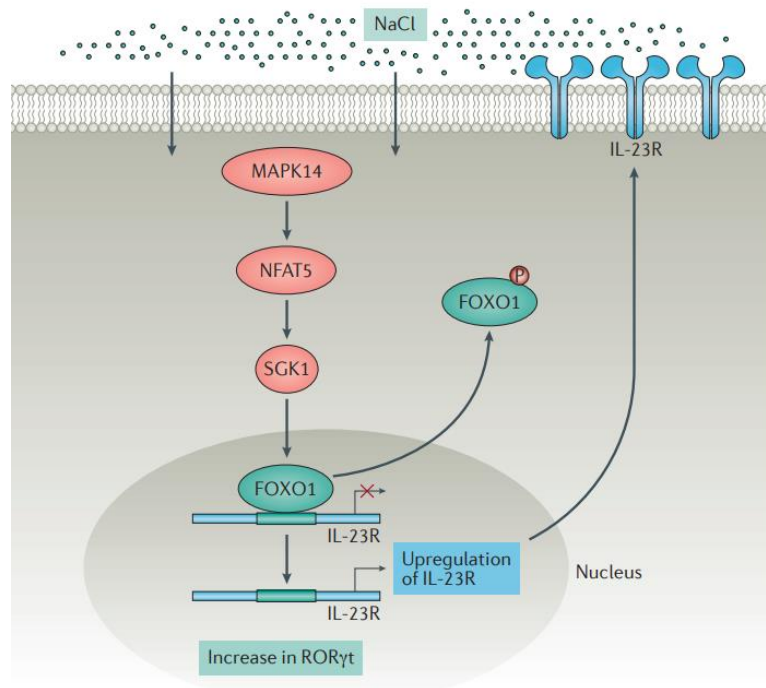


Figura VIII. | Meccanismi molecolari che collegano una dieta ad alto contenuto di sale a una risposta infiammatoria⁸⁹

L'effetto del sale sul sistema immunitario non è mediato solo dalla sua influenza sulle cellule Th17: è stato dimostrato che una dieta ad alto contenuto di sale può influenzare anche le cellule Treg, che sono importanti per la tolleranza immunitaria. Gli studi hanno dimostrato che l'elevato consumo di sale può portare a una diminuzione della funzione soppressiva delle cellule Treg e ad un aumento dei macrofagi M1 pro-infiammatori, spostando l'equilibrio verso un ceppo di macrofagi più patogeno⁸⁹.

Uno studio condotto in Svezia ha rilevato che l'aumento dell'assunzione di sodio raddoppia il rischio di sviluppare l'artrite reumatoide tra i fumatori, ma non tra i non fumatori; suggerendo che il 50% del rischio di sviluppare l'artrite reumatoide tra i fumatori possa essere attribuito all'assunzione di sodio¹⁰¹. Uno studio svizzero ha evidenziato una correlazione tra l'elevata assunzione di sodio e la presenza di

anticorpi anti-citrullina nei forti fumatori¹⁰². Tuttavia, non è stata riscontrata alcuna associazione statisticamente significativa tra i polimorfismi SGK1, l'assunzione di sodio e la positività agli anticorpi anti-citrullina. Ciononostante sono necessari ulteriori studi per comprendere appieno il potenziale ruolo terapeutico di una dieta a basso contenuto di sodio nelle malattie autoimmuni. Per ora ci si può limitare alle raccomandazioni mediche personalizzate per i pazienti reumatici considerando sia le caratteristiche genetiche, come i polimorfismi SGK1, sia i fattori ambientali, come la storia di fumo.

2.3.4 GRASSI SATURI

In uno studio del 2000, Grant¹⁰³ analizza la correlazione tra l'artrite reumatoide e il comportamento alimentare, dimostrando una maggiore associazione statistica tra grassi di carne e frattaglie con lo sviluppo di malattia. Si ipotizza che ci sia un contributo di queste nell'alimentazione dell'infiammazione, infatti sembra emergere da altri studi come indici di infiammazione cronica, quali PCR, conta dei globuli bianchi, conta delle piastrine e rapporto tra neutrofili e linfociti risultino alterati in una dieta ricca di acidi grassi saturi¹⁰⁴.

2.3.4 ZUCCHERI E BEVANDE

Gli impatti negativi del consumo prolungato di zuccheri sulla salute sono ben documentati¹⁰⁵. Le bevande zuccherate sono particolarmente associate ad un aumento della prevalenza dell'obesità e delle patologie a essa correlate, come il diabete mellito di tipo 2 e le malattie cardiovascolari¹⁰⁶. L'elevato contenuto di glucosio all'interno delle bevande può anche esacerbare l'autoimmunità in modelli murini di colite ed encefalomielite autoimmune sperimentale attivando il fattore di crescita trasformante tumor grow factor beta (TGF)- β e promuovendo la differenziazione delle cellule Th17¹⁰⁷. L'aumento dell'assunzione di glucosio e fruttosio sembra avere effetti simili nell'uomo, con segnalazioni che suggeriscono una sovraattivazione della via mTOR. Le bevande zuccherate sono particolarmente associate a questi effetti negativi sulla salute¹⁰⁸.

Ad oggi sono ancora pochi gli studi sull'associazione tra il consumo di bibite zuccherate e le malattie reumatologiche, in particolare ci si è soffermati sull'artrite

reumatoide, in cui è emerso un aumento del rischio di insorgenza e progressione della malattia, soprattutto nelle donne. In questi pazienti l'eccesso di *fruttosio* libero nelle bibite può contribuire alla formazione di prodotti finali di glicazione avanzata che sono pro-infiammatori e possono causare artrite autoimmune. Questo effetto è particolarmente marcato nei giovani adulti, che hanno una probabilità tripla di soffrire di artrite infiammatoria se consumano bevande ad alto contenuto di zuccheri ≥ 5 volte alla settimana. Ridurre il consumo di bevande zuccherate può quindi comportare benefici per la salute, soprattutto in pazienti con artrite reumatoide che hanno un alto rischio di comorbidità cardiovascolari¹⁰⁹.

2.3.5 ALCOL

Sebbene non esistano linee guida ufficiali sul consumo di alcol nelle malattie reumatiche, sono stati condotti diversi studi in materia. Le linee guida del Regno Unito raccomandano un massimo di 14 unità alcoliche a settimana sia per gli uomini che per le donne (ogni unità equivale a 10 ml di alcol). Tuttavia, un consumo lieve di alcol è associato in modo inversamente proporzionale allo sviluppo dell'artrite reumatoide, in modo dipendente dalla dose, dal tempo e dal sesso¹¹⁰. Da segnalare inoltre come sia emerso che il consumo moderato di alcol porti ad un aumento della progressione radiografica nelle donne, ma non negli uomini, con artrite reumatoide precoce¹¹¹. In alcune bevande alcoliche, in particolare il vino rosso, è presente il *resveratrolo* ad elevate concentrazioni, si tratta di una fitoalessina polifenolica naturale che porta con sé ha una serie di effetti benefici sul sistema immunitario, tra cui un effetto antinfiammatorio, antiossidante, anticancerogeno e immunomodulatori¹¹². Essa sopprime vari fattori indotti dal TNF α (come il fattore nucleare NF-kB, le prostaglandine e la COX-2), riduce i segni patologici e clinici dell'artrite reumatoide, come il versamento e l'infiammazione della sinovia in modelli murine e potrebbe la terapia farmacologica convenzionale nell'uomo. Una capsula di resveratrolo da 1 g al giorno insieme al trattamento convenzionale per 3 mesi può dare una riduzione significativa degli score clinici DAS28 e degli indici di flogosi rispetto ai controlli¹⁰⁹.

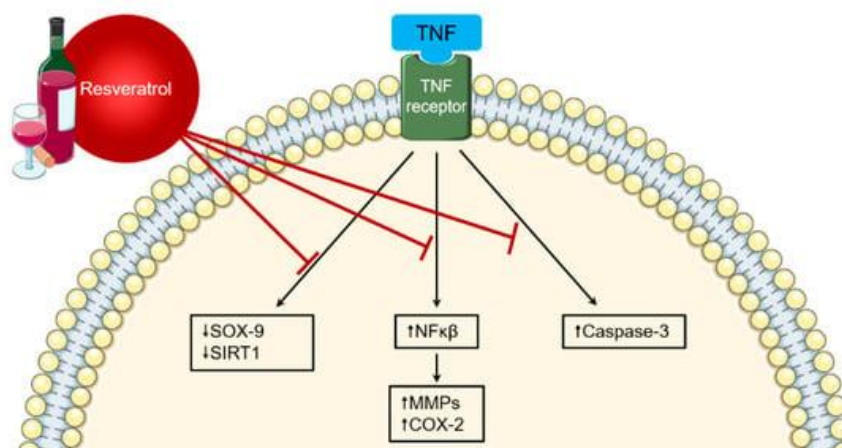


Figura IX Proprietà antinfiammatorie del resveratrolo. L'attività di questo nella modulazione delle diverse vie pro-infiammatorie, riducendo l'espressione di fattori come $\text{NF}\kappa\beta$ e caspasi-3 ed aumentando molecole antinfiammatorie, tra cui SOX-9 e SIRT1¹⁰⁹.

2.3.6 PROBIOTICI

Per agire specificatamente sul microbiota intestinale, si è tentato un approccio mediante i probiotici che modulano la flora intestinale. Tuttavia, due studi effettuati sui probiotici in pazienti affetti da artrite reumatoide, riportano effetti non significativi sulla funzione articolare, numero di articolazioni tumefatte, PCR e sull'attività della malattia. Un altro studio randomizzato ha valutato la supplementazione di probiotici rispetto al placebo, non riportando alcun effetto significativo su dolore, funzione articolare, attività della malattia, articolazioni dolenti e tumefatte¹¹³.

Uno studio condotto da Sanchez ha considerato tre diverse metanalisi, considerando ceppi probiotici diversi con quantità diverse (5 studi hanno utilizzato *Lactobacillus* sp., 1 studio *Bacillus coagulans* e gli altri un mix di diversi ceppi probiotici). Da questo studio emerge che integrazione con probiotici potrebbe diminuire l'attività dell'artrite reumatoide con un effetto moderato di riduzione della PCR, ma l'eterogeneità degli studi non permettono di raccomandare questa supplementazione a pazienti con artrite infiammatoria per controllare la malattia. Sono necessari ulteriori studi per determinare l'efficacia dei probiotici e anche la somministrazione ottimale¹¹⁴.

2.3.7 MISCELLANEA

All'interno di questo gruppo eterogeneo riconosciamo la capsaicina, la caffeina, il cacao e la curcumina.

- *Capsaicina*

La capsaicina, è una sostanza fitochimica (8metil-Nvanillil6nonenamide), appartiene alla famiglia dei capsaicinoidi, composti classificati come alcaloidi cristallini che vengono prodotti come metaboliti secondari dalle piante di peperoncino e sono responsabili del caratteristico sapore piccante di questi frutti. È una sostanza che ha mostrato molteplici effetti farmacologici e fisiologici come analgesico topico e risulta efficace contro il dolore neuropatico periferico¹¹⁵. In studi randomizzati su pazienti affetti da artrosi è stata osservata un'efficacia da lieve a moderata della capsaicina rispetto al placebo, senza effetti sistemici, potrebbe quindi in futuro, essere utilizzata come terapia aggiuntiva per i pazienti con artrosi che non rispondono ad altri trattamenti.

La sua azione si concentra sui neuroni sensoriali sensibili riducendo la produzione di neuropeptidi e di conseguenza riducendo l'infiammazione delle articolazioni. La somministrazione topica di capsaicina ha ridotto il dolore nei pazienti affetti da artrite reumatoide e fibromialgia¹¹⁶ e ha anche dimostrato di avere attività battericida nei confronti di molti tipi di batteri, suggerendo un possibile ruolo nella modulazione del microbioma intestinale¹¹⁷.

- *Cioccolato*

Il cioccolato viene prodotto dai semi di cacao, frutti fermentati, essiccati e tostati dell'albero Theobroma. È una sostanza ricca di polifenoli e flavanoli a basso peso molecolare, che hanno proprietà antiossidanti dirette e indirette, potenzialmente cardioprotettive e immunomodulatorie. Il consumo di cacao ricco di flavanoli sembra avere effetti benefici sulla pressione sanguigna, sulla resistenza all'insulina, sulla funzione vascolare e sulla funzione piastrinica. Inoltre, gli estratti attivi del cacao hanno un ruolo regolatore del sistema immunitario innato e acquisito e possono servire come terapia coadiuvante per disturbi a patogenesi infiammatoria e autoimmune⁸⁹.

- *Caffeina (tè e caffè)*

Il tè e il caffè sono bevande molto diffuse in tutto il mondo con più di 100 varietà di caffè e oltre 20.000 varietà di tè. Queste bevande hanno alte concentrazioni di *fenoli*, i quali sono in grado di alterare la metilazione del DNA, con effetti a valle su fattori quali l'infiammazione e il metabolismo degli estrogeni. A seguito di uno studio prospettico il consumo di tè con caffeina, non vegetale, è stato associato ad un aumento dell'insorgenza della malattia di artrite reumatoide¹¹⁸. Per quanto riguarda il caffè ci sono dati contrastanti, la caffeina ha proprietà immunomodulatorie e antinfiammatorie, ma sembra aumentare il rischio di sviluppare la artrite reumatoide sieropositiva, sebbene non ci sia riscontro nella casistica sieronegativa o nel consumo di caffè decaffeinato. Inoltre, la caffeina può interferire con l'efficacia del MTX, il cDMARD più comunemente prescritto nel trattamento dell'artrite reumatoide⁸⁹⁺¹¹⁹.

- *Epigallocatechina-3-gallato (EGCG)*

L'EGCG, il principale flavonoide contenente catechina presente nel tè verde, ha guadagnato attenzione per i suoi effetti protettivi contro le malattie autoimmuni. In particolare, è stato dimostrato che l'EGCG inibisce l'espansione delle cellule T CD4+ e la differenziazione Th1 e Th17, attraverso la downregolazione dei loro fattori di trascrizione (STAT1 e T-bet per i Th1, e STAT3 e ROR γ t per i Th17), riducendo così i sintomi clinici in modelli murini di sclerosi multipla¹²⁰ (Figura X). L'equilibrio tra Th17 e Treg è cruciale nella patogenesi dell'artrite reumatoide, il che può spiegare in parte i benefici del consumo di EGCG in questa malattia, inquanto riduce la produzione di chemochine nei fibroblasti sinoviali determinando una diminuzione dell'infiammazione e un modesto miglioramento dell'artrite indotta da adiuvante in modelli di ratto¹²¹.

La catechina epigallocatechina gallato (EGC) agisce sinergicamente con l'EGCG per inibire la produzione di interleuchina-6 (IL-6), interleuchina-8 (IL-8) e MMP-2, e inibiscono selettivamente l'espressione di COX-2. Tuttavia, non tutte le catechine del tè verde sembrano avere gli stessi effetti, come dimostra l'epicatechina (EC) che ha ostacolato l'inibizione infiammatoria dell'EGCG.

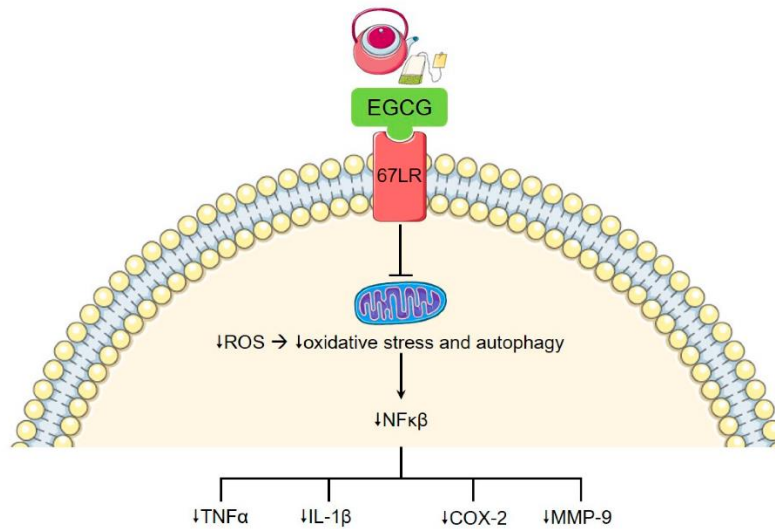


Figura X Effetto dell'epigallocatechina-3-gallato (EGCG) sull'inflammatione

[L'EGCG modula le vie di segnalazione intracellulare attraverso il recettore della laminina 67 kDa (67LR). Ciò riduce la produzione mitocondriale di specie reattive dell'ossigeno, con conseguente riduzione della produzione di citochine pro-infiammatorie, tra cui $\text{NF}\kappa\beta$. Ciò ha molteplici effetti a valle, tra cui la downregulation del $\text{TNF}\alpha$, dell' $\text{IL-1}\beta$, della ciclo-ossigenasi-2 (COX-2) e delle metalloproteasi di matrice (MMP), come la MMP-9.]⁸⁹

- *Curcumina*

In ultimo, la curcumina è il principale componente attivo del curry. Negli ultimi anni, la comunità scientifica ha cominciato ad esplorare questa sostanza per i suoi effetti sul sistema immunitario umano e sulle patologie autoimmunitarie. Diversi studi hanno dimostrato che la curcumina può avere effetti positivi su patologie come la nefrite lupica, la sclerosi multipla, la miastenia gravis e l'artrite reumatoide. Inoltre, la curcumina sembra avere effetti positivi sul microbiota intestinale, favorendo la diversità delle specie batteriche¹²². Tuttavia, nel 2012, è stato portato avanti uno studio clinico finalizzato a valutare l'efficacia e la sicurezza della curcumina in pazienti affetti da artrite reumatoide attiva. Quarantacinque pazienti con artrite reumatoide sono stati assegnati in modo casuale per ricevere la curcumina o il diclofenac separatamente, o entrambi in combinazione. Dopo 8 settimane di trattamento, il gruppo trattato con la curcumina da sola ha mostrato il miglioramento maggiore nell'attività della malattia, anche se le differenze tra i gruppi non erano statisticamente significative ($P > 0,05$)¹²³. Il meccanismo d'azione ipotizzato sembrerebbe basarsi sulla produzione di antiossidanti e sostanze anti-infiammatorie con una riduzione della proliferazione di Th1.

2.4 Tipologie di diete

Sembra ragionevole indagare un ruolo potenzialmente protettivo dei modelli dietetici nel campo reumatologico. Un trattamento non farmacologico di questo tipo potrebbe fungere da terapia di supporto accanto ai farmaci, al fine di diminuire la mortalità e il rischio di eventi cardiovascolari e di garantire un maggior controllo della malattia. Studi futuri sulla dieta nelle malattie reumatiche dovrebbero puntare a standard metodologici e di reportistica più elevati. La maggior parte degli studi non ha riportato dati sufficientemente dettagliati per essere estratti e quindi inclusi in metanalisi. Per esempio uno dei primi studi, pur randomizzato e controllato, di Kjeldsen-Kragh e colleghi del 1991 ha testato una dieta vegetariana e il digiuno, riportando un significativo miglioramento di molti risultati riferiti dai pazienti (ad esempio, dolore, edisabilità), ma ha presentato i dati solo in forma di grafici a linee, il che significa che non è stato possibile estrarre dati precisi.

Tra i modelli alimentari proposti c'è senza dubbio la dieta mediterranea (MD) che porta con sé innumerevoli benefici per la salute, grazie alla sua ricchezza di vitamine antiossidanti, sostanze fitochimiche e minerali. La MD agisce come un modello alimentare sinergico, dimostrando i suoi benefici nei confronti delle malattie cardiovascolari e della riduzione del rischio relativo di sviluppare eventi cardiovascolari acuti. In precedenza abbiamo discusso degli effetti antinfiammatori di alcuni degli alimenti, contenuti anche nella MD. Come in precedenza affermato, i principali mediatori dell'infiammazione derivano dal metabolismo dell'acido arachidonico, metabolizzato dalla fosfolipasi C che produce prostaglandine e leucotrieni, i quali che esercitano un'azione proinfiammatoria, protrombotica e proaterogena, per questo una dieta ricca di PUFA come la MD è in grado di *ridurre significativamente i livelli di acido arachidonico* sia in vitro che in vivo alterando la composizione dei lipidi plasmatici, il che porta a una produzione alternativa di prostaglandine e leucotrieni. *L'acido oleico*, un acido grasso monoinsaturo riccamente presente nell'olio d'oliva, riduce significativamente la produzione di mediatori dell'infiammazione come IL-1 β e IL-6 nei topi, così come numerosi altri mediatori dell'infiammazione citochine1. Altri componenti nutrizionali benefici della MD sono *l'oleuropeina*, *l'idrossitirosolo* e *il resveratrolo* riccamente presenti nell'olio di oliva e nel vino rosso. Per trovare una forte evidenza sull'associazione

tra malattie reumatiche e MD, è importante considerare l'impatto di un modello alimentare sano sulla morbilità e sulla mortalità. Le malattie reumatiche aumentano il rischio cardiovascolare, principalmente a causa del processo infiammatorio cronico e delle terapie farmacologiche. Tuttavia, ci sono ancora poche evidenze sulla correlazione tra MD e malattie reumatiche, ad esempio uno studio che correla la MD con l'artrosi sembra sottolineare come non ci siano benefici¹²⁵. Ad oggi non sono presenti indicazioni su specifici regimi dietetici come supporto al trattamento delle artriti infiammatorie, nemmeno secondo le più recenti linee guida internazionali^{126;127}. Tuttavia è riconosciuto che anche nell'artrite reumatoide le abitudini alimentari possono rappresentare sia un fattore di rischio che un fattore protettivo. Attente scelte alimentari possono infatti mostrare effetti pro-infiammatori (carne rossa, sale, eccessivo apporto calorico) o al contrario aiutare a ridurre l'infiammazione (olio di oliva, pesce grasso, frutta, verdura, ecc.) tanto da suggerire un pattern alimentare simile al modello della MD¹²⁸.

Altre diete su cui è necessaria maggiore evidenza sono quelle di *eliminazione*, come la dieta vegana o vegetariana, la dieta priva di latticini, la dieta priva di glutine ed infine il digiuno intermittente e la dieta chetogenica. I dati a supporto di un reale beneficio di queste soluzioni sono insufficienti o addirittura opposti. Per esempio, la dieta vegana (priva di ogni prodotto di derivazione animale) o vegetariana possono essere responsabili di carenze alimentari anche importanti come la carenza di ferro, proteine, vitamine B12, zinco e calcio. La dieta priva di latticini causa una riduzione dell'introito di calcio, con un aumento del rischio di fratture ossee, e una perdita del beneficio cardiovascolare e oncologico che può apportare una dieta con latticini fermentati. Infine, anche una dieta priva di glutine potrebbe causare perdita di minerali e di fibre. Più controversa è la dieta chetogenica, che pure ha delle controindicazioni ma la cui restrizione calorica, specie per periodi di tempo limitati, può dare importante beneficio per la perdita di peso.

2.5 Dieta chetogenica e dieta chetogenica a bassissimo contenuto calorico (VLCKD)

Gli studi recenti hanno come obiettivo stabilire se la dieta chetogenica (KD) possa ridurre sia l'infiammazione che il dolore nelle artriti infiammatorie e se possa essere presa in esame come potenziale strumento da affiancare alle terapie farmacologiche. Le KD, relativamente ricche di grassi, con un apporto oloproteico e a basso contenuto di carboidrati, sono state utilizzate fin dagli anni 20 del novecento principalmente per trattare l'epilessia refrattaria in età pediatrica¹²⁹. Negli anni '70, la KD a basso contenuto di carboidrati e ad alto contenuto di grassi definita "dieta Atkins" ha raggiunto una notevole popolarità come strumento utile per la perdita di peso¹³⁰. Gli studi di G. Blackburn hanno introdotto il concetto di digiuno-modificato a risparmio proteico (protein-sparing modified fast), un regime alimentare altamente restrittivo basato principalmente sulla quantità minima di proteine necessarie per preservare la massa magra e mirato alla rapida perdita di peso¹³¹⁻¹³⁴, con potenziali benefici aggiuntivi sulla pressione sanguigna, sulla glicemia, azotemia e sui lipidi ematici¹³⁵. Tale modello alimentare costituisce la base delle attuali Very-Low-Calorie Ketogenic Diets (VLCKD).

Le VLCKD oltre a fornire pochissimi grammi di carboidrati sono caratterizzate anche dallo scarso apporto di grassi per via del fatto che devono essere fortemente restrittive: le VLCKD per definizione sono quindi povere di carboidrati, povere di grassi e con un giusto apporto di proteine. Nel caso in cui invece si debba utilizzare solamente l'effetto della chetosi attraverso diete non restrittive, ma isocaloriche, come per l'epilessia, il deficit calorico si colma proprio grazie all'aumento della componente lipidica.

Un position paper dell'Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (ADI) ha proposto le VLCKD come una valida opzione terapeutica in diversi contesti clinici, tra cui l'obesità grave, l'obesità associata a comorbidità, la steatosi epatica non alcolica (NAFLD), l'epilessia farmaco-resistente, nonché un utile strumento per la perdita di peso prima della chirurgia bariatrica¹³⁶. Nel 2016, le VLCKD sono state anche citate, con analoghe indicazioni, negli standard di cura dell'obesità rilasciati dalla Società Italiana per l'Obesità (SIO) e la stessa ADI¹³⁷. Una serie di complessi processi indotti dalla KD suggerisce che tale approccio dietetico

potrebbe essere uno strumento efficace nel ridurre sia l'infiammazione che il dolore¹³⁸⁻¹⁴⁰. La VLCKD è consigliata per un massimo di 12 settimane, in modo continuativo o intermittente, in un contesto di intervento multidisciplinare associato a modifiche dello stile di vita e consulenza psicologica. Durante il periodo di aderenza a questo regime dietetico, farmaci anti-obesità sono controindicati, in vista del possibile effetto sinergico. La VLCKD mostra importanti effetti anoressizzanti con una riduzione del grasso viscerale e miglioramento dei parametri metabolici e dei marcatori dell'infiammazione, fattori che non fanno che aumentare il grado di compliance e lo stimolo motivazionale al trattamento.

In generale, la notevole perdita di peso si traduce in un miglioramento della maggior parte delle comorbilità legate al peso, insieme a cambiamenti benefici nella composizione corporea. La maggior parte degli studi sull'efficacia della VLCKD sull'obesità grave sono di breve durata, tuttavia, stanno emergendo evidenze che suggeriscono come possa rivelarsi uno strumento efficace anche nel lungo termine, ben tollerato e associato a pochi eventi avversi. Una transizione controllata verso la reintegrazione dell'assunzione di carboidrati permette all'organismo di abituarsi lentamente al consumo di *glucosio* e influisce sulla ripresa del peso evitando picchi di *insulina*, ciononostante sono necessari ulteriori studi a riguardo.

L'uso della VLCKD in combinazione con altri approcci dietetici rappresenta un punto interessante, modulando l'introduzione di carboidrati fino a una dieta equilibrata e sana con l'obiettivo di una gestione della dieta a lungo termine. La dieta mediterranea ipocalorica, con indiscutibili benefici per la salute, rimane la dieta di prima scelta più prescritta in Italia, penalizzata però dall'elevata incidenza di abbandoni per la difficoltà di controllare la fame. Lo sviluppo di una *chetosi controllata*, che inibisce efficacemente la fame soggettiva e aumenta la sazietà, rende la VLCKD una valida opzione per trattamenti intermittenti in combinazione con altre diete¹⁴¹.

Tali valutazioni potrebbero aprire la strada a nuove opportunità terapeutiche prive di effetti collaterali, in grado di migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da PsA e di ridurre i costi di cura. L'efficacia della KD nel trattamento del dolore e dell'infiammazione nella PsA non è stata ancora testata.

Sono stati condotti studi con lo scopo di confrontare la circonferenza vita e il rapporto vita-fianchi con l'indice di massa corporea (BMI) come indicatori dell'obesità addominale. Da quanto è emerso la circonferenza vita è risultata avere un'elevata correlazione positiva con il BMI ($r=0,75$) rispetto al rapporto vita-fianchi ($r=0,40$), entrambi comunque risultano metodi semplici per misurare la distribuzione del grasso e possono essere utilizzati per monitorare lo sviluppo della sindrome metabolica nei pazienti a rischio¹⁴².

È stato condotto uno studio riguardante la possibile interazione della KD con gli indici di flogosi. È emerso come la KD riduca i livelli di *IL-17A* in pazienti pediatrici affetti da epilessia intrattabile probabilmente attraverso la via di segnalazione mTOR/HIF-1 α ¹⁴³. In altre condizioni patologiche come l'insulino-resistenza è risaputo esserci un'associazione a tra l'aumento di *TNF α* , *IL-1 α* , *IL-1 β* , *IL-6* e *leptina*, inoltre, la riduzione del tessuto adiposo e la perdita di peso sono responsabili di parte degli effetti antinfiammatori e dell'impatto della KD sulla salute cardiovascolare. Nell'artrite reumatoide, il digiuno si è dimostrato efficace nel ridurre i sintomi della malattia, probabilmente attraverso la produzione di *β -idrossibutirrato (BHB)*, il principale corpo chetonico. Il BHB può esercitare effetti inibitori anche sull'*IL-17* e il digiuno intermittente ha migliorato le manifestazioni cliniche dell'artrite psoriasica. Saranno necessari futuri studi prospettici per chiarire i potenziali effetti benefici della KD su domini specifici e sui risultati clinici nei pazienti con artrite infiammatoria¹⁴⁴.

Il BHB sembra ridurre anche la produzione di *IL-1 β* e *IL-18* mediata dall'inflammasoma NLRP3 nei monociti umani. In vivo, la BHB o una dieta chetogenica attenuano l'attivazione della caspasi-1 e la secrezione di *IL-1 β* in modelli murini di malattie NLRP3-mediate, come la sindrome di Muckle-Wells, la sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo e la peritonite indotta da cristalli di urato. I risultati emersi in uno studio focalizzato sull'interazione tra BHB e inflammosoma NLRP3 suggeriscono che gli effetti antinfiammatori della restrizione calorica o delle diete chetogeniche possono essere legati all'inibizione dell'inflammasoma NLRP3 mediata da BHB¹⁴⁵.

Infine, confrontando, in pazienti con obesità, una VLCKD con una ipocalorica standard e bilanciata (LCD) o alla chirurgia bariatrica (BS), è emersa la maggiore

efficacia dell'effetto immunomodulatore della chetosi nutrizionale indotta da una VLCKD in sinergia con la perdita di peso, effetto che sembrerebbe migliorare l'immunità innata prevenendo le infezioni e la carcinogenesi nei pazienti con obesità. Questo perché, la chetosi nutrizionale e la perdita di peso indotte da una VLCKD modulano il profilo infiammatorio e di stress ossidativo, in particolare, quando i pazienti sono stati sottoposti a strategie di perdita di peso a seguito di una VLCKD rispetto alla LCD o alla BS ed è stato osservato soprattutto per indici di flogosi quali IL-11, IL-12, IL-2, INF- γ , INF- β , Pentraxina-3 o MMP1.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Ad oggi è chiaro che per tutti i pazienti reumatologici è raccomandabile a una dieta sana ed equilibrata mirata al mantenimento del normopeso e che includa frutta, verdura, noci e cereali integrali, con quantità limitate di zuccheri, grassi e sale. Le uniche raccomandazioni dietologiche consolidate sono soltanto disponibili per i soggetti affetti da gotta per i quali si consiglia di evitare alimenti ricchi di purine, evitando bevande zuccherate, pasti pesanti e quantità eccessive di carne e frutti di mare. Per tutti gli altri pazienti sembra benefica la dieta mediterranea, consigliabile anche per la popolazione generale. Sappiamo anche che l'attività fisica è fondamentale per una buona salute e che l'obesità, il fumo e il consumo eccessivo di alcol possono avere conseguenze negative sulla salute. Per i soggetti affetti da malattie reumatiche questi aspetti della salute sono raccomandati, ma non ancora prioritari nelle strategie di gestione della malattia muscolo-scheletrica perché l'effetto è probabilmente parziale e influenzato da fattori ambientali e epidemiologici e perché le evidenze sono molto limitate. Probabilmente la restrizione calorica e il raggiungimento di un peso adeguato contribuiscono allo stesso modo dell'introduzione di specifici nutrienti nel controllo della malattia reumatica. È in questo contesto che il nostro studio proof-of-concept si inserisce per valutare l'effetto della dieta VLCKD in sé e come strumento per la perdita di peso sull'attività della PsA e sulla flogosi bioumorale.

Quindi, obiettivo primario di questo studio monocentrico proof-of-concepts single-arm è determinare l'effetto di una VLCKD di 9 settimane in pazienti affetti da PsA sugli indici di attività di malattia in sovrappeso moderato o obesità di I grado.

Obiettivi secondari sono misurare l'efficacia della dieta su misure antropometriche (BMI e circonferenza addominale), marcatori bioumorali di flogosi, glicemia, profilo lipidico, misure di attività della malattia articolare e della psoriasi e sui patient reported outcomes.

PAZIENTI E METODI

3.1 Disegno dello studio

È stato condotto uno studio proof-of-concept single-arm monocentrico e prospettico. Sono stati considerati i pazienti affetti da artrite psoriasica e sovrappeso moderato o obesità di I grado seguiti presso gli ambulatori dedicati delle spondiloartriti dell'Unità Operativa Complessa di Reumatologia del Policlinico Universitario/Azienda Ospedaliera di Padova ai quali era stata offerta la possibilità di seguire una VLCKD per 9 settimane. I pazienti sono stati valutati ogni 3 settimane da un nutrizionista che ha dato indicazioni nutrizionali ai pazienti e dal reumatologo a inizio (settimana 0, W0) e fine studio (settimana 9, W9). Uno sperimentatore ha raccolto i dati dal fascicolo cartaceo e informatizzato del paziente e sono stati inseriti in un database elettronico.

3.2 Pazienti

I pazienti inclusi nello studio dovevano soddisfare i seguenti criteri:

- Diagnosi di APS secondo i criteri CASPAR ³⁶ con durata di malattia <10 anni
- Età ≥ 18 anni
- BMI ≥ 27 ; <35
- Trattamento stabile con csDMARDs o b/tsDMARDs nei 6 mesi precedenti all'arruolamento
- remissione o LDA stabile (definiti da DAPSA) nei 6 mesi precedenti all'arruolamento

I criteri di esclusioni erano i seguenti:

- malattie muscolo-scheletriche concomitanti;
- pazienti non affidabili nel comprendere le indicazioni nutrizionali;
- trattamento corticosteroido o con antinfiammatori in corso;
- pazienti che seguono una dieta specifica o che assumono regolarmente nutraceutici o integratori alimentari;

- controindicazioni alla VLCKD:
 - diabete mellito di tipo 1, diabete autoimmune latente negli adulti, insufficienza delle cellule β nel diabete mellito di tipo 2, uso di inibitori del cotrasportatore sodio/glucosio 2 (SGLT2) (rischio di chetoacidosi diabetica euglicemica);
 - gravidanza e allattamento;
 - insufficienza renale e malattia renale cronica da moderata a grave; insufficienza epatica, insufficienza cardiaca (NYHA III-IV), insufficienza respiratoria; angina instabile, ictus o infarto miocardico recente (<12 mesi), aritmie cardiache;
 - disturbi alimentari e altre gravi malattie mentali;
 - abuso di alcol e sostanze;
 - infezioni attive/gravi;
 - pazienti anziani fragili;
 - 48 ore prima di un intervento chirurgico elettivo o di procedure invasive e nel periodo perioperatorio;
 - disturbi rari: porfiria, deficit di carnitina, deficit di carnitina palmitoiltransferasi, deficit di carnitina-acilcarnitina translocasi, disturbi della β -ossidazione mitocondriale degli acidi grassi, deficit di piruvato carbossilasi.

3.3 Dati raccolti

I dati raccolti in tutti i pazienti al W0 e a W9 includevano:

- informazioni socio-demografiche
- misure antropometriche (altezza, peso, BMI, circonferenza addominale)
- storia di malattia, comorbidità, trattamenti in corso e pregressi,
- misure di attività di malattia:
 - conte articolari.: articolazioni dolenti su un totale di 66 e di 28 articolazioni, articolazioni tumefatte su un totale di 66 e di 28 articolazioni

- indici clinimetrici: DAPSA, DAS28, CDAI and SDAI, PASI, BSA, VAS-medico.
- eventi avversi: nessuno dei pazienti ha riferito eventi avversi o è uscito dallo studio per eventi avversi
 - misure di malattia riportate dal paziente: HAQ, WPAI, misure di aderenza al trattamento I-CRQ5, VAS-pain, VAS attività globale.
 - PREDIMED (questionario di aderenza alla dieta mediterranea) e FF (food frequency questionnaire).

Sono stati considerati i seguenti indici di flogosi bioumorali al W0, aW9: hsCRP (PCR ultrasensibile), VES, IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF α , calprotectina fecale, insulinemia. Dati i bassi valori di IL-1 α , IL-1 β , IL-6 e calprotectina fecale queste variabili sono state convertite in variabili categoriali binarie per l'analisi statistica con cut-off pari al valore superiore del range di normalità. Il cut-off per IL-1 α era 3,9 ng/L, per IL-1 β era 5,0 ng/L, per IL-6 era 7,0 ng/L e per calprotectina fecale era 70 μ g/g.

Altri dati bioumorali che sono stati raccolti a W0 e a W9 erano: profilo lipidico (colesterolo totale, HDL e LDL, trigliceridi) AST, ALT, GGT, TSH, creatinina, GFR, glicemia, azotemia, protidogramma, esame urine, uricemia, emocromo, test permeabilità intestinale.

3.4 Analisi statistica

Tutte le variabili continue sono espresse come mediana e range interquartile (IQR). Dato il piccolo campione, tutte le variabili avevano una distribuzione non normale. Per valutare se ci fosse una associazione al W0 tra le caratteristiche dei pazienti e della malattia e le variabili antropometriche e le principali variabili cliniche (DAPSA, PASI e VAS-dolore) e gli indici di laboratorio (hsCRP, VES; TNF α e insulinemia) sono stati usati il test di Kruskal-Wallis (per variabili categoriali) e la correlazione di Spearman (per variabili continue).

Sono stati condotti test per valutare se le variabili antropometriche, cliniche, gli indici di flogosi, le variabili di laboratorio, le abitudini alimentari e il test di permeabilità intestinale si modificassero significativamente tra W0 e W9. Le

variabili continue sono state testate con il test di Wilcoxon. Le variabili categoriali con il test Chi-quadrato.

Per valutare se la variazione delle variabili antropometriche fosse associata alla variazione delle variabili cliniche, di laboratorio e degli indici di flogosi, è stata usata la correlazione di Spearman, espressa con il coefficiente r_s . La forza della relazione di correlazione è stata interpretata come segue: $r_s=0,00-0,20$ correlazione piccola; $r_s=0,20-0,40$ correlazione bassa; $r_s=0,40-0,60$ correlazione regolare; $r_s=0,60-0,80$ correlazione alta; $r_s=0,80-1,00$ correlazione molto alta.

In seguito ad analisi di correlazione che non ha mostrato associazioni significative tra il calo ponderale, riduzione BMI e circonferenza addominale e le misure di attività della malattia reumatica, dato che era evidente una correlazione diretta, seppur non significativa, tra il miglioramento delle misure antropometriche e quelle di attività di malattia, abbiamo trasformato il calo ponderale, espresso in kg, in una misura categoriale binaria. È stato scelto il peso dato che era la misura che sembrava più associata al miglioramento delle misure cliniche e degli indici di flogosi. Tra un cut-off di 5 e di 10 kg scelti arbitrariamente abbiamo scelto il cut-off di 10 kg perché le associazioni erano più significative. Tale variabile è stata successivamente testata rispetto alle variazioni delle variabili cliniche ed antropometriche con i test di Kruskal-Wallis (per variabili categoriali).

Ogni test è stato considerato significativo in caso di $p < 0,05$. Per l'analisi statistica è stato utilizzato SPSS versione 25.

RISULTATI

4.1 Pazienti nello studio: caratteristiche sociodemografiche, di malattia e trattamenti

Sono stati inclusi 15 pazienti a partire dal 27/04/2022 e l'ultimo paziente ha terminato lo studio il 22/03/2023. Nessuno dei pazienti è uscito dallo studio o ha riferito eventi avversi. Le caratteristiche dei pazienti sociodemografiche e dei trattamenti sono rappresentati nelle tabelle R1 e R2 e R3A.

I pazienti erano 7(46,6%) maschi con mediana di età di 55 anni (50,5-62,5), la durata di malattia era 8,8 anni (5,1-11,8). Nessun paziente fumava anche se 3 (20%) erano ex fumatori. I pazienti che lavoravano erano 11 (73,3%) mentre 3 (20%) erano già pensionati e 1 (6,6%) svolgeva lavoro casalingo. Di questi 11 pazienti 1 (6,6%) aveva un impiego da libero professionista, nove (81,2%) lavoravano come dipendenti e solo 1 (6,6) aveva un lavoro part-time. L'altezza mediana dei pazienti era di 171,5 cm (164-176,2); il peso dei pazienti era 91,7 kg (81,4-97,5), il BMI dei pazienti era 30,8 kg/m² (29,2-32,4), la circonferenza addominale dei pazienti era 106 cm (104,5-112,5).

Dieci (70%) pazienti presentavano comorbidità: le comorbidità più comuni erano sindrome metabolica in 3 (52,7%) pazienti, cardiovascolare in 5(33,3%) pazienti, ipertensione arteriosa in 1(6,6%) paziente, disturbi gastrointestinali in 4 (26,6%) pazienti. Un (6,6%) paziente era affetto da concomitante fibromialgia.

I pazienti erano affetti da artrite psoriasica con durata mediana di 8,8 anni (5,1-11,8). Tutti i pazienti erano anche affetti da psoriasi cutanea con durata mediana 11,1 anni (5,7-24,2), Di cui 6 (40%) pazienti presentavano psoriasi grave. Tre (20%) pazienti all'esordio avevano una malattia oligoarticolare, 10 (66,6%) poliarticolare, 2 (13,3%) con impegno entesitico. Nessun paziente aveva presentato uveite o onicopatìa, nessuno di questi aveva IBD, 10 (66,6%) presentavano artrite periferica, 3(20%) dattilite, 12(80%) entesite, 8(53,3%) spondilite, 11 (73,3%) artrite delle interfalangee distali, 9 (60%) tenosinovite. Un solo (6,6%) paziente aveva l'allele HLA-B27. Sei (40%) pazienti presentavano un danno radiologico articolare periferico e 8(53,3%) assiale. Otto (53,3%) pazienti presentavano sacroileite radiografica secondo i criteri di NY.

Quattordici (93,3%) pazienti erano stati trattati con csDMARDs, il numero medio di csDMARDs con cui erano stati trattati in precedenza era 1(1;1,5). Un (6,6%) paziente era stato trattato con tsDMARDs, 10 (66,6%) con bDMARDs. Il numero medio di b/tsDMARDs con cui erano stati trattati in precedenza era 1(0,5;1). Al momento dello studio nessun paziente era in terapia di combinazione tra b/tsDMARDs e csDMARDs. Uno (6,6%) era in trattamento con sulfasalazina, 1(6,6%) con leflunomide, 9(60%) con TNFi, 1 (6,6%) con guselkumab, 2 (13,3%) con secukinumab. Un (6,6%) paziente non aveva alcun trattamento. Nessun paziente era inoltre in terapia steroidea.

4.2 Misure di attività di malattia al W0

Le caratteristiche dell'attività di malattia sono presentate in tabella R3B. Al W0, il numero mediano di articolazioni tumefatte su 68 era 0 (0-2) e dolenti era 2 (1-3,5). Nessun paziente presentava dattilite. Il DAPSA era 10,2 (5,1-14,6) e 3 pazienti (20%) erano in remissione secondo DAPSA. Il DAS28 era 2,4(2,1-3,2) e 9 (60) pazienti erano in remissione secondo DAS28. L'HAQ era 0,4(0,1-0,8), lo SPARCC era 2(0;5) mentre il LEI era 0(0-3). L'attività della psoriasi misurata con PASI era 0(0-1,4). La VAS-globale per l'attività di malattia era 3 (2-4,5), VAS-dolore era 2(1,5-5). Otto (53,3%)pazienti erano in MDA.

4.3 Indici di flogosi al W0

Gli indici di flogosi sono riportati in tabella R3C. Al W0, la hsCRP aveva un valore mediano di 0,2 mg/L (0,1;0,5); la VES aveva un valore di 15 mm/h (8,5-27). Nessun paziente aveva un valore di IL-1 α superiore o uguale a 3,9 ng/L, medesima cosa per IL-1 β in cui nessun paziente aveva riportato un valore superiore o uguale a 5,0 ng/L. Un paziente (7,1%) aveva IL-6 superiore o uguale a 7,0 ng/L, e anche per la calprotectina fecale, 1 (7,1) paziente aveva un valore superiore o uguale a 70 μ g/g. Il TNF α aveva un valore mediano di 22 ng/L (9,8-98,8); insulinemia aveva un valore mediano di 15,4 mU/L (11,4-21,3).

4.4 Associazione tra le variabili antropometriche, cliniche e indici di flogosi con le caratteristiche al W0

La distribuzione delle variabili antropometriche, cliniche e indici di flogosi al W0 rispetto alle caratteristiche al basale dei pazienti è riportata in tabella R4A (per le caratteristiche categoriali) e in tabella R4B (per le caratteristiche continue).

Tra le variabili categoriali si è osservata una differenza significativa nel BMI rispetto al livello di scolarità con BMI superiore nei soggetti con scolarità superiore o laurea ($p < 0,01$). Il peso inoltre e la circonferenza addominale erano significativamente maggiore nei soggetti che fumavano (rispettivamente $p = 0,043$ e $p = 0,03$). Contrariamente alle attese i pazienti con sindrome metabolica avevano un peso minore ($p = 0,014$).

La ultrasensitiva hsPCR era maggiore nei pazienti che lavoravano ($p = 0,042$) e nei pazienti con esordio di malattia entesopatico ($p = 0,041$), era invece inferiore nei pazienti in trattamento con bDMARDs ($p = 0,03$). I pazienti con impegno assiale avevano generalmente un PASI al W0 inferiore ($p < 0,01$). I soggetti maschi avevano un DAPSA maggiore ($p = 0,028$), minore VES ($p = 0,013$) e minore punteggio VAS-dolore ($p = 0,046$) rispetto alle femmine.

Tra le misure continue invece si osservava una correlazione negativa tra BMI e durata della malattia articolare ($r_s = -0,701$, $p < 0,01$) e tra circonferenza addominale e VES ($r_s = -0,497$, $p = 0,060$). Si osservava inoltre una correlazione negativa tra DAPSA e durata della malattia articolare ($r_s = -0,631$, $p = 0,016$) e positiva con il VAS-dolore ($r_s = 0,959$, $p = 0$). Si osservava inoltre una correlazione positiva tra PASI e durata della malattia cutanea ($r_s = 0,679$, $p < 0,01$) e negativa ancora tra VAS-dolore e durata di malattia articolare ($r_s = -0,565$; $p = 0,035$).

4.5 Variabili antropometriche nel corso dello studio

Le variabili sono riportate in tabella R3A e in figura XII. Il peso mediano dei pazienti al W9 era 83,6 kg (70,5-88,5) e si era ridotto significativamente rispetto a W0 ($p < 0,01$) con riduzione pari a -9 kg (-11,7- -7,1). Il BMI dei pazienti al W9 era 27,2 kg/m² (26,3-28,1) e si era ridotto significativamente rispetto a W0 ($p < 0,01$) con riduzione pari a -3,1 kg/m² (-3,7- -2,5). La circonferenza addominale dei

pazienti al W9 era 96 cm (92,3-102,5) e si era ridotto significativamente rispetto a W0 ($p < 0,01$) con riduzione pari a -11 cm (-13- -9).

4.6 Variazione variabili cliniche nel corso dello studio

Le variabili sono riportate in tabella R3B e in figura XX. Al W9 il DAPSA mediano era 4,2 (2-10,1) e si era ridotto significativamente rispetto a W0 ($p = 0,023$) con riduzione pari a -4 (-7,1- -0,1). DAPSA remission era 7 (53,3%) e si era ridotta significativamente rispetto a W0 ($p = 0,038$) con riduzione pari a 4 (33,5%). Il CDAI era 4(1,5-9) e si era ridotto significativamente rispetto a W0 ($p = 0,028$) con riduzione pari a -2 (-4,5-0). Il PASI era 0 (0-0) al W9 e si era ridotto significativamente rispetto a W0 ($p = 0,027$) con riduzione pari a 0 (-0,9-0). VAS-dolore era 3 (1-3,5) e si era ridotto significativamente rispetto a W0 ($p = 0,030$) con riduzione pari a -1 (-2-0,5).

Non si sono osservate modifiche significative di DAS28 (al W9 pari a 2,3(1,5-2,5), $p = 0,158$ e variazione pari a -0,6 (-1,6-0,2)); SDAI (al W9 pari a 4,2(1,6-9,5), $p = 0,031$ e variazione pari a -2,2 (-4,5-0,1); HAQ (al W9 pari a 0,5(0,1-0,6), $p = 0,207$ e variazione pari a -0,1 (-0,2-0)); LEI (al W9 pari a 0(0;1), $p = 0,221$ e variazione pari a 0 (-0,5;0)); SPARCC (al W9 pari a 0(0;2.5), $p = 0,014$ e variazione pari a -1 (-2; 0)); VAS global (al W9 pari a 2(1-3,5), $p = 0,113$ e variazione pari a -1 (-2;0)) e BSA (al W9 pari a 0(0;1), $p = 0,180$ e variazione pari a 0 (0;0)).

4.7 Variazione degli indici di flogosi nel corso dello studio

Le variabili sono riportate in tabella R3C e in figura XXI. Al W9 la VES mediana era 20 mm/h (11,5;36,5) ed è aumentata significativamente rispetto a W0 ($p < 0,01$) pari a 7 mm/h (2,5;12). Al W9 l'insulinemia era 9,2 mU/L (6,5;11,5) e si era ridotta significativamente rispetto a W0 ($p < 0,01$) con riduzione pari a -5,4 mU/L (-8,9;-3,4).

Non si sono osservate modifiche significative delle altre misure di flogosi hsCRP, al W9 la mediana era 0,2 mg/L (0,1;0,4), ($p = 0,628$) con variazione pari a 0

mg/L (-0,2;0,1). Per IL-6 al W9 2 (13,3%) pazienti avevano un valore di superiore o uguale a 7,0 ng/L, $p=0,875$, con una variazione pari a 1 (6,2%). Per la calprotectina fecale al W9 2 (13,3%) pazienti avevano un valore di superiore o uguale a 70 $\mu\text{g/g}$, $p=0,143$, con variazione pari a 1 (6,2%). Per IL-1 α e IL-1 β come al W0, al W9 nessun paziente aveva un valore superiore o uguale al cut-off. Il TNF α al W9 aveva un valore mediano pari a 26,1 ng/L (8;78,9), $p=0,256$ e una variazione pari a -4,8 /L (-19;0,95).

4.8 Variazione variabili di laboratorio nel corso dello studio

Le variabili sono riportate in tabella R3D e nelle figure XV, XVI, XVII, XVIII, XXII. Al W9 il colesterolo totale mediano era 190 mg/dl (160,5;225) e si era ridotto significativamente rispetto a W0 ($p<0,01$) con riduzione pari a -19 mg/dl (-43; 0,5). Il colesterolo LDL era 117 mg/dl (67,5;138,5) e si era ridotto significativamente rispetto a W0 ($p<0,01$) con riduzione pari a -12 mg/dl (-33,5; -4,5). I trigliceridi erano 81 mg/dl (68;87) e si erano ridotti significativamente rispetto a W0 ($p<0,01$) con riduzione pari a -28 mg/dl (-51,5; -15). Non si sono osservate modifiche significative del colesterolo HDL (al W9 pari a 53 mg/dl (41,5;65), $p=0,158$) e riduzione pari a -3 mg/dl (-8,5; 2,5)).

Al W9 il GGT era 14 U/L (1;-;18,5) e si era ridotto significativamente rispetto a W0 ($p<0,01$) con riduzione pari a -14 U/L (-22,5- -6,5). Non si sono osservate modifiche significative di AST (al W9 pari a 23 U/L (19-30), $p=0,176$) e riduzione pari a -1 U/L (-5,5-0,5)). Non si sono osservate modifiche significative di ALT (al W9 pari a 25 U/L (20,5-32), $p=0,670$) e riduzione pari a 2 U/L (-11,5-8)).

Non si sono osservate modifiche significative dell'uricemia (al W9 pari a 0,4 mmol/L (0,3-0,4), $p=0,861$ e riduzione pari a 0(0;0)); della glicemia (al W9 pari a 95 mg/dl (91-109), $p=0,550$ e riduzione pari a -2 mg/dl (-9-5,5); TSH (al W9 pari a 1,9 mIU/L (1,3-3,2), $p=0,078$ e aumento pari a 0,1 mIU/L (0-0,7),

Non si sono osservate modifiche significative al test della permeabilità intestinale. Al W9 le α 1-globuline erano 3,5 (3,2-3,8) e si erano ridotto significativamente rispetto a W0 ($p<0,01$) con aumento pari a 0,2 (0-0,4). Le β 1-globuline erano 5,7 (5,4-6,4) e si erano ridotte significativamente rispetto a W0 ($p=0,098$) con riduzione

pari a -0,1 (-0,3-0). Non si sono osservate altre modifiche significative delle altre variabili al protidogramma.

Al W9 le piastrine mediane erano $226 \cdot 10^9/L$ (187,5-266) e si erano ridotte significativamente rispetto a W0 ($p < 0,01$) con riduzione pari a $-23 \cdot 10^9/L$ (-39,5- -10,5). I linfociti erano $1,8 \cdot 10^9/L$ (1,3- 2,2) e si erano ridotti significativamente rispetto a W0 ($p=0,020$) con riduzione pari a $-0,3 \cdot 10^9/L$ (-0,4- -0,1). Al W9 i monociti mediana erano $0,5 \cdot 10^9/L$ (0,4- 0,5) e si erano ridotti significativamente rispetto a W0 ($p=0,038$) con riduzione pari a $-0,1 \cdot 10^9/L$ (-0,1-0). Non si sono osservate altre modifiche significative delle altre variabili studiate all'emocromo.

4.9 Variazione dei consumi alimentari dell'attività fisica

In tabella R3E e in figura XXIII sono riportate le frequenze settimanali dei consumi alimentari basate sul questionario Food Frequency al W0, al W9 e la loro differenza. È inoltre riportato il punteggio del questionario PREDIMED. Rispetto al basale sono significativamente aumentati i consumi dei seguenti alimenti: frutta secca 0,1 (0;1) ($p=0,003$) frutta fresca 0,7 (0,4;0,9) ($p=0,001$); e invece diminuiti quelli dei seguenti alimenti: cereali -0,9(1:0,1) ($p=0,001$), latte e yogurt -0,2 (-0,5;0) ($p=0,071$), prodotti latteari o caseari -1 (-1,8; -0,8) ($p=0,069$), uova -0,4 (-0,8;-0,1) ($p=0,45$). L'aderenza alla dieta mediterranea, misurata col questionario PREDIMED, è sostanzialmente rimasta invariata.

Il 13,3%(2) dei pazienti ha invece iniziato a fare attività fisica ($p=0,006$). Sette (46,7%) pazienti al baseline facevano attività fisica almeno 1 volta alla settimana. Dopo introduzione della VLCKD, nessun paziente aveva ridotto l'attività fisica, mentre 2 (13,3%) avevano iniziato a fare attività fisica almeno una volta alla settimana.

4.10 Variazione del test di permeabilità intestinale

I valori mediani del test di p int al W0 e W9 sono riportati in tabella R3F e sono state testate differenze significative tra i due timepoints con test di wilcoxon. Nessuna misura è variata significativamente al termine dello studio

4.11 Correlazione tra la variazione delle variabili antropometriche e le variabili cliniche, indici di flogosi e variabili di laboratorio nel corso dello studio

In tabella R5A sono riportate le correlazioni tra la variazione delle variabili antropometriche nel corso dello studio. È stata osservata una correlazione significativa tra la variazione del BMI con il peso dei pazienti, con significatività $p < 0,01$ e $r_s = 0,950$, in tabella R5A.

La tabella R5B analizza la correlazione tra la variazione delle variabili antropometriche e la variazione delle variabili cliniche nel corso dello studio, ed è emersa una correlazione significativa tra la variazione del peso con lo SPARCC ($r_s = -0,519$; $p = 0,048$), risultati di maggior rilievo sono espressi anche in figura XXIV e XXV, nelle quali si evidenziano anche le correlazioni non significative della variazione del peso con il PASI e con il DAPSA, (rispettivamente, $r_s = 0,49$, $p = 0,064$; $r_s = 0,171$, $p = 0,171$) e della variazione della circonferenza addominale con il VAS-dolore ($r_s = 0,099$, $p = 0,725$).

In tabella R5C e in figura XXVI e XXVII è presente l'analisi della correlazione tra la variazione delle variabili antropometriche e la variazione degli indici di flogosi nel corso dello studio. Da questi dati emerge la scarsa significatività delle correlazioni tra le variabili considerate.

Altre correlazioni significative sono presenti in tabella R5D e riprese in figura XXVIII e XXIX. In particolare tra la variazione del peso con l'acido urico e la glicemia, rispettivamente $r_s = -0,56$; $p = 0,03$ e $r_s = 0,606$, $p = 0,017$, inoltre anche la variazione del BMI presentava una correlazione significativa con queste due variabili, con l'acido urico $r_s = -0,547$, $p = 0,035$ mentre con la glicemia $r_s = 0,574$, $p = 0,025$. La variazione del peso mostra correlazioni anche con il mannitolo $r_s = 0,625$, $p = 0,013$. La variazione del BMI è in correlazione significativa con la conta dei globuli bianchi $r_s = 0,539$, $p = 0,038$ e con i neutrofili $r_s = 0,814$, $p < 0,01$; quest'ultimi sembrano mostrare una correlazione significativa anche con la variazione del peso $r_s = 0,746$, $p < 0,01$. Interessante ma non significative le correlazioni tra la variazione degli indici antropometrici e i valori di colesterolo totale, HDL, LDL e trigliceridi, nei quali sottolineiamo la correlazione tra peso e colesterolo totale ($r_s = 0,2$, $p = 0,474$), tra la variazione della circonferenza

addominale e il colesterolo LDL, HDL e i trigliceridi, rispettivamente, $p=0,206$; $p=0,637$; $p=0,098$.

4.12 Associazione tra la variazione delle variabili antropometriche, cliniche e indici di flogosi con le caratteristiche al W0

La distribuzione delle variabili antropometriche, cliniche e indici di flogosi al W0 rispetto alle caratteristiche al basale dei pazienti è riportata in tabella R6A (per le caratteristiche categoriali) e in tabella R6B (per le caratteristiche continue).

Tra le variabili categoriali si osservava una associazione significativa tra la riduzione della circonferenza addominale e la scolarità (maggiore riduzione in soggetti con titolo di scuola superiore o laurea, $p=0,019$). Si osservava inoltre una maggiore riduzione del BMI nei soggetti con comorbidità ($p=0,014$). Si osservava infine una maggiore riduzione del PASI in soggetti con impegno assiale ($p=0,019$). È stata osservata inoltre una correlazione significativa tra la variazione del peso e del BMI con il DAPSA al W0 (maggiore riduzione in coloro che avevano un DAPSA più alto al W0) ($r_s = -0,504$, $p=0,056$) ($r_s = -0,529$, $p=0,043$). La riduzione del DAPSA era inoltre positivamente associata alla durata di malattia articolare con minore riduzione del DAPSA in chi aveva una durata di malattia maggiore ($r_s = 0,6$, $p=0,023$) e livelli di TNF α maggiori al W0 ($r_s = 0,568$, $p=0,027$), e correlava negativamente col DAPSA al W0, ovvero chi aveva uno score più severo del DAPSA andava incontro a riduzioni maggiori ($r_s = -0,514$, $p=0,050$). Analogamente il PASI correlava negativamente con il DAPSA al W0 ($r_s = -0,083$, $p=0,770$), mentre correlava positivamente con la durata di malattia cutanea: minore riduzione in chi aveva una malattia cutanea di maggiore durata ($r_s = -0,749$, $p<0,01$). La VAS-dolore si associava positivamente, così come il DAPSA, con i livelli di TNF α al W0 ($r_s = 0,559$, $p=0,030$), e negativamente con il VAS-dolore al W0 (maggiore riduzioni in chi aveva livelli di dolore maggiore al W0 ($r_s = -0,585$, $p=0,022$)). Analogamente la riduzione di hsCRP e insulinemia correlavano con i rispettivi valori di hsCRP ($r_s = -0,508$, $p=0,053$) e insulinemia ($r_s = 0,631$, $p=0,012$) al W0.

4.13 Variazione delle misure clinimetriche e indici di flogosi rispetto al calo ponderale

La variazione delle misure cliniche e degli indici di flogosi rispetto al calo ponderale > 0 o ≤ 10 kg è riportata in tabella R8. Nei pazienti che hanno perso < 0 o ≥ 10 kg, solo la riduzione del PASI è risultata quasi significativa ($p=0,089$). Tutte le restanti misure, seppur si osservasse un miglioramento maggiore nei soggetti con un calo ponderale ≥ 10 kg, la differenza non era significativa.

4.14 Variazione delle misure clinimetriche e indici di flogosi rispetto all'incremento di attività fisica

Le variazioni delle misure cliniche e degli indici di flogosi rispetto all'attività fisica tabella R9. Tutte le misure, sia che i pazienti abbiano perso < 0 o ≥ 10 kg, oppure siano soggetti ad un calo ponderale ≥ 10 kg, la differenza non era significativa, seppur si osservasse un miglioramento maggiore nei soggetti con un calo ponderale.

Tabella R1. Caratteristiche sociodemografiche dei pazienti nello studio. Le variabili categoriali sono riportate come frequenza e rispettiva percentuale, variabili continue come mediana e range interquartile.

Variabili	
Numero di pazienti	15
Femmine, n, (%)	8 (53,3)
Gravidanze; n (%) sul totale di femmine	1(16,6)
Età, anni, mediana (IQR)	55 (50,5;62,5)
Altezza, cm, mediana (IQR)	171,5 (164;176,2)
Scolarità	
Scuola primaria, n (%)	1 (6,6)
Scuola media, n (%)	4 (26,6)
Scuola superiore, n (%)	9 (60)
Università, n (%)	1 (6,6)
Stato sociale	
Convivenza con familiari e parenti, n (%)	1 (6,6)
Convivenza solitaria, n (%)	0 (0)
Convivenza con coniuge e figli, n (%)	12 (80)
Altro, n (%)	2 (13,3)
Stato d'impiego	
Occupato, n (%)	10 (66,6)
Part-time, n (%)	1 (6,6)
Casalingo, n (%)	1 (6,6)
Studente, n (%)	0 (0)
Pensionato, n (%)	3 (20)
Disoccupato, n (%)	0 (0)
Invalido, n (%)	0 (0)
Tipologia di Impiego	
Libero professionista (%)	1(9,1)
Dipendente, n (%)	9(81,2)
Part-time, n (%)	1(9,1)
Ore di lavoro giornaliere, mediana (IQR)	8(6;8)
Indagini strumentali/anno, mediana (IQR)	1(1;2)
Distanza centro prescrittore, km, mediana (IQR)	15(9;25)
Fumatore/trice, attualmente, n (%)	0 (0)
Fumatore/trice, in passato, n (%)	3 (20)
CQR5 High Adherers (%)	11(73,3)
Comorbidità, n (%)	
Comorbidità sindrome metabolica n (%)	3(52,7)
Comorbidità cardiovascolare, n (%)	5(33,3)
Comorbidità psicologica, n (%)	1(6,6)
Malattia polmonare, asma/BPCO, n (%)	0(0)
IMA, altri eventi cardiovascolari, o stroke, n (%)	0(0)
Ipertensione arteriosa, n (%)	5(33,3)
Fibriomialgia, n (%)	1(6,6)
Ulcera gastrointestinale, altre malattie gastrointestinali, n (%)	4 (26,6)
Diabete, n (%)	3(20)
Fratture, n (%)	2 (13,3)
Depressione, n (%)	1(6,6)
Anoressia, n (%)	0(0)
Neoplasia solida, n (%)	2(13,3)
Neoplasia ematologica, n (%)	0(0)

IQR range interquartile.

Tabella R2. Caratteristiche della malattia dei pazienti nello studio. Le variabili categoriali sono riportate come frequenza e rispettiva percentuale, variabili continue come mediana e range interquartile.

Variabili	
Durata artrite, anni, mediana (IQR)	8,8(5,1;11,8)
Durata psoriasi, anni, mediana (IQR)	11,1(5,7;24,2)
Modalità esordio artrite (1° manifestazione in assoluto)	
Oligoarticolare, n (%)	3 (20)
Poliarticolare, n (%)	10 (66,6)
Entesopatico, n (%)	2 (13,3)
Gravità psoriasi, n	
Lieve, (solo terapia topica con buon risultato) n (%)	9 (60)
Moderata-grave, (fototerapia o terapia sistemica), n (%)	6 (40)
Onicopatia, n (%)	8 (53,3)
Uveite ant. (diagnosi oculistica), n (%)	0 (0)
IBD, n (%)	0(0)
Artrite periferica, n (%)	10(66,6)
Dattilite, n (%)	3(20)
Entesite, n (%)	12(80)
Spondilite, n (%)	8(53,3)
Artrite DIP, n (%)	11(73,3)
Tenosinovite, n (%)	9(60)
Danno radiologico periferico, n (%)	6 (40)
Danno radiologico assiale, n (%)	8 (53,3)
Sacroileite NY, n (%)	8(53,3)
FR o Anti-CCP, n (%)	1(6,6)
HLA-B27, n (%)	1(6,6)
csDMARDs, n (%)	14 (93,3)
Numero csDMARDs, mediana (IQR)	1(1;1,5)
tsDMARDs, n (%)	1(6,6)
bDMARDs, n (%)	10 (66,6)
Numero classi bMARDs o tDMARDs, mediana (IQR)	1(0,5;1)
bDMARDs in corso, n (%)	12(80)
Terapia attuale	
Sulfasalazina, n (%)	1 (6,6)
Leflunomide, n (%)	1 (6,6)
TNFi, n (%)	9 (60)
Guselkumab, n (%)	1 6,6)
Secukinumab, n (%)	2 (13,3)
Nessuna, n (%)	1 (6,6)
Combinazioni, n (%)	0(0)
Steroidi in corso, n (%)	0(0)

IQR range interquartile. DIP articolazione interfalangea distale, HLA antigene leucocitario umano; FR fattore reumatoide; Anti-CCP anticorpi anti-citrullina;cDMARDs conventional disease-modifying antirheumatic drugs; b/tsDMARD biological/targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug; NSAID nonsteroidal anti-inflammatory drug; csDMARD conventional synthetic disease modifying antirheumatic drug; TNFi inibitori del fattore di necrosis tumorale; NY Classificazione New York sacroileiti.

Tabella R3A. Variabili antropometriche nel corso dello studio. Le variabili continue sono espresse come mediana e intervallo interquartile.

	W0	W9	Δ (W9-W0)	p*
Peso, kg, mediana (IQR)	91,7(81,4;97,5)	83,6 (70,5;88,5)	-9(-11,7;-7,1)	<0.01
Altezza, cm, mediana (IQR)	171,5 (164;176,2)	171,5 (164;176,2)	0(0;0)	n.a
BMI, kg/m ² , mediana (IQR)	30,8 (29,2;32,4)	27,2 (26,3;28,1)	-3,1 (-3,7;-2,5)	<0.01
Circonferenza addominale, cm, mediana (IQR)	106 (104,5;112,5)	96 (92,3;102,5)	-11(-13;-9)	<0.01

* La significatività si riferisce ai test di confronto tra le variabili in W0 e W9, per le variabili continue il test di Wilcoxon per dati appaiati, per quelle categoriali il test Chi quadrato o di Pearson. I risultati significativi sono quelli che hanno raggiunto una p<0.05

IQR range interquartile; BMI indice di massa corporea.

Tabella R3B. Variabili cliniche nel corso dello studio. Le variabili continue sono espresse come mediana e intervallo interquartile, le variabili categoriali come frequenza e relativa percentuale.

	W0	W9	Δ (W9-W0)	p*
Numero aticolazioni dolenti (0-68), mediana (IQR)	2 (1;3,5)	0(0;2)	-1 (-2;0)	0.024
Numero aticolazioni tumefatte (0-68), mediana (IQR)	0(0;2)	0(0;0,5)	0(-0,5;0)	0.102
Numero aticolazioni dolenti (0-28), mediana (IQR)	1(0;3)	0(0;2)	-1(0;-1)	0.041
Numero aticolazioni tumefatte (0-28), mediana (IQR)	0(0;0)	0(0;0)	0(0;0)	0.655
Dita con dattilite, n (%)	0(0)	0(0)	0(0)	n.a
DAPSA, mediana (IQR)	10,2(5,1;14,6)	4,2(2;10,1)	-4 (-7,1;-0,1)	0,023.
DAPSA remission, n (%)	3(20)	7(53,3)	4(33,5)	0,038
DAS28, mediana (IQR)	2,4(2,1;3,2)	2,3(1,5;2,5)	-0,6 (-1,6;0,2)	0,158
DAS 28 remission, n (%)	9 (60)	12(80)	3(20)	0,292
DAS 28 LDA, n (%)	11 (73,3)	13 (86,6)	2(13,3)	0,476
CDAI, mediana (IQR)	6(4;13)	4(1,5;9)	-2 (-4,5;0)	0,028
SDAI, mediana (IQR)	7(4,1;13,1)	4,2(1,6;9,5)	-2,2 (-4,5;0,1)	0,031
HAQ, mediana (IQR)	0,4(0,1;0,8)	0,5(0,1;0,6)	-0,1 (-0,2;0)	0,207
SPARCC, mediana (IQR)	2(0;5)	0(0;2,5)	-1 (-2;0)	0,014
LEI, mediana (IQR)	0(0;3)	0(0;1)	0 (-0,5;0)	0,221
BSA, mediana (IQR)	0(0;1)	0(0;1)	0 (0;0)	0,180
PASI, mediana (IQR)	0(0;1,4)	0(0;0)	0 (-0,9;0)	0,027
VAS-globale (0-10 cm), mediana (IQR)	3 (2;4,5)	2(1;3,5)	-1 (-2;0)	0,113
VAS-medico (0-10 cm), mediana (IQR)	3(2;4,5)	2(0,5;3)	-1 (-2;0)	0,151
VAS-dolore (0-10 cm), mediana (IQR)	2(1,5;5)	3 (1;3,5)	-1 (-2;0,5)	0,030
WPAI- ore lavoro settimanali., median (IQR)	32(30;40)	40(30;41)	0(-13;5)	0,893
PASS, n (%)	8(53,3)	12(80)	0 (0;1)	0,438
MDA, n (%)	8 (53,3)	12 (80)	0 (0;0)	0.072

* La significatività si riferisce ai test di confronto tra le variabili in W0 e W9, per le variabili continue il test di Wilcoxon per dati appaiati, per quelle categoriali il test Chi quadrato o di Pearson. I risultati significativi sono quelli che hanno raggiunto una $p < 0.05$

IQR range interquartile; DAPSA Disease Activity Index in Psoriatic Arthritis; DAS28 Disease Activity Score; CDAI Clinical Disease Activity Index; SDAI Simple Disease Activity Index; SPARCC Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; BSA Body Surface Area; PASS Patient ACceptable Symptom State; MDA Minimal disease activity; VAS Visual Analogue Scale; HAQ Health Assessment Questionnaire; TJC tender joint count; SJC swollen joint count; LEI Leeds Enthesitis Index; PASI Psoriasis Area Severity Index.

Tabella R3C. Indici di flogosi di flogosi nel corso dello studio. Le variabili continue sono espresse come mediana e intervallo interquartile, le variabili categoriali come frequenza e relativa percentuale.

	W0	W9	Δ (W9-W0)	p*
hsCRP, mg/L, mediana (IQR)	0,2(0,1;0,5)	0,2 (0,1;0,4)	0 (-0,2;0,1)	0,638
VES, mm/h, mediana (IQR)	15(8,5;27)	20 (11,5;36,5)	7 (2,5;12)	<0.01
IL-1α				n.a
<3,9 ng/L, n(%)	15 (100)	15 (100)	0(0)	
≥ 3,9 ng/L, n(%)	0(0)	0(0)	0(0)	
IL-1β, mediana (IQR)				n.a
<5,0 ng/L, n(%)	15(100)	15 (100)	0(0)	
≥ 5,0 ng/L, n(%)	0(0)	0(0)	0(0)	
IL-6, mediana (IQR)				0.857
<7,0 ng/L, n(%)	13 (92,9)	13 (86,6)	0(-6,3)	
≥7,0 ng/L, n(%)	1(7,1)	2 (13,3)	1(6,2)	
TNFα, ng/L, mediana (IQR)	22 (9,8;98,8)	28,9 (10,3;98,25)	-4,8 (-19;0,95)	0.256
Insulinemia, mU/L, mediana (IQR)	15,4 (11,4;21,3)	9,2 (6,5;11,5)	-5,4 (-8,9;-3,4)	<0,01
Calprotectina fecale, ug/g, mediana (IQR)				0.143
<70 μg/g, n(%)	13 (92,9)	13 (86,6)	0(-6,3)	
≥70 μg/g, n(%)	1(7,1)	2 (13,3)	1(6,2)	

* La significatività si riferisce ai test di confronto tra le variabili in W0 e W9, per le variabili continue il test di Wilcoxon per dati appaiati, per quelle categoriali il test Chi quadrato o di Pearson. I risultati significativi sono quelli che hanno raggiunto una p<0.05

IQR range interquartile; hsCRP Proteina C-reattiva ultrasensibile, VES Velocità di eritrosedimentazione, IL-1α interleuchina-1 alpha; IL-1β interleuchina-1 alpha; IL-6 interleuchina-6; TNF fattore di necrosis tumorale

Tabella R3D. Variabili di laboratorio nel corso dello studio. Le variabili continue sono espresse come mediana e intervallo interquartile, le variabili categoriali come frequenza e relativa percentuale.

	W0	W9	$\Delta(W9-W0)$	p*
Esami ematochimici				
Colesterolo totale, mg/dl, mediana (IQR)	203 (178,5;237,5)	190(160,5;225)	-19 (-43;0,5)	<0,01
Colesterolo HDL, mg/dl, mediana (IQR)	52 (48;63)	53(41,5;65)	-3 (-8,5; 2,5)	0,293
Colesterolo LDL, mg/dl, mediana (IQR)	130 (105;161)	117(67,5;138,5)	-12 (-33,5;-4,5)	<0,01
Trigliceridi, mg/dl, mediana (IQR)	117 (88;129)	81 (68;87)	-28 (-51,5;-15)	<0,01
AST, U/L, mediana (IQR)	25 (21,5;30)	23 (19;30)	-1 (-5,5;0,5)	0,176
ALT, U/L, mediana (IQR)	27 (19,5;39)	25 (20,5;32)	2 (-11,5;8)	0,670
GGT, U/L, mediana (IQR)	31 (18;39,5)	14 (12;18,5)	-14 (-22,5;-6,5)	<0,01
TSH, mIU/L, mediana (IQR)	1,6 (1,2;2,4)	1,9 (1,3;3,2)	0,1 (0;0,7)	0,078
Creatinina, mg/dl, mediana (IQR)	0,8 (0,7;0,9)	0,8(0,7;0,9)	0 (-0,1;0,1)	0,609
Acido urico, mmol/L, mediana (IQR)	0,4 (0,3;0,4)	0,4 (0,3;0,4)	0 (0;0)	0,861
GFR, ml/m ² /1,73mq, mediana (IQR)	94 (78;101)	90 (77;102)	1 (-7,5;4,1)	0,460
Glicemia, mg/dl, mediana (IQR)	99 (87;113,5)	95 (91;109)	-2 (-9,5;5)	0,550
Azotemia, mmol/L, mediana (IQR)	5,6 (4,8;6,9)	6,4 (5,1;7,1)	0,6 (-0,8;1,7)	0,244
Test di permeabilità intestinale 3 zuccheri				
Diuresi 6h, ml, mediana (IQR)	260 (215;350)	300 (250;400)	50 (-35;145)	0,157
Lattulosio, %, mediana (IQR)	0,2 (0,1;0,3)	0,2 (0,1;0,3)	0 (0;0,2)	0,156
Mannitolo, %, mediana (IQR)	16,8 (11,1;24,1)	15,5 (10,5;17,3)	-1,3 (-7,5;5,2)	0,363
Saccarosio, %, mediana (IQR)	0 (0;0,1)	0,1 (0;0,1)	0 (0;0)	0,300
Ratio Lattulosio/Mannitolo, %, mediana (IQR)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0,244
Protidogramma				
Proteine totali, g/L, mediana (IQR)	73,3 (69,5;75)	72,6 (68,8;74,9)	0,2 (-1,8;3)	0,820
Albumina, mediana (IQR)	59,7 (58,2;63,2)	61,2 (57,7; 63,1)	0,2 (-0,3;1,2)	0,370
α 1-globuline, mediana (IQR)	3,5 (3,2;3,8)	3,7 (3,5;4,1)	0,2 (0;0,4)	<0,01
α 2-globuline, mediana (IQR)	8,8 (8,1; 9,8)	8,4 (7,7; 9,5)	-0,4 (-0,8;0,5)	0,306
β 1-globuline, mediana (IQR)	6 (5,6; 6,3)	5,7 (5,4;6,4)	-0,1 (-0,3;0)	0,098
β 2-globuline, mediana (IQR)	5,8 (5,6;5)	5,6 (5,1; 6,2)	-0,1 (-0,4;0,1)	0,206
γ -globuline, mediana (IQR)	14,9 (13,2; 18,1)	14,8 (13,2; 18,3)	0 (-0,2;0,6)	0,410
Rapporto Alb/Glob, mediana (IQR)	1,5 (1,4;1,7)	1,6 (1,4; 1,7)	0 (0;0,1)	0,784
Emocromo				
WBC, 10 ⁹ /L, mediana (IQR)	6,2 (5,5;6)	53 (4,5; 6,5)	-0,4 (-1;0)	0,105
RBC, 10 ¹² /L, mediana (IQR)	4,7 (4,4;5)	4,7 (4,5;5,1)	0,1 (-0,1;0,2)	0,460
Hb, g/L, mediana (IQR)	146 (133,5;156)	148 (139;153,5)	1 (-1,5;4)	0,624
Hc, L/L, mediana (IQR)	0,4 (0,4;0,5)	0,4 (0,4;0,5)	0 (0;0)	0,432
MCV, fL, mediana (IQR)	93,4 (89,7;94,4)	92,7 (90,5; 94,5)	0 (-1,5;1,2)	0,551
MCH, g/L, mediana (IQR)	30,9 (29,6;31,3)	30,7 (29,5;31,5)	-0,1 (-0,4;0,4)	0,706
MCHC, g/L, mediana (IQR)	329 (323,5 333,5)	331 (323,5; 333)	0 (-3,5;3,5)	0,999

RDW, %, mediana (IQR)	13,2 (12,8 ;13,5)	13,4 (13; 13,7)	0,2 (0;0,6)	0,093
Piastrine, 10 ⁹ /L, mediana (IQR)	254 (208,5;291,5)	226 (187,5;266)	-23 (-39,5;-10,5)	<0,01
Neutrofili, 10 ⁹ /L, mediana (IQR)	2,7(2,3;3,7)	2,7 (2,2;2,9)	-0,1 (-0,6;0,2)	0,268
Linfociti, 10 ⁹ /L, mediana (IQR)	2,2 (1,7; 2,6)	1,8 (1,3; 2,2)	-0,3 (-0,4;-0,1)	0,020
Monociti, 10 ⁹ /L, mediana (IQR)	0,5 (0,5;0,6)	0,5 (0,4; 0,5)	-0,1 (-0,1;0)	0,038
Eosinofili, 10 ⁹ /L, mediana (IQR)	0,2 (0,1;0,2)	0,1 (0,1; 0,2)	0 (-0,1;0)	0,197
Basofili, 10 ⁹ /L, mediana (IQR)	0 (0;0,1)	0 (0; 0,1)	0 (0;0)	0,154
Esame urine				
pH urine, mediana (IQR)	5 (5; 5,5)	5,5 (5; 5,8)	0 (0;0,5)	0,035
Glucosio urine, mmol/L, mediana (IQR)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0,976
Proteine urine, g/L, mediana (IQR)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0,988
Hb urine, g/L, mediana (IQR)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0,705
Chetoni urine, g/L, mediana (IQR)	0 (0;0)	0 (0; 0,1)	0(0;0)	0,046
Bilirubina urine, µmol/L, mediana (IQR)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0,994
Urobilinogeno urine, µmol/L, mediana (IQR)	3,4 (3,4;3,4)	3,4 (3,4;3,4)	0 (0;0)	0,994
Peso specifico urine, mediana (IQR)	1017 (1012,5; 1020,5)	1015 (1011,5; 1018)	-1 (-6,5;5)	0,987
Albumina / Creatinina, mg/g, mediana (IQR)	<30 (<30;<30)	<30 (<30;<30)	0(0;0)	n.a.

* La significatività si riferisce ai test di confronto tra le variabili in W0 e W9, per le variabili continue il test di Wilcoxon per dati appaiati, per quelle categoriali il test Chi quadrato o di Pearson. I risultati significativi sono quelli che hanno raggiunto una p<0.05

IQR range interquartile; HDL lipoproteine ad alta densità; LDL lipoproteine a bassa densità; ALT alanina aminotransferasi; AST aspartato aminotransferasi; GGT Gamma glutamil transpeptidasi; TSH ormone stimolante la tiroide; GFR stima di filtrazione glomerulare; DAPSA Disease Activity Index in Psoriatic Arthritis; DAS28 Disease Activity Score; CDAI Clinical Disease Activity Index; SDAI Simple Disease Activity Index; SPARCC Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; BSA Body Surface Area; PASS Patient ACceptable Symptom State; MDA Minimal disease activity; VAS Visual Analogue Scale; HAQ Health Assessment Questionnaire; TJC tender joint count; SJC swollen joint count; LEI Leeds Enthesitis Index; PASI Psoriasis Area Severity Index. WBC conta globuli bianchi; RBC conta globuli rossi; Hb emoglobina; Hc ematocrito; MCV volume corpuscolare medio; MCH contenuto emoglobinico corpuscolare medio; MCHC concentrazione media dell'emoglobina corpuscolare; RDW area di distribuzione dei globuli rossi.

Tabella R3E. Variazione dei consumi alimentari secondo Food Frequency Questionnaire. Tutte le variabili sono espresse come media e differenze interquartile.

	W0	W9	Δ (W9-W0)	p*
Cereali e derivati	0,4 (0,3;1)	0 (0;0)	-0,9 (-1;-0,1)	0,001
Prodotti a base di cereali	0,9 (0,1;1)	0 (0;0)	0 (-0,1;0,1)	0,002
Carni fresche	0,6 (0,3;0,6)	0,4 (0,4;1)	0 (-0,1;0,1)	0,419
Carni lavorate	0,1 (0,1;0,3)	0,3 (0,1;0,4)	0,2 (0;0,3)	0,859
Pesce e altri prodotti della pesca	0,1 (0,1;0,3)	0,4 (0,2;0,5)	0 (0;1)	0,003
Latte e yoghurt	1 (0,1;1)	1 (0,4;1,1)	-0,2 (-0,5;0)	0,071
Prodotti latteari o caseari	0,3 (0,3;0,5)	0,1 (0;0,3)	-1 (-1,8;-0,8)	0,069
Frutta fresca	1 (0,9;1,8)	0 (0;0)	0,7 (0,4;0,9)	0,001
Frutta secca	0,1 (0,1;0,7)	1 (0,9;1,5)	0,1 (0;1)	0,003
Ortaggi e verdura	1 (0,6;2)	2 (0,9;2)	-0,3 (-0,5;-0,1)	0,168
Legumi	0,3 (0,1;0,6)	0 (0;0)	0 (0;0,2)	0,001
Uova	0,1 (0,1;0,2)	0,3 (0,1;0,3)	-0,4 (-0,8;-0,1)	0,045
Dolci	0,4 (0,1;0,8)	0 (0;0)	0 (-0,1;0)	0,001
Bevande gasate	0 (0;0,1)	0 (0;0)	0 (-0,3;0)	0,026
Bevande alcoliche	0,1 (0;0,3)	0 (0;0)	0 (0;0)	0,012
Attività Fisica	7(46,7)	9 (60,0)	2 (13,3)	0,006
PREDIMED	8 (7;9)	8 (7;10)	-1 (-2;1,5)	0,849

*La significatività si riferisce al test di Wilcoxon, che ha valutato la differenza W9-W0. NI dati sono rappresentati con la loro media e differenza interquartile..

Tabella R3F. Risultati del test di variabilità intestinale nel corso dello studio.
 Le variabili continue sono espresse come mediana e intervallo interquartile.

	W0	W9	Δ (W9-W0)	p*
Diuresi 6 ore, mediana (IQR)	260 (215;350)	300 (250;400)	50 (-35;145)	0,157
Lattulosio, mediana (IQR)	0,171 (0,127;0,28)	0,229 (0,141;0,321)	0,022(- 0,029;0,152)	0,156
Mannitolo, mediana (IQR)	16,8 (11,1;24,1)	15,5 (10,5;17,3)	-1,3 (-7,5;5,2)	0,363
Saccarosio, mediana (IQR)	0,046 (0,026; 0,057)	0,05 (0,032;0,071)	0,001(-0,009;0,02)	0,300
Ratio lattosio/mannitolo, mediana (IQR)	0,011 (0,008; 0,014)	0,018 (0,014; 0,02)	0,008 (0,004; 0,013)	0,244

* La significatività si riferisce ai test di confronto tra le variabili in W0 e W9, per le variabili continue il test di Wilcoxon per dati appaiati, per quelle categoriali il test Chi quadrato o di Pearson. I risultati significativi sono quelli che hanno raggiunto una $p < 0.05$

IQR range interquartile;

Tabella R4A. Associazione tra le variabili antropometriche, cliniche e indici di flogosi con le caratteristiche categoriali al W0. Risultati del test di Kruskal-Wallis.

	W0 Peso	W0 BMI	W0 Circ. addominale	W0 DAPSA	W0 PASI	W0 VAS dolore	W0 hsCRP	W0 VES	W0 TNF α	W0 Insulinemia
Non impiegato	86,1 (80,1;93,1)	30,2 (29;31,5)	106 (105,8;108,5)	1 (0,8;1)	0 (0;1)	3 (1;5,8)	0,1 (0,1;0,1)	7 (2,8;14,8)	93,8 (70,6;108,1)	15,4 (13,5;15,9)
Dipendente o part-time	94,2 (89,5;122,4)	30,8 (28,2;42,3)	106 (101;126,5)	1 (0,5;1)	0,4 (1,5;5)	2 (1;3,5)	0,2 (0,2;0,5)	19 (10,5;23,5)	15,1 (16,6;56)	15,6 (11,9;22)
p*	0,433	0,695	0,743	0,896	0,524	0,895	0,042	0,214	0,433	0,601
Scolarità inferiore	91,7 (79;96,7)	29,8 (29,5;31,2)	106 (106;108)	1 (1;1)	0 (0;0)	2 (1;5)	0,1 (0,1;0,1)	11 (3;26)	95,5 (28,9;105)	15,4 (12,5;17,4)
Scolarità superiore o laurea	92,3 (81,4;115,1)	30,9 (27,7;41,8)	105,5 (99,5;125)	1 (0,5;1)	0,5 (1,5;5)	3 (1,5;3,5)	0,3 (0,2;0,5)	17 (10,5;23,5)	14,7 (43,7;87,6)	15,5 (13,3;23,4)
p*	0,391	1,000	0,902	0,462	0,288	0,756	0,049	0,759	0,270	1,000
Non fumo	86,6 (80,1;94,8)	29,7 (28,8;31)	105,5 (103,8;106,5)	1 (0,8;1)	0 (0;1,2)	2 (1,8;5)	0,2 (0,1;0,7)	21 (10,5;30,8)	56 (13,5;102)	13,9 (10,5;21,8)
Fumo corrente	105,5 (101,4;106,4)	32,5 (32,4;33,4)	116 (115,5;120)	1 (0,5;1)	0,5 (0,3;2,3)	4 (2,5;5)	0 (0;0,1)	8 (5,5;8,5)	9,2 (8,5;52,3)	15,6 (15,5;18,3)
p*	0,043	0,061	0,030	0,885	0,481	0,770	0,111	0,096	0,386	0,563
Femmine	87,3 (78,6;95,1)	30,9 (29,7;31,6)	106 (103,8;107)	1 (0;1)	0 (0;1,2)	4,5 (2,5;8)	0,4 (0,1;1)	27 (14;39,8)	49,1 (13,5;106,3)	14,4 (7,7;22,8)
Maschi	96,7 (81,4;89,5)	29,5 (27,7;29)	108 (99,5;106,5)	1 (1;1)	0,4 (0;1,5)	1 (0,5;1,5)	0,1 (0,1;0,2)	8 (2;10,5)	28,9 (16,6;60,5)	15,4 (11,9;13,9)
p*	0,355	0,487	0,561	0,028	0,66	0,046	0,072	0,013	0,418	0,908
Non comorbidità cardiovascolare	93 (83;97,5)	30,2 (28,9;32,5)	106 (105,3;109,5)	1 (1;1)	0 (0;0,5)	3 (1,3;4,8)	0,2 (0,1;0,5)	13 (9;25,3)	56 (12,1;98,8)	16,4 (9,1;21,4)
Comorbidità cardiovascolare	82,8 (77,9;82,5)	31 (28,3;30,4)	103 (96,5;101)	1 (0,5;1)	1,8 (0,9;2,4)	2 (2;5)	0,2 (0,3;0,7)	19 (29;53,5)	15,1 (9,7;60,1)	15,4 (11,4;17)
p*	0,713	1,000	0,389	0,713	0,288	0,619	0,712	0,624	0,624	0,902
Non sindrome metabolica	95,5 (88,4;99,7)	31,1 (29,4;32,6)	107 (105,8;115,3)	1 (0;1)	0,2 (0;2,1)	4 (1,8;5,3)	0,2 (0,1;0,7)	13 (8,8;23,8)	14,7 (8,9;86,2)	15,5 (11,4;21,1)
Sindrome metabolica	77,2 (75,4;78,9)	28,7 (28,6;29,3)	104 (101,5;104,5)	1 (1;1)	0 (0;0,5)	2 (1,5;2)	0,1 (0,1;0,2)	42 (22;55)	105 (98,5;107,5)	15,3 (11,1;19)
p*	0,014	0,083	0,07	0,194	0,531	0,272	0,664	0,347	0,061	0,718
Non comorbidità	94,2 (91,7;96,7)	31,2 (29,5;33)	106 (106;108)	1 (1;1)	0 (0;0,4)	4 (0;4)	0,2 (0,1;0,2)	15 (9;23)	28,9 (11,4;101)	12,5 (8;21)
Comorbidità	82,5 (88,4;122,9)	30,3 (30;42,9)	105,5 (108;127,5)	1 (0;0,5)	0,5 (0;3,5)	2 (3,5;6,5)	0,2 (0,4;0,8)	15 (10;19,5)	49,1 (10,2;48,7)	15,5 (20,5;27,5)
p*	0,391	0,391	0,667	0,327	0,319	0,42	0,854	0,624	0,713	0,426
Non bDMAR DS	94,2 (88,2;96)	30,8 (28,8;31,9)	106 (100;108)	1 (1;1)	0 (0;1,5)	2 (2;3)	1 (0,7;1)	15 (12;17)	11,4 (7,8;12,8)	11,3 (9,1;17,4)

bDMAR DS	91 (93,5;122,4)	30,4 (29,2;42,3)	106 (106,5;126,5)	1 (0,5;1)	0,2 (0,2;3,7)	3 (0;2,5)	0,1 (0,1;0,4)	17 (12,5;25,5)	87,6 (56;92,1)	15,5 (17;26,5)
p*	0,773	0,773	0,562	0,773	0,754	0,826	0,03	0,828	0,083	0,516
Esordio entesopatico	90,3 (86,5;94)	30,9 (30,9;30,9)	106,5 (104,8;108,3)	0,5 (0,3;0,8)	0,9 (0,5;1,4)	5 (3,5;6,5)	1 (1;1)	24 (16,5;31,5)	14,7 (14,4;14,9)	17,5 (14,4;20,5)
Esordio articolare	91,7 (88,2;95,5)	29,8 (28,2;31,2)	106 (100;107)	1 (1;1)	0 (0;1,5)	2 (1;3)	0,1 (0,2;0,7)	15 (8,5;17)	83,1 (7,8;20,2)	15,4 (9,1;11,9)
p*	0,734	0,865	0,733	0,174	0,927	0,389	0,041	0,671	0,61	0,61
Non impegno assiale	90,3 (82,5;97)	29,5 (28,8;31,7)	105 (103,5;112)	1 (0,5;1)	1,8 (0,7;3,5)	2 (0,5;3,5)	0,2 (0,1;0,5)	23 (11;33,5)	83,1 (22;98,3)	12,5 (11,4;18,5)
Impegno assiale	93 (93;96)	31 (31;32,1)	106 (106;108)	1 (1;1)	0 (0;0)	4 (3;4,5)	0,2 (0,6;1)	10 (12;20,5)	12,8 (12,8;80,1)	16,5 (7,4;15,8)
p*	1,000	0,487	0,601	0,298	0,005	0,218	0,862	0,451	0,487	0,602

IQR range interquartile, BMI body mass index; DAPSA Disease Activity Index in Psoriatic Arthritis; VAS Visual Analogue Scale; PASI Psoriasis Area Severity Index. VES Velocità di eritrosedimentazione; hsCRP Proteina C-Reattiva ultrasensibile; TNF fattore di necrosi tumorale

Tabella R4B. Associazione tra le variabili antropometriche, cliniche e indici di flogosi con le caratteristiche continue al W0. Risultati del test di correlazione di Spearman.

		W0 Peso	W0 BMI	W0 Circ. addominale	W0 DAPSA	W0 PASI	W0 VAS dolore	W0 hsCRP	W0 VES	W0 TNF α	W0 Insulina
Durata artrite	r _s	-0,464	-0,701	-0,477	-0,631	0,071	-0,565	-0,513	-0,231	0,209	-0,299
	p*	0,095	0,005	0,084	0,016	0,811	0,035	0,061	0,426	0,474	0,299
Durata psoriasi	r _s	0,103	0,042	0,135	-0,182	0,679	-0,188	-0,189	-0,079	0,138	0,130
	p*	0,725	0,887	0,646	0,533	0,008	0,521	0,517	0,788	0,637	0,658
W0 Circ. addominale	r _s	0,881	0,725	1,000	0,183	0,034	0,149	-0,261	-0,497	-0,154	0,404
	p*	0,000	0,002		0,514	0,904	0,596	0,347	0,060	0,583	0,135
W0 Età	r _s	-0,326	-0,030	-0,041	-0,068	-0,168	0,020	-0,235	-0,154	0,174	-0,144
	p*	0,235	0,914	0,883	0,809	0,549	0,944	0,399	0,585	0,535	0,610
W0 BMI	r _s	0,746	1,000	0,725	0,457	0,163	0,425	0,181	-0,018	-0,075	0,243
	p*	0,001		0,002	0,087	0,562	0,114	0,518	0,950	0,791	0,383
W0 DAPSA	r _s	0,218	0,457	0,183	1,000	0,050	0,959	0,355	0,343	-0,364	0,073
	p*	0,435	0,087	0,514		0,859	0,000	0,194	0,210	0,182	0,795
W0 Insulina	r _s	0,341	0,243	0,404	0,073	0,036	-0,033	0,066	-0,039	-0,073	1,000
	p*	0,213	0,383	0,135	0,795	0,899	0,908	0,814	0,889	0,795	
W0 PASI	r _s	0,176	0,163	0,034	0,050	1,000	-0,003	0,233	0,290	0,006	0,036
	p*	0,530	0,562	0,904	0,859		0,992	0,402	0,294	0,984	0,899
W0 hsCRP	r _s	0,041	0,181	-0,261	0,355	0,233	0,182	1,000	0,486	-0,169	0,066
	p*	0,884	0,518	0,347	0,194	0,402	0,517		0,066	0,548	0,814
W0 Peso	r _s	1,000	0,746	0,881	0,218	0,176	0,123	0,041	-0,413	-0,264	0,341
	p*		0,001	0,000	0,435	0,530	0,662	0,884	0,126	0,341	0,213
W0 TNF α	r _s	-0,264	-0,075	-0,154	-0,364	0,006	-0,366	-0,169	0,370	1,000	-0,073
	p*	0,341	0,791	0,583	0,182	0,984	0,180	0,548	0,174		0,795
W0 VAS-dolore	r _s	0,123	0,425	0,149	0,959	-0,003	1,000	0,182	0,328	-0,366	-0,033
	p*	0,662	0,114	0,596	0,000	0,992		0,517	0,232	0,180	0,908
W0 VES	r _s	-0,413	-0,018	-0,497	0,343	0,290	0,328	0,486	1,000	0,370	-0,039
	p*	0,126	0,950	0,060	0,210	0,294	0,232	0,066		0,174	0,889

*La significatività si riferisce al test di correlazione di Spearman, espressa dal coefficiente r_s IQR range interquartile, BMI body mass index; DAPSA Disease Activity Index in Psoriatic Arthritis; VAS Visual Analogue Scale; PASI Psoriasis Area Severity Index. VES Velocità di eritrosedimentazione; hsCRP Proteina C-Reattiva ultrasensibile; TNF fattore di necrosi tumorale

Tabella R5A. Correlazione tra la variazione delle variabili antropometriche nel corso dello studio. Tutte le variabili sono espresse come mediane e differenze interquartile.

	Δ (W9-W0)	BMI	Circonferenza addominale (cm)		
Δ (W9-W0)		-3,1 (-3,7;-2,5)		-11(-13;-9)	
	Δ (W9-W0)	Spearman's rs	p*	Spearman's rs	p*
Peso (kg)	-9(-11,7;-7,1)	0,950	<0.01	0,443	0,098
BMI, kg/m ²	-3,1 (-3,7;-2,5)	-	-	0,373	0.171

*La significatività si riferisce al test di correlazione di Spearman, espressa dal coefficiente r_s . IQR range interquartile; BMI indice di massa corporea.

Tabella R5B. Correlazione tra la variazione delle variabili antropometriche e la variazione delle variabili cliniche nel corso dello studio. Tutte le variabili sono espresse come mediane e differenze interquartile

	Δ (W9-W0)	Peso (kg)		BMI		Circonferenza addominale (cm)	
Δ (W9-W0)	-9 (-11,7;-7,1)			-3,1 (-3,7;-2,5)		-11(-13;-9)	
	Δ (W9-W0)	Spearman's r_s	p^*	Spearman's r_s	p^*	Spearman's r_s	p^*
Numero articolazioni dolenti (0-68)	-1 (-2;0)	0,167	0,552	0,099	0,725	0,201	0,473
Numero articolazioni tumefatte (0-86)	0(-0,5;0)	0,368	0,177	0,349	0,202	0,137	0,627
Numero dita con dattilite	0(0)	-0,433	0,107	-0,371	0,173	-0,435	0,105
DAPSA	-4 (-7,1;-0,1)	0,171	0,541	0,096	0,732	0,147	0,601
DAS28	-0,6 (-1,6;0,2)	0,287	0,300	0,172	0,54	0,362	0,185
CDAI	-2 (-4,5;0)	0,088	0,755	0,045	0,874	0,199	0,478
SDAI	-2,2 (-4,5;0,1)	0,104	0,713	0,057	0,84	0,188	0,501
HAQ	-0,1 (-0,2;0)	0,325	0,238	0,283	0,306	0,002	0,995
SPARCC	-1 (-2;0)	-0,519	0,048	-0,356	0,192	-0,213	0,447
LEI	0 (-0,5;0)	0,013	0,964	-0,002	0,994	-0,117	0,679
BSA	0 (0;0)	0,211	0,45	0,121	0,668	0,255	0,36
PASI	0 (-0,9;0)	0,49	0,064	0,357	0,191	0,126	0,656
VAS-globale (0-10 cm)	-1 (-2;0)	0,043	0,878	-	-	0,08	0,777
VAS-medico (0-10 cm)	-1 (-2;0)	-0,107	0,705	-0,129	0,647	-0,004	0,99
VAS-dolore (0-10 cm)	-1 (-2;0,5)	0,02	0,943	0,005	0,985	0,099	0,725
PASS	0 (0;1)	0,041	0,884	0,111	0,693	-0,058	0,837
MDA.	0 (0;0)	-0,12	0,671	0,06	0,832	-0,18	0,521

*La significatività si riferisce al test di correlazione di Spearman, espressa dal coefficiente r_s . IQR range interquartile; BMI indice di massa corporea; DAPSA Disease Activity Index in Psoriatic Arthritis; DAS28 Disease Activity Score; CDAI Clinical Disease Activity Index; SDAI Simple Disease Activity Index; SPARCC Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; BSA Body Surface Area; PASS Patient ACceptable Symptom State; MDA Minimal disease activity; VAS Visual Analogue Scale; HAQ Health Assessment Questionnaire; TJC tender joint count; SJC swollen joint count; LEI Leeds Enthesitis Index; PASI Psoriasis Area Severity Index.

Tabella R5C. Correlazione tra la variazione delle variabili antropometriche e la variazione degli indici di flogosi nel corso dello studio. Tutte le variabili sono espresse come mediane e differenze interquartile

	Δ (W9-W0)	Peso (kg)		BMI		Circonferenza addominale (cm)	
Δ (W9-W0)	-9 (-11,7;-7,1)						
	Δ (W9-W0)	Spearman's r_s	p*	Spearman's r_s	p*	Spearman's r_s	p*
hsCRP	0 (-0,2;0,1)	-0,104	0,713	-0,157	0,576	-0,271	0,329
VES	7 (2,5;12)	-0,154	0,584	-0,318	0,247	-0,175	0,532
TNF α	-4,8 (-19;0,95)	0,253	0,383	0,327	0,253	0,376	0,186
Insulinemia	-5,4 (-8,9;-3,4)	0,286	0,302	0,314	0,254	0,068	0,809

*La significatività si riferisce al test di correlazione di Spearman, espressa dal coefficiente r_s , IQR range interquartile; BMI indice massa corporea; hsCRP Proteina C reattiva ultra sensibile, VES Velocità di eritrosedimentazione, TNF fattore di necrosi tumorale.

Tabella R5D. Correlazione tra la variazione delle variabili antropometriche e la variazione delle variabili di laboratorio nel corso dello studio. Tutte le variabili sono espresse come mediane e differenze interquartile

Δ (W9-W0)	Δ (W9-W0)	Peso (kg)		BMI		Circonferenza addominale (cm)	
	Δ (W9-W0)	Spearman's rs	p*	Spearman's rs	p*	Spearman's rs	p*
	-19 (-43; 0,5)	0,2	0,474	0,216	0,438	-0,114	0,686
Colesterolo TOT (mg/dL)	-3 (-8,5; 2,5)	0,311	0,26	0,246	0,376	0,346	0,206
HDL (mg/dL)	-12 (-33,5; -4,5)	-0,018	0,95	0,086	0,761	-0,133	0,637
LDL (mg/dL)	-28 (-51,5; -15)	0,048	0,864	0,19	0,498	-0,443	0,098
Trigliceridi (mg/dL)	-1 (-5,5; 0,5)	0,215	0,441	0,136	0,628	0,203	0,469
AST	2 (-11,5; 8)	-0,057	0,839	-0,124	0,661	-0,11	0,697
ALT	-14 (-22,5; -6,5)	0,247	0,375	0,206	0,462	-0,024	0,932
GGT	0,1 (0;0,7)	0,265	0,341	0,209	0,454	-0,129	0,646
TSH	0 (-0,1;0,1)	0,132	0,638	0,079	0,78	-0,093	0,743
Creatinina (mg/dL)	1 (-7,5;4,1)	0,066	0,815	0,141	0,616	0,007	0,98
GFR	0 (0;0)	-0,56	0,03	-0,547	0,035	-0,208	0,458
Acido urico (mmol/L)	-2 (-9;5,5)	0,606	0,017	0,574	0,025	0,046	0,871
Glicemia (mg/dL)	0,6 (-0,8 ;1,7)	0,047	0,869	-0,036	0,899	-0,141	0,616
Azotemia	50 (-35; 145)	0,566	0,028	0,491	0,063	0,146	0,604
Diuresi 6 ore	0 (0; 0,2)	0,086	0,761	0,043	0,879	0,28	0,312
Lattulosio	-1,3 (-7,5; 5,2)	0,625	0,013	0,479	0,071	0,274	0,322
Mannitolo	0 (0;0)	-0,318	0,248	-0,2	0,475	-0,28	0,312
Saccarosio	0 (0;0)	-0,279	0,315	-0,171	0,541	0,027	0,924
Ratio Latt/Mann	0,2 (-1,8;3)	0,461	0,084	0,404	0,136	0,002	0,995
Proteine totali	0,2 (-0,3; 1,2)	-0,079	0,78	-0,082	0,771	0,002	0,995
Albumina	0,2 (0;0,4)	-0,034	0,904	-0,027	0,924	-0,006	0,982
a1-globuline	-0,4 (-0,8; 0,5)	0,221	0,428	0,114	0,685	0,151	0,592
a2-globuline	-0,1 (-0,3; 0)	-0,142	0,615	0,05	0,859	0,063	0,823
b1-globuline	-0,1 (-0,4; 0,1)	-0,172	0,541	-0,186	0,507	-0,237	0,395
b2-globuline	0 (-0,2;0,6)	-0,149	0,596	-0,072	0,799	-0,409	0,13
G-globuline	0 (0;0,1)	-0,082	0,77	-0,061	0,829	-0,034	0,904
Rapporto Alb/Glob	-0,4 (-1;0)	0,493	0,062	0,539	0,038	0,289	0,297
WBC	0,1 (-0,1;0,2)	0,284	0,305	0,257	0,354	-0,214	0,445
RBC	1 (-1,5;4)	0,379	0,163	0,377	0,165	-0,133	0,637
Hb	0 (0;0)	0,422	0,117	0,431	0,109	-0,215	0,442
Hc	0 (-1,5;1,2)	0,257	0,354	0,277	0,318	-0,054	0,849
MCV	-0,1 (-0,4;0,4)	-0,257	0,354	-0,265	0,341	0,089	0,753
MCH	0 (-3,5;3,5)	-0,423	0,116	-0,443			0,944
MCHC							

RDW	0,2 (0;0,6)	-0,115	0,684	-0,029	0,919	-0,209	0,455
Piastriner	-23 (-39,5;-10,5)	-0,002	0,995	0,016	0,955	0,456	0,088
Neutrofili (109/L)	-0,1 (-0,6;0,2)	0,746	0,001	0,814	<0,01	0,265	0,339
Linfociti (109/L)	-0,3 (-0,4;-0,1)	0,084	0,766	0,086	0,761	-0,025	0,929
Monociti (109/L)	-0,1 (-0,1;0)	0,346	0,206	0,404	0,136	0,179	0,522
Eosinofili (109/L)	0 (-0,1;0)	-0,362	0,185	-0,26	0,35	0,03	0,916
Basofili (109/L)	0 (0;0)	-0,214	0,444	-0,163	0,561	-0,087	0,757
pH urine	0 (0;0,5)	-0,404	0,135	-0,367	0,179	-0,241	0,387
Hb urine	0 (0;0)	0,395	0,145	0,443	0,098	-0,251	0,366
Chetoni urine	0(0;0)	-0,453	0,103	-0,453	0,103	-0,109	0,712
Peso specifico urine	-1 (-6,5;5)	-0,041	0,884	0,047	0,869	-0,353	0,196

*La significatività si riferisce al test di correlazione di Spearman, espressa dal coefficiente r_s . IQR range interquartile; BMI indice di massa corporea. HDL lipoproteine ad alta densità; LDL lipoproteine a bassa densità; ALT alanina aminotransferasi; AST aspartato aminotransferasi; GGT Gamma glutamil transpeptidasi; TSH ormone stimolante la tiroide GFR stimaz di filtrazione glomerulare; DAPSA Disease Activity Index in Psoriatic Arthritis; DAS28 Disease Activity Score; CDAI Clinical Disease Activity Index; SDAI Simple Disease Activity Index; SPARCC Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; BSA Body Surface Area; PASS Patient ACceptable Symptom State; MDA Minimal disease activity; VAS Visual Analogue Scale; HAQ Health Assessment Questionnaire; TJC conta di articolazioni dolenti; SJC conta articolazioni tumefattate; LEI Leeds Enthesitis Index; PASI Psoriasis Area Severity Index. WBC conta globuli bianchi; RBC conta globuli rossi; Hb emoglobina; Hc ematocrito; MCV volume corpuscolare medio; MCH contenuto emoglobinico corpuscolare medio; MCHC concentrazione media dell'emoglobina corpuscolare; RDW area di distribuzione dei globuli rossi.

Tabella R5E. Correlazione tra la variazione delle variabili antropometriche e la variazione delle food frequency nel corso dello studio. La correlazione tra variabili è espressa con la R di Spearman. Tutte le variabili sono espresse come mediane e differenze interquartile

	Δ (W9-W0)	Peso (kg)		BMI		Circonferenza addominale (cm)	
Δ (W9-W0)	-9 (-11,7;-7,1)			-3,1 (-3,7;-2,5)		-11(-13;-9)	
	Δ (W9-W0)	Spearman's r_s	p*	Spearman's r_s	p*	Spearman's r_s	p*
PREDIMED (Questionario di aderenza alla die Punteggio TOT)	-1 (-2; 1,5)	0,284	0,304	0,335	0,222	0,097	0,730
FF (Food Frequency Questionnaire)	-0,4 (-1; -0,3)	0,232	0,404	0,182	0,516	0,460	0,085
FF Cereali e derivati	-0,9 (-1;-0,1)	0,083	0,768	0,129	0,648	0,032	0,909
FF Prodotti a base di cereali	0 (-0,1;0,1)	0,121	0,668	0,132	0,640	0,241	0,387
FF carne fresche	0 (-0,1;0,1)	-0,128	0,649	-0,132	0,640	0,221	0,428
FF carni trasformate	0,2 (0;0,3)	-0,265	0,341	-0,331	0,228	-0,318	0,248
FF pesce ed altri prodotti della pesca	0 (0;1)	0,431	0,108	0,310	0,260	0,493	0,062
FF latte e yogurt	-0,2 (-0,5; 0)	0,202	0,470	0,129	0,647	0,091	0,748
FF prodotti lattiero caseari	-1 (-1,8;-0,8)	0,049	0,863	0,054	0,848	0,340	0,215
FF frutta fresca	0,7 (0,4;0,9)	0,149	0,596	0,129	0,646	0,049	0,863
FF frutta secca	0,1 (0;1)	-0,413	0,126	-0,511	0,051	-0,013	0,964
FF ortaggi o verdura	-0,3 (-0,5;-0,1)	-0,470	0,077	0,375	0,169	-0,380	0,162
FF legumi	0 (0;0,2)	-0,485	0,067	-0,337	0,219	-0,436	0,104
FF uova	-0,4 (-0,8;-0,1)	-0,145	0,605	-0,129	0,646	-0,426	0,113
FF dolci	0 (-0,1;0)	-0,081	0,774	-0,186	0,506	0,085	0,762
FF bevande gasate	0 (-0,3;0)	-0,034	0,904	-0,053	0,852	-0,061	0,830
FF bevande alcoliche	0 (0;0)	0,197	0,481	0,188	0,502	-0,239	0,390

*La significatività si riferisce al test di correlazione di Spearman, espressa dal coefficiente r_s IQR range interquartile, BMI body mass index; DAPSA Disease Activity Index in Psoriatic Arthritis; DAS28 Disease Activity Score; CDAI Clinical Disease Activity Index; SDAI Simple Disease Activity Index; SPARCC Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; BSA Body Surface Area; PASS Patient ACceptable Symptom State; MDA Minimal disease activity; VAS Visual Analogue Scale; HAQ Health Assessment Questionnaire; TJC tender joint count; SJC swollen joint count; LEI Leeds Enthesitis Index; PASI Psoriasis Area Severity Index.

Tabella R6A. Associazione tra la variazione delle variabili antropometriche, cliniche e indici di flogosi con le caratteristiche categoriali al W0. Risultati del test di Kruskal-Wallis.

	Delta Peso	Delta BMI	Delta Circ. addominali	Delta DAPSA	Delta PASI	Delta VAS dolore	Delta hsCRP	Delta VES	Delta TNF α	Delta Insulinemia
Durata artrite	0,020	0,024	0,086	0,6	-0,108	0,324	0,033	0,026	0,137	0,121
Fs										
Durata artrite	0,946	0,935	0,770	0,023	0,714	0,258	0,911	0,929	0,655	0,681
p										
Non impiegato	-9,6 (-10,3;-8,9)	-3,3 (-3,5;-3,1)	-10,5 (-11,1;-9,3)	-1,5 (-3,3;0)	0 (-1;0)	-0,5 (-2;0,5)	0 (0;0)	6 (4,5;7,5)	-19 (-25,1;-13,2)	-5,5 (-8,4;-2,9)
Impiegato	-7,8 (-15;-9,9)	-2,6 (-5,3;-3,3)	-12 (-14;-9)	-4,1 (-14,4;-3,5)	0 (-3,5;-1,5)	-2 (-2;-1)	-0,1 (0;0,3)	10 (12;14)	-7,4 (-27,5;18,7)	-5,4 (-5;-4,1)
P	0,794	0,695	0,359	0,433	0,712	0,894	0,433	0,744	0,484	0,794
Scolarità inferiore	-8,4 (-9;-7,8)	-3,1 (-3,1;-2,6)	-8 (-10;-7)	-1 (-2,1;0,3)	0 (0;0)	0 (-1;0)	0 (-0,1;0)	9 (5;10)	-7,4 (-18,1;3)	-3,6 (-7,8;-3,1)
Scolarità superiore o laurea	-10,7 (-15;-11,1)	-3,6 (-5,3;-3,7)	-12,5 (-14,8;-10,8)	-5,6 (-14,4;-2,1)	-0,2 (-3,5;-1,5)	-2 (-2;0)	0 (-0,1;0,2)	5 (9,5;14)	-4,4 (-12,4;54,1)	-5,5 (-7,8;-5)
P	0,462	0,54	0,019	0,178	0,447	0,616	0,624	0,713	0,572	0,462
Non fumo	-8,7 (-11,5;-6,7)	-3,1 (-3,7;-2,5)	-11,3 (-13;-9,5)	-3,1 (-7,1;0,7)	0 (-0,6;0)	-0,5 (-2;1)	0 (-0,2;0,1)	8 (2,8;12)	-6,1 (-18,5;6,5)	-5,3 (-8,2;-3,3)
Fumo corrente	-11 (-12,7;-9,3)	-3,5 (-3,9;-3)	-10 (-12,5;-8,5)	-4 (-6;-2,5)	-0,5 (-2,3;0,3)	-2 (-2,5;-1)	0 (0;0)	3 (1,9)	3,9(22,2;-1,7)	-8,6 (-10,6;-5,9)
P	0,564	0,773	0,772	0,564	0,289	0,301	0,665	0,718	0,584	0,47
Femmine	-8,7 (-12,7;-6,4)	-3,1 (-4,3;-2,5)	-11,5 (-13;-9,4)	-5,6 (-7,2;-1,7)	0 (-0,3;0)	-1,5 (-2,0;0,3)	0 (-0,2;0,1)	7 (2,8;11,5)	-7,8 (-19,6;-1)	-5,1 (-8,2;-1,2)
Maschi	-10,1 (-11,1;-9)	-3,5 (-3,7;-3,1)	-10 (-10,8;-9)	-1 (-3,5;1,7)	-0,4 (-1,5;0)	0 (-1;1)	0 (-0,1;0,2)	7 (9,5;12)	-3,9(-3,4;56,8)	-5,4 (-7,8;-4,5)
P	0,728	1,000	0,816	0,418	0,327	0,767	0,728	0,772	0,302	0,487
Non comorbidità cardiovascolare	-8,1 (-9,8;-6,9)	-2,8 (-3,5;-2,3)	-11,3 (-12,8;-10)	-5,6 (-7,6;-0,3)	0 (-0,3;0)	-1,5 (-2,0;0,8)	0 (-0,1;0,2)	6 (-0,3;11,3)	-6,1 (-19,5;0)	-4,9 (-9,6;-2,7)
Comorbidità cardiovascolare	-12 (-14,4;-9,3)	-3,9 (-5,3;-3,3)	-10 (-11,5;-7,5)	-1 (-3,8;2,2)	-1,2 (-2,1;-0,6)	0 (-1;1,5)	-0,1 (-0,3;-0,2)	10 (6,5;11)	-3,9 (-25,7;5,6)	-5,6 (-7,4;-5,5)
P	0,142	0,086	0,499	0,327	0,189	0,531	0,27	0,5	0,258	0,624
Non sindrome metabolica	-10 (-12,6;-7,7)	-3,3 (-4;-2,6)	-10,5 (-13,3;-9,5)	-5,5 (-7,4;-0,8)	-0,2 (-1,7;0)	-1,5 (-2;0)	0 (-0,2;0)	4 (1,3;12)	-4,4 (-12,6;0,8)	-5,3 (-8;-3,5)
Sindrome metabolica	-6,5 (-8,3;-6,2)	-2,6 (-3,1;-2,4)	-11,5 (-12,3;-8,3)	3,1 (-0,5;4)	0 (0;0)	2 (0;2,5)	0,1 (0;0,5)	10 (8,5;20)	-20 (-22,2;8)	-9,2 (-9,7;-3,3)
P	0,112	0,47	0,717	0,083	0,142	0,14	0,248	0,193	0,484	0,773
Non comorbidità	-7,5 (-7,8;-6,7)	-2,4 (-2,6;-2,2)	-10 (-11;-8)	-2,1 (-7,8;0,3)	0 (-0,4;0)	-1 (-2;0)	-0,1 (-0,2;-0,1)	2 (-1;5)	-4,8 (-7,4;0,6)	-3,6 (-5,1;-2,4)

Comorbidità	-11,2 (-14,6;-9,9)	-3,6 (-5,1;-3,3)	-11,8 (-15;-11)	-4,1 (-14,3;-7)	0 (-2;0)	-1 (-3,5;-0,5)	0 (0;0,2)	9,5 (3;12,5)	-7,4 (-33,5;-4,8)	-6,7 (-10,3;-6,2)
P	0,066	0,014	0,46	0,903	0,58	0,754	0,27	0,098	0,641	0,27
Non bDMARDs	-11,3 (-11,7;-8,8)	-3,6 (-3,7;-2,9)	-10 (-11;-8,8)	-7,2 (-7,5;-7,1)	0 (-1,5;0)	-2 (-2;-0,5)	-0,2 (-0,5;-0,1)	2 (-0,5;7)	-1,7 (-3,3;10,1)	-5,4 (-9,1;-1,5)
bDMARDs	-8,7 (-12,9;-7,3)	-3,1 (-4,6;-2,4)	-11,3 (-16;-11)	-1,5 (-10,7;1)	0 (-2,2;-0,2)	-0,5 (-1,0;0,5)	0 (0;0,3)	8 (3,5;14)	-9,1 (-9,1;52,8)	-5,4 (-4,9;-4,1)
P	0,885	1,000	0,468	0,112	0,871	0,825	0,112	0,347	0,392	0,885
Esordio entesopatico	-14,1 (-15,4;-12,7)	-5,2 (-5,9;-4,4)	-12,5 (-12,8;-12,3)	-3,7 (-5,4;-2,1)	-0,6 (-0,9;-0,3)	0,5 (0,3;0,8)	-0,2 (-0,4;-0,1)	0 (-1,5;1,5)	-6,3 (-8,5;-4)	-9,2 (-11;-7,4)
Esordio articolare	-8,4 (-9,9;-7)	-3,1 (-3,3;-2,4)	-10 (-9;-7,8)	-4 (-7,5;-3,5)	0 (-1,5;0)	-2 (-2;-1)	0 (-0,5;0)	9 (7;12)	4,8 (7,3;67,5)	-5,1 (-4,5;-0,6)
P	0,126	0,126	0,348	0,865	0,848	0,259	0,396	0,148	0,855	0,174
Non impegno assiale	-11 (-14,4;-7,3)	-3,5 (-5,3;-2,4)	-13 (-13,5;-9)	-1 (-5,7;-0,1)	-1,2 (-3,5;-0,2)	0 (-2;0)	0 (-0,2;0,3)	12 (3;14)	-10,8 (-32,4;7,3)	-4,6 (-5,3;-3,4)
Impegno assiale	-8,7 (-10,2;-7,6)	-3,1 (-3,3;-2,6)	-10,5 (-11,5;-9,3)	-5,5 (-7,4;-4,5)	0 (0;0)	-1,5 (-1,5;0)	0 (-0,4;0)	6 (-0,5;3,5)	-2,8 (-11,4;-2,1)	-8,9 (-7,6;0)
P	0,487	0,643	0,416	0,817	0,019	0,859	0,487	0,354	0,519	0,064

IQR range interquartile, BMI body mass index; DAPSA Disease Activity Index in Psoriatic Arthritis; VAS Visual Analogue Scale; PASI Psoriasis Area Severity Index. VES Velocità di erito sedimentazione; hsCRP Proteina C-Reattiva ultrasensibile; TNF fattore di necrosi tumorale

Tabella R6B. Associazione tra la variazione variabili antropometriche, cliniche e indici di flogosi con le caratteristiche continue al W0. Risultati del test di correlazione di Spearman.

		Delta Peso	Delta BMI	Delta Circ. addominale	Delta DAPSA	Delta PASI	Delta VAS dolore	Delta hsCRP	Delta VES	Delta TNF α	Delta Insulinemia
Durata artrite	r _s	0,020	0,024	0,086	0,6	-0,108	0,324	0,033	0,026	0,137	0,121
Durata artrite	p	0,946	0,935	0,770	0,023	0,714	0,258	0,911	0,929	0,655	0,681
Durata psoriasi	r _s	-0,266	-0,209	-0,095	-0,020	-0,749	-0,047	0,222	-0,020	-0,176	0,064
Durata psoriasi	p	0,358	0,474	0,747	0,946	0,002	0,872	0,446	0,946	0,566	0,829
W0 Circ. addominale	r _s	-0,321	-0,172	-0,196	-0,407	-0,140	-0,296	0,463	-0,022	-0,265	-0,043
W0 Circ. addominale	p	0,243	0,539	0,483	0,132	0,619	0,283	0,082	0,939	0,359	0,879
W0 Age	r _s	0,237	0,120	0,495	0,005	0,184	-0,040	0,160	-0,075	-0,156	-0,057
W0 Age	p	0,396	0,670	0,061	0,985	0,511	0,886	0,570	0,789	0,593	0,839
W0 BMI	r _s	-0,211	-0,093	-0,004	-0,450	-0,288	-0,289	-0,036	-0,182	-0,231	0,068
W0 BMI	p	0,451	0,742	0,990	0,092	0,297	0,297	0,899	0,515	0,427	0,810
W0 DAPSA	r _s	-0,504	-0,529	-0,366	-0,514	-0,083	-0,473	-0,236	0,100	-0,226	-0,132
W0 DAPSA	p	0,056	0,043	0,180	0,050	0,770	0,075	0,398	0,722	0,436	0,639
W0 Insulinemia	r _s	-0,263	-0,159	-0,202	-0,011	-0,208	0,216	0,150	-0,172	0,317	-0,631*
W0 Insulinemia	p	0,344	0,571	0,470	0,970	0,457	0,440	0,593	0,540	0,270	0,012
W0 PASI	r _s	-0,354	-0,283	-0,233	-0,322	-0,912	-0,219	0,079	0,143	-0,170	0,265
W0 PASI	p	0,195	0,307	0,402	0,243	0,000	0,433	0,778	0,612	0,560	0,339
W0 hsCRP	r _s	-0,063	-0,032	-0,103	-0,375	-0,239	0,042	-0,508	-0,337	0,013	-0,106
W0 hsCRP	p	0,824	0,909	0,716	0,169	0,391	0,881	0,053	0,219	0,964	0,707
W0 Peso	r _s	-0,464	-0,261	-0,287	-0,461	-0,331	-0,232	0,193	-0,147	-0,200	-0,075
W0 Peso	p	0,081	0,348	0,300	0,084	0,229	0,405	0,491	0,602	0,493	0,791
W0 TNF α	r _s	0,318	0,307	-0,059	0,568	0,141	0,559	0,318	0,059	-0,389	0,414
W0 TNF α	p	0,248	0,265	0,834	0,027	0,616	0,030	0,248	0,834	0,169	0,125
W0 VAS-dolore	r _s	-0,367	-0,422	-0,273	-0,478	-0,002	-0,585	-0,228	0,158	-0,185	-0,092
W0 VAS-dolore	p	0,178	0,117	0,325	0,072	0,994	0,022	0,414	0,574	0,526	0,744
W0 VES	r _s	0,163	0,113	-0,190	-0,047	-0,115	-0,016	-0,286	0,180	-0,037	0,263
W0 VES	p	0,562	0,689	0,497	0,869	0,683	0,956	0,301	0,521	0,899	0,344

*La significatività si riferisce al test di correlazione di Spearman, espressa dal coefficiente r_s. IQR range interquartile, BMI body mass index; DAPSA Disease Activity Index in Psoriatic Arthritis; VAS Visual Analogue Scale; PASI Psoriasis Area Severity Index. VES Velocità di eritro sedimentazione; hsCRP Proteina C-Reattiva ultrasensibile; TNF fattore di necrosi tumorale.

Tabella R8. Variazione delle misure clinimetriche e indici di flogosi rispetto al calo ponderale < o ≥10 kg. La significatività si riferisce al test di Kruskal-Wallis. Tutte le misure sono rappresentate come mediana

	N(%)	Delta DAPSA	Delta PASI	Delta VAS dolore	Delta hsCRP	Delta VES	Delta TNF α	Delta Insulinemia
Calo ponderale <10 kg	8(53,3)	-3,1 (-7,2;0,7)	0 (-0,1;0)	-1,5 (-2,3;0,3)	-0,1 (-0,1;0)	7 (1,3;10,5)	-2,1 (-10,1;10)	-4,4 (-8,2;-1,2)
Calo ponderale ≥10 kg	7(46,7%)	-4 (-7,1;-0,7)	-1,2 (-3,5;0)	0 (-2;0,5)	0 (-0,1;0,1)	7 (3;13,5)	-7,4 (-17,7;-2,3)	-5,6 (-9,4;-1,8)
p value		0,817	0,089	0,515	0,563	0,685	0,685	0,366

IQR range interquartile; DAPSA Indice di attività di malattia nell'artrite psoriasica; VAS Visual Analogue Scale; PASI Indice di severità della psoriasi. VES Velocità di eritro sedimentazione;hsCRP Proteina C-Reattiva ultrasensibile; TNF fattore di necrosi tumorale

Tabella R9. Variazione delle misure clinimetriche e indici di flogosi rispetto all'introduzione di attività fisica. La significatività si riferisce al test di Kruskal-Wallis. Tutte le misure sono rappresentate come mediana

	N(%)	Delta Peso	Delta BMI	Delta Circ. addominale	Delta DAPSA	Delta PASI	Delta VAS dolore	Delta hsCRP	Delta VES	Delta TNF α	Delta Insulinemia
Nessuna variazione	13 (86,7)	-10,1 (-12;-6,7)	-3,5 (-3,9;-2,6)	-11,5 (-13;-10)	-4 (-7;-0,5)	0 (-1,2;0)	-1 (-2;1)	0 (-0,2;0)	7 (3;12)	-4,4 (-18,5;6,5)	-5,4 (-8,6;-3,1)
Aumento attività fisica	2(13,3)	-7,7 (-7,7;-7,6)	-2,5 (-2,6;-2,5)	-9 (-9,5;-8,5)	-3,9 (-6;-1,8)	-0,3 (-0,4;-0,1)	-1,5 (-2,3;-0,8)	0,1 (0;0,2)	5,5 (2,3;8,8)	-3,4 (-5,4;-1,4)	-8,1 (-10,3;-5,8)
p value		0,396	0,309	0,306	0,734	n.s.	0,487	0,610	0,799	0,85	0,610

IQR:range interquartile, BMI body mass index; DAPSA Disease Activity Index in Psoriatic Arthritis; VAS Visual Analogue Scale; PASI Psoriasis Area Severity Index. VES Velocità di eritro sedimentazione;hsCRP Proteina C-Reattiva ultrasensibile; TNF fattore di necrosi tumorale

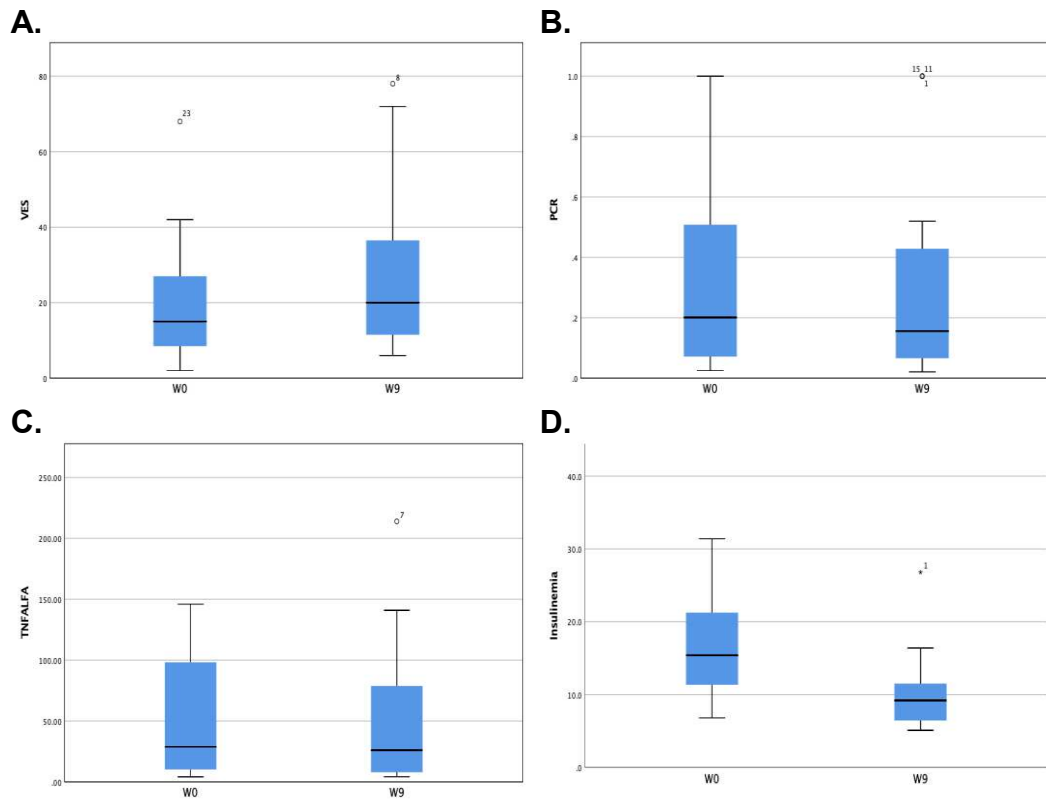


Figura XI. Variabili di indici di flogosi al W0 e W9. **A.** Velocità di eritrosedimentazione (VES), espressa in mm/h ($p < 0,01$, test di Wilcoxon). **B.** Proteina C reattiva ultrasensibile (hsCRP) espressa in mg/L ($p = 0,638$, test di Wilcoxon). **C.** TNF α espresso in ng/L ($p = 0$, test di Wilcoxon). **D.** Insulinemia espressa in mU/L ($p < 0,01$, test di Wilcoxon)

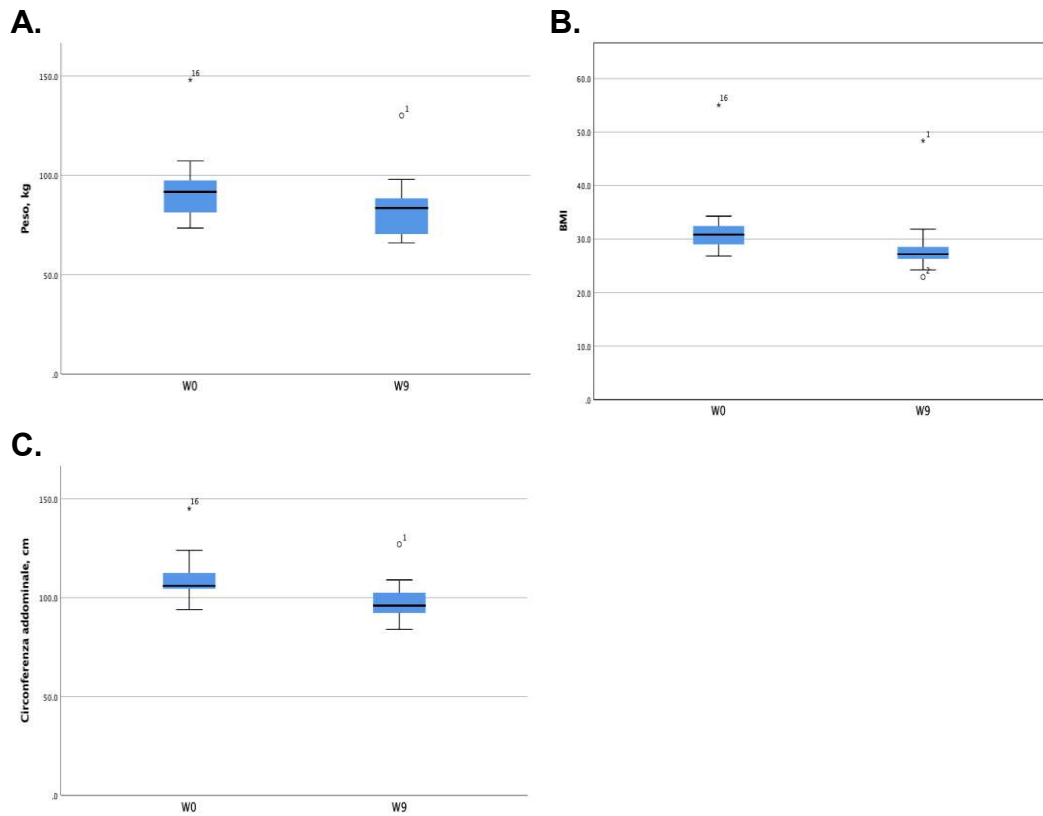


Figura XII. Variabili di antropometriche al W0 e W9. **A.** Peso espresso in kg ($p < 0,01$, test di Wilcoxon). **B.** BMI espresso in kg/m^2 ($p < 0,01$, test di Wilcoxon). **C.** Circonferenza addominale espressa in cm ($p < 0,01$, test di Wilcoxon)

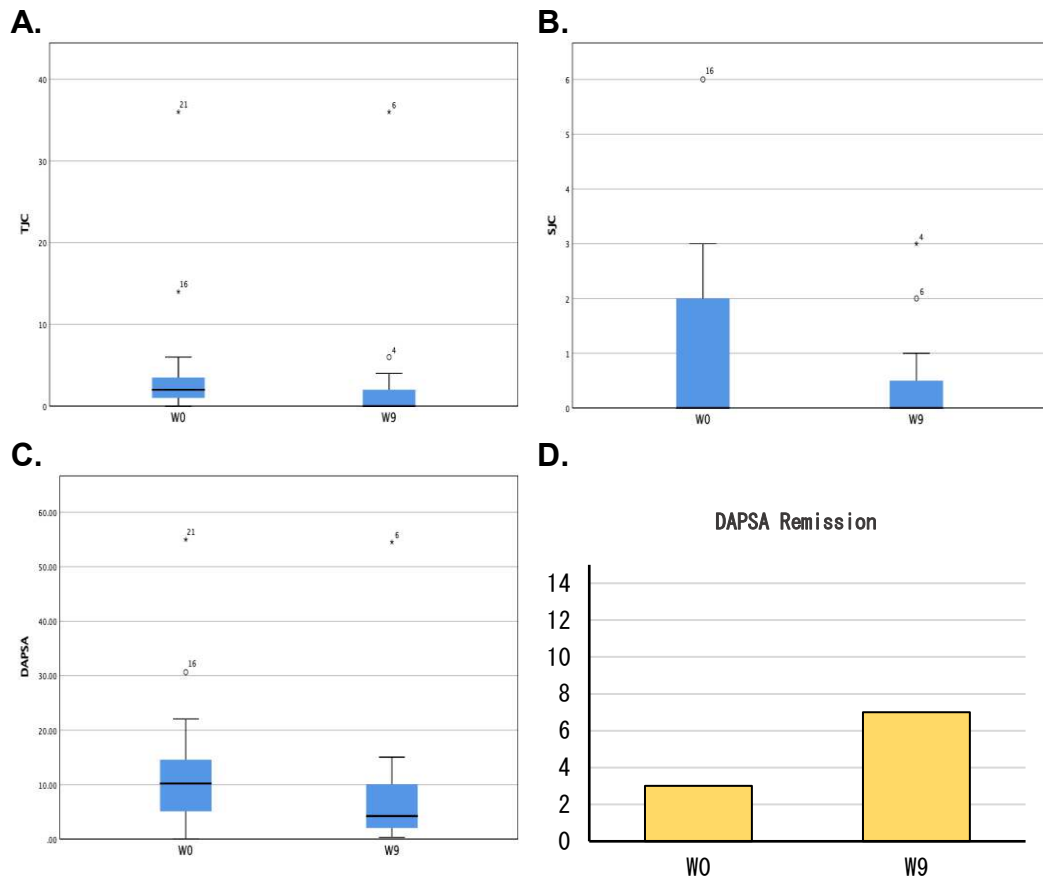


Figura XIII. Variabili cliniche al W0 e W9. **A.** Conta articolazioni dolenti, espressa su un totale di 68 articolazioni ($p=0,024$, test di Wilcoxon). **B** Conta articolazioni tumefatte, espressa su un totale di 68 articolazioni ($p=0,102$, test di Wilcoxon). **C.** DAPSA ($p=0,023$, test di Wilcoxon). **D.** Frequenza di DAPSA Remission ($p=0,292$, test Chi quadrato o di Pearson).

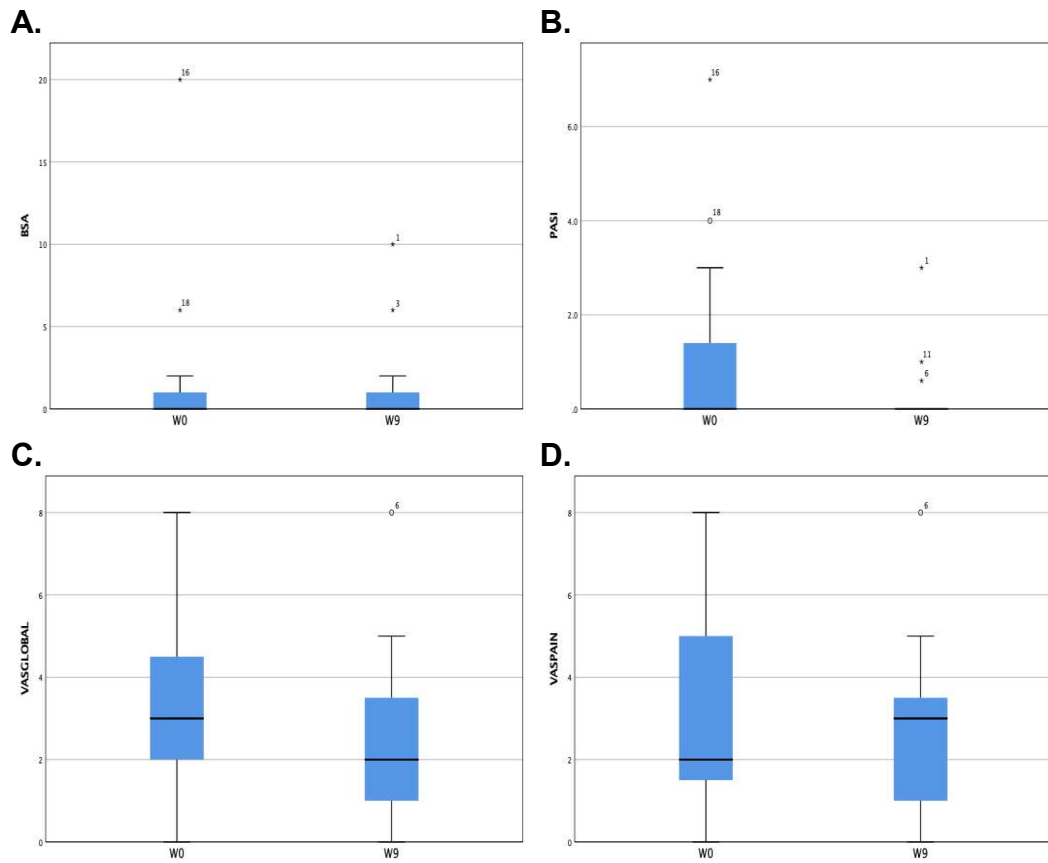


Figura XIV. Variabili cliniche al W0 e W9. **A.** BSA, ($p=0,180$, test di Wilcoxon). **B.** PASI ($p=0,027$, test di Wilcoxon). **C.** VAS-globale espresso in cm ($p=0,113$, test di Wilcoxon). **D.** VAS-dolore espresso in cm ($p=0,030$, test di Wilcoxon).

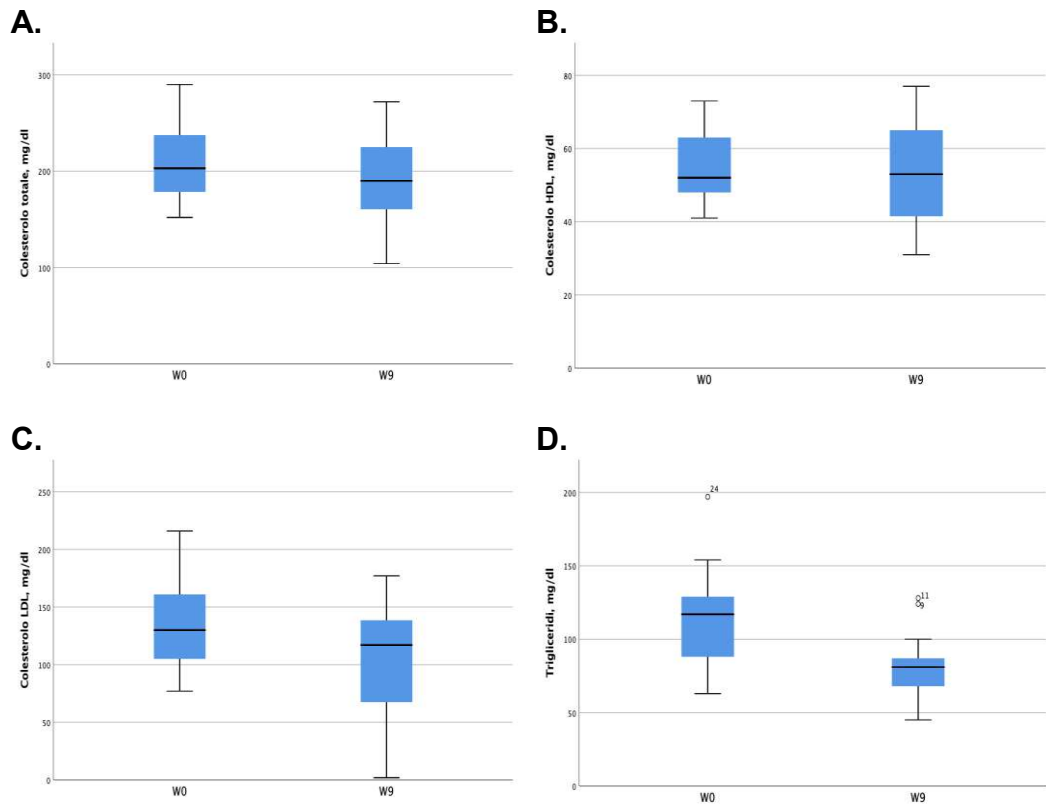


Figura XV. Variabili di laboratorio al W0 e W9. **A.** Colesterolo totale, espresso in mg/dl ($p < 0,01$, test di Wilcoxon). **B.** Colesterolo HDL, espresso in mg/dl ($p = 0,293$, test di Wilcoxon). **C.** Colesterolo LDL espresso in mg/dl ($p < 0,01$, test di Wilcoxon). **D.** Trigliceridi, espressi in mg/dl ($p < 0,01$, test di Wilcoxon).

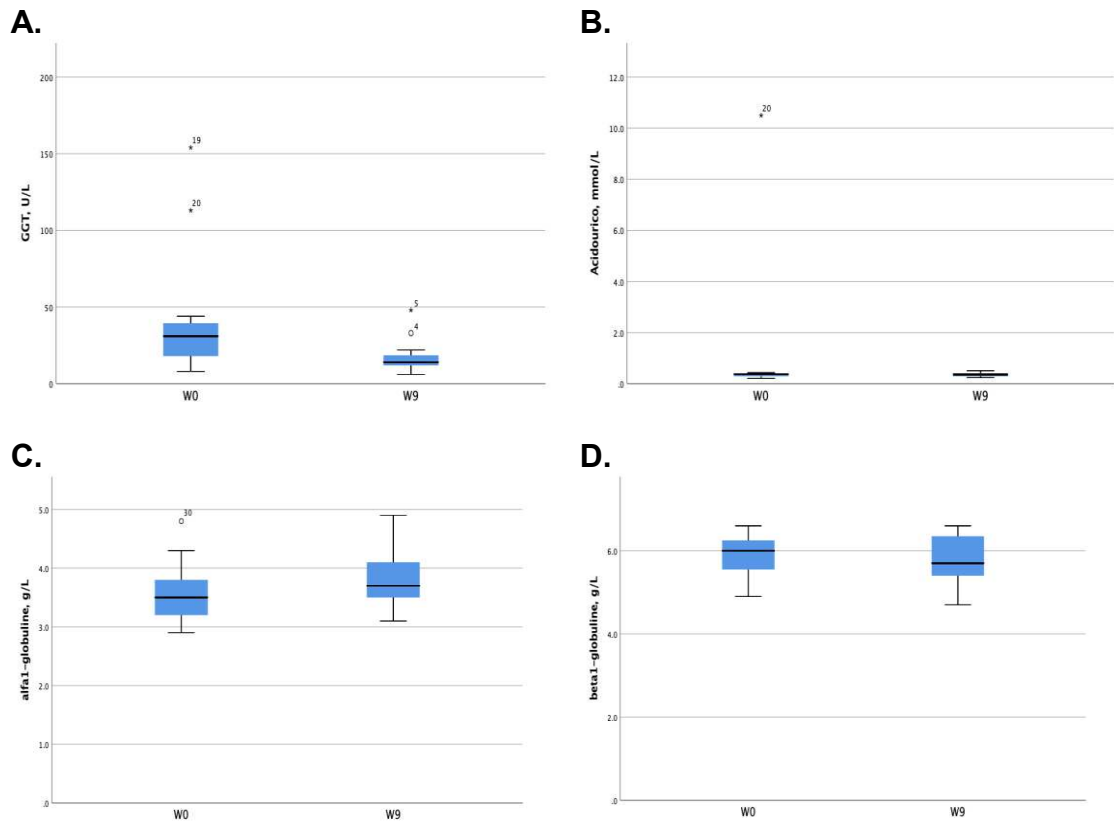


Figura XVI. Variabili di laboratorio al W0 e W9. **A.** GGT , espressa in U/L ($p < 0,01$, test di Wilcoxon). **B.** Acido Urico, espressa in mmol/L ($p = 861$, test di Wilcoxon). **C.** $\alpha 1$ -globuline ($p < 0,01$, test di Wilcoxon). **D.** $\beta 1$ -globuline ($p = 0,098$, test di Wilcoxon).

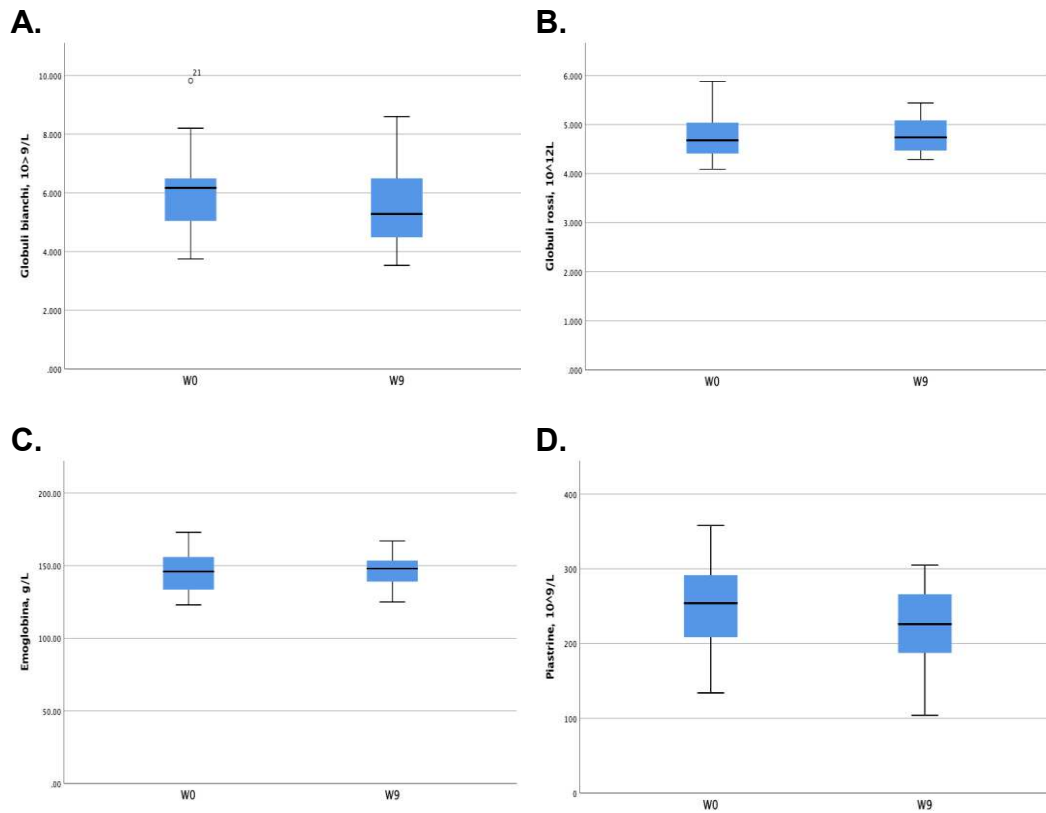


Figura XVII. Variabili di laboratorio al W0 e W9. **A.** Conta globuli bianchi, espressa in $10^9/L$ ($p=0,105$, test di Wilcoxon). **B.** Conta globuli rossi, espressa in $10^{12}/L$ ($p=460$, test di Wilcoxon). **C.** Emoglobina, espressa in g/l, ($p=0,624$, test di Wilcoxon). **D.** Piastrine, esprese in $10^9/L$ ($p<0,01$, test di Wilcoxon).

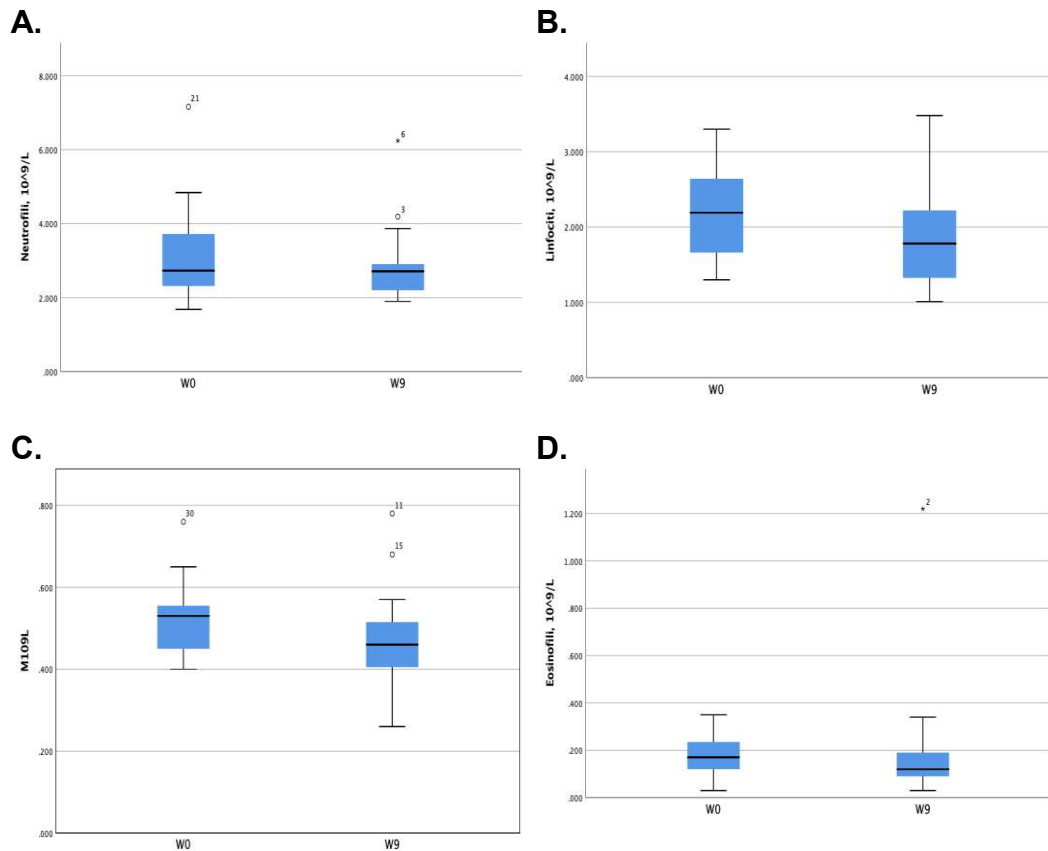


Figura XVIII. Variabili di laboratorio al W0 e W9. **A.** Neutrofilii, espressi in 10⁹/L (p=0,268, test di Wilcoxon). **B.** Linfociti, espressi in 10⁹/L (p=0,20, test di Wilcoxon). **C.** Monociti, espressi in 10⁹/L, (p=0,0,38, test di Wilcoxon). **D.** Eosinofili, espressi in 10⁹/L (p=197, test di Wilcoxon).

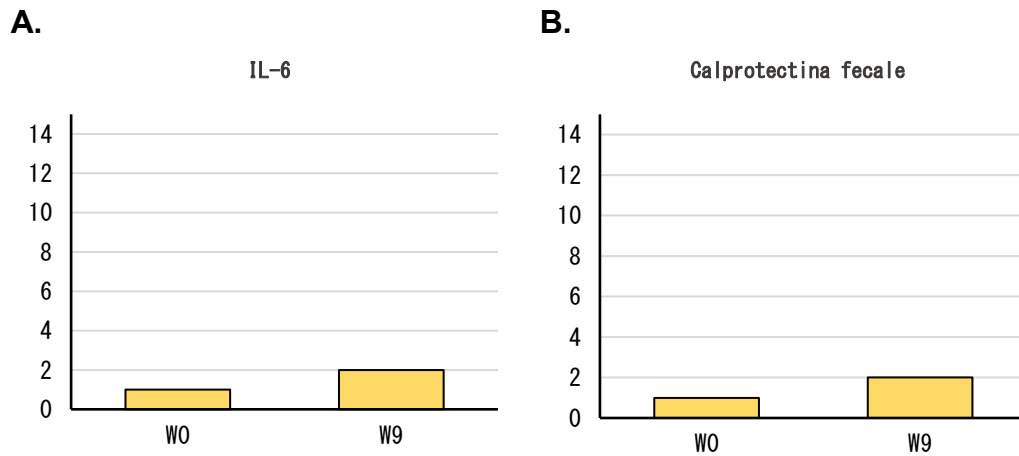


Figura XIX. Variabili di indici di flogosi al W0 e W9. **A.** Frequenza di IL-6, espressa in ng/L ($p=0,857$, test Chi quadrato o di Pearson). **B.** Frequenza di Calprotectina fecale, espressa in µg/L ($p=0,143$, test Chi quadrato o di Pearson).

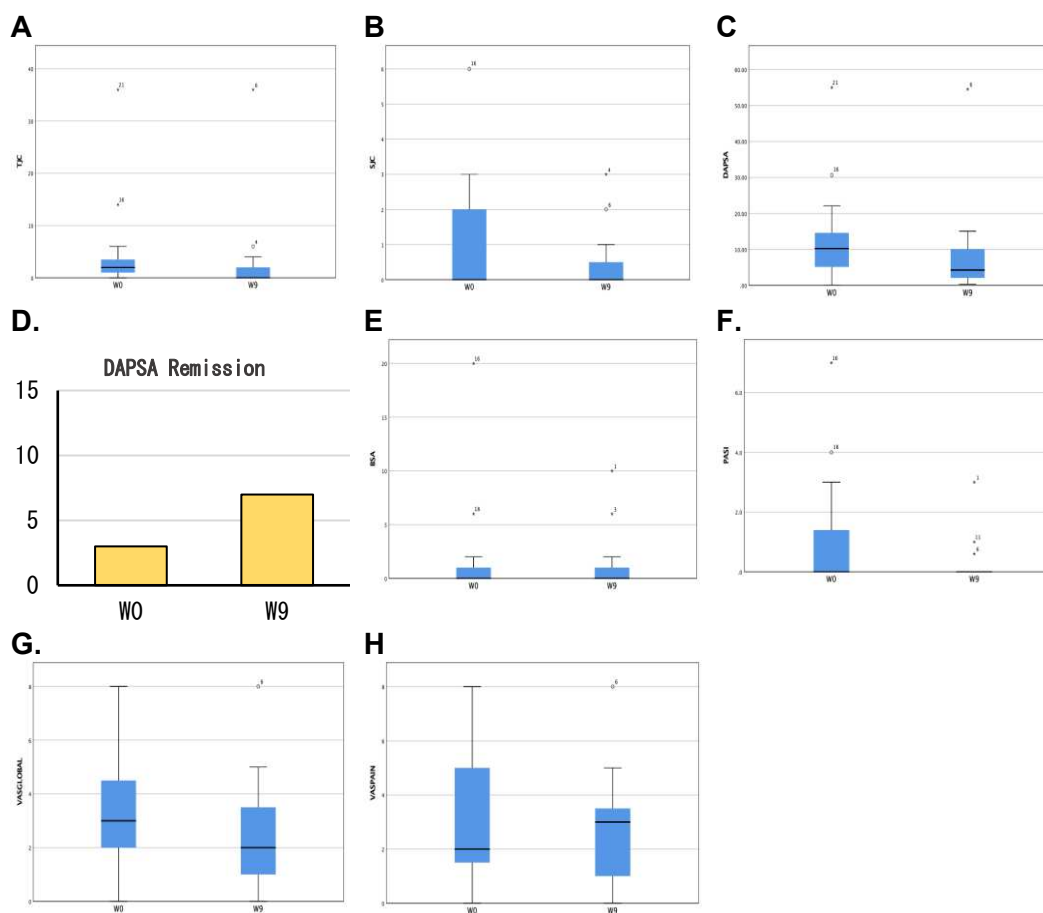


Figura XX. Variabili cliniche al W0 e W9. **A.** Conta articolazioni dolenti, espressa su un totale di 68 articolazioni ($p=0,024$, test di Wilcoxon). **B** Conta articolazioni tumefatte, espressa su un totale di 68 articolazioni ($p=0,102$, test di Wilcoxon). **C.** DAPSA ($p=0,023$, test di Wilcoxon). **D.** Frequenza di DAPSA Remission ($p=0,292$, test Chi quadrato o di Pearson). **E.** BSA, ($p=0,180$, test di Wilcoxon). **F.** PASI ($p=0,027$, test di Wilcoxon). **G.** VAS-globale espresso in cm ($p=0,113$, test di Wilcoxon). **H.** VAS-dolore espresso in cm ($p=0,030$, test di Wilcoxon).

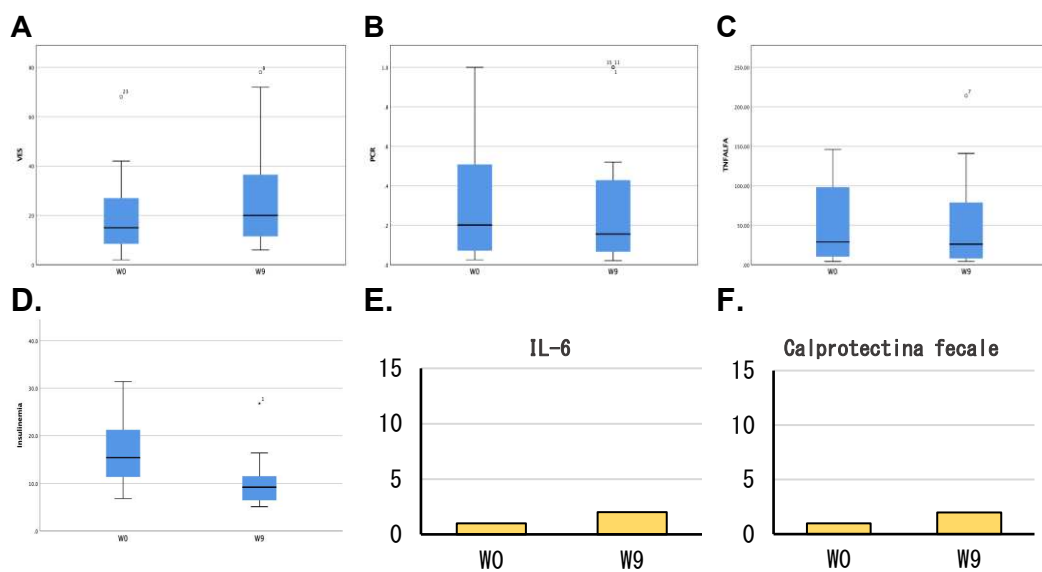


Figura XXI. Variabili di indici di flogosi al W0 e W9. **A.** Velocità di eritrosedimentazione (VES), espressa in mm/h ($p < 0,01$, test di Wilcoxon). **B.** Proteina C reattiva ultrasensibile (hsCRP) espressa in mg/L ($p = 0,638$, test di Wilcoxon). **C.** TNF α espresso in ng/L ($p = 0$, test di Wilcoxon). **D.** Insulinemia espressa in mU/L ($p < 0,01$, test di Wilcoxon). **E.** Frequenza di IL-6, espressa in ng/L ($p = 0,857$, test Chi quadrato o di Pearson). **F.** Frequenza di Calprotectina fecale, espressa in $\mu\text{g/L}$ ($p = 0,143$, test Chi quadrato o di Pearson).

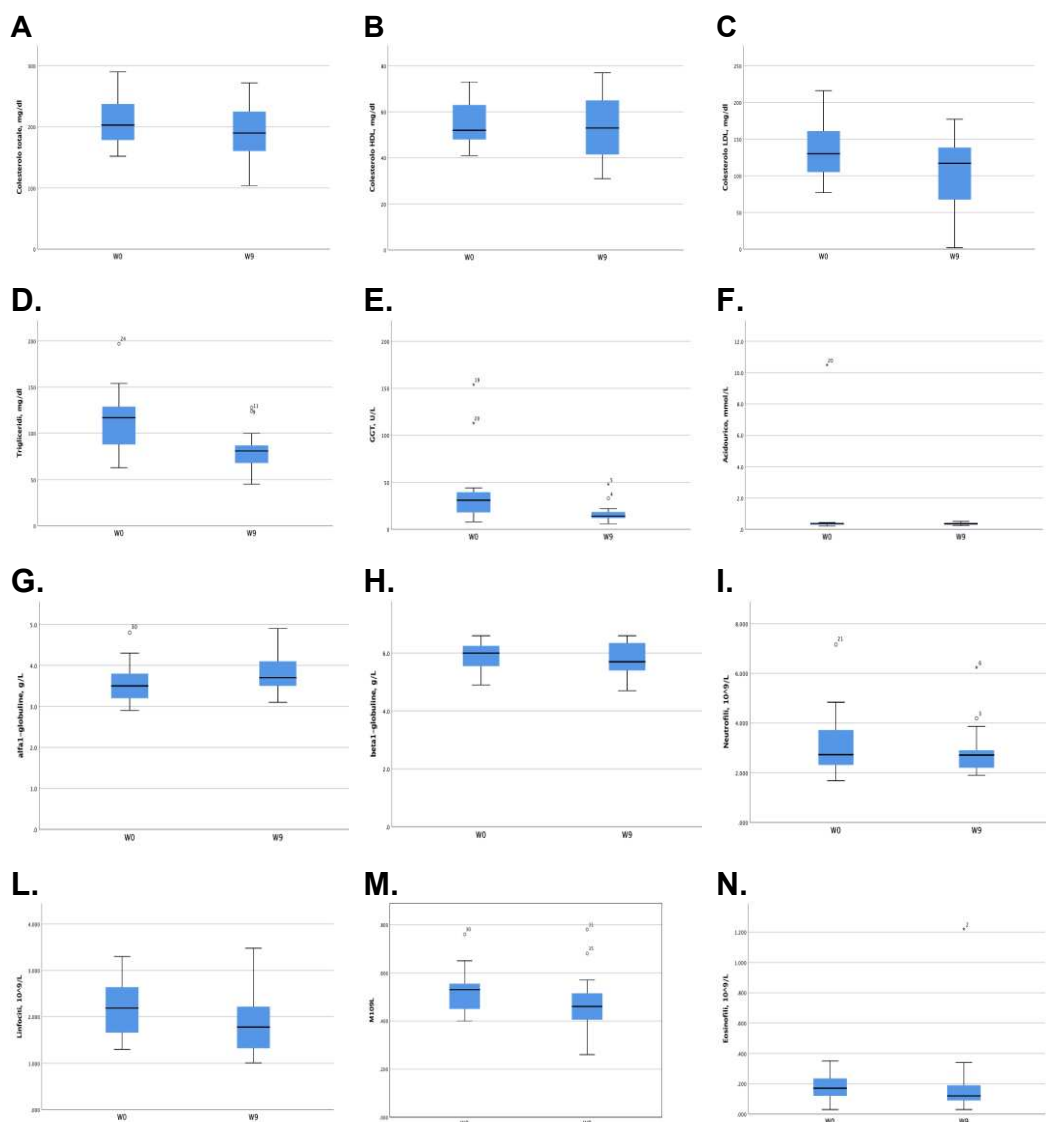


Figura XXII. Variabili di laboratorio al W0 e W9. **A.** Colesterolo totale, espresso in mg/dl ($p < 0,01$, test di Wilcoxon). **B.** Colesterolo HDL, espresso in mg/dl ($p = 0,293$, test di Wilcoxon). **C.** Colesterolo LDL espresso in mg/dl ($p < 0,01$, test di Wilcoxon). **D.** Trigliceridi, espressi in mg/dl ($p < 0,01$, test di Wilcoxon). **E.** GGT, espressa in U/L ($p < 0,01$, test di Wilcoxon). **F.** Acido Urico, espressa in mmol/L ($p = 0,861$, test di Wilcoxon). **G.** $\alpha 1$ -globuline ($p < 0,01$, test di Wilcoxon). **H.** $\beta 1$ -globuline ($p = 0,098$, test di Wilcoxon). **I.** Neutrofili, espressi in $10^9/L$ ($p = 0,268$, test di Wilcoxon). **L.** Linfociti, espressi in $10^9/L$ ($p = 0,20$, test di Wilcoxon). **M.** Monociti, espressi in $10^9/L$, ($p = 0,038$, test di Wilcoxon). **N.** Eosinofili, espressi in $10^9/L$ ($p = 0,197$, test di Wilcoxon).

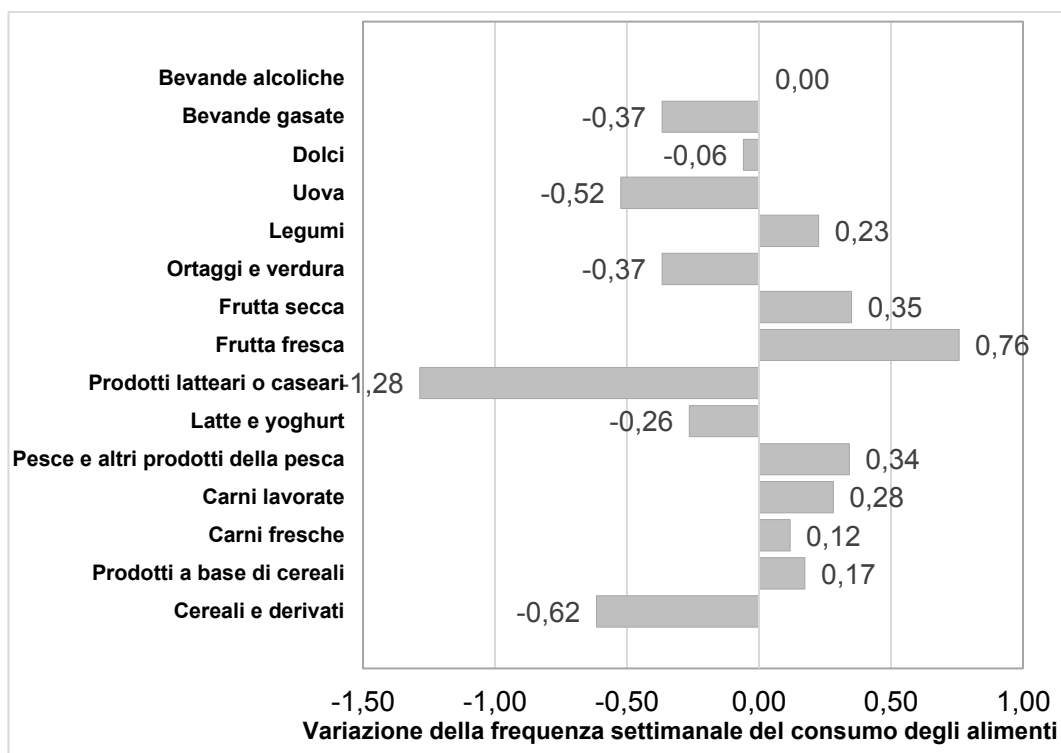


Figura XXIII. Variazioni del consumo alimentare secondo il Food Frequency Questionnaire (W9-W0). Nel grafico sono espresse le medie delle variazioni, variazioni significative tra W9 e W0, sono risultate secondo test di Wilcoxon: La riduzione del consumo di cereali, alcolici, bevande gasate, dolci e uova, l'aumento del consumo di frutta fresca, frutta secca, legumi.

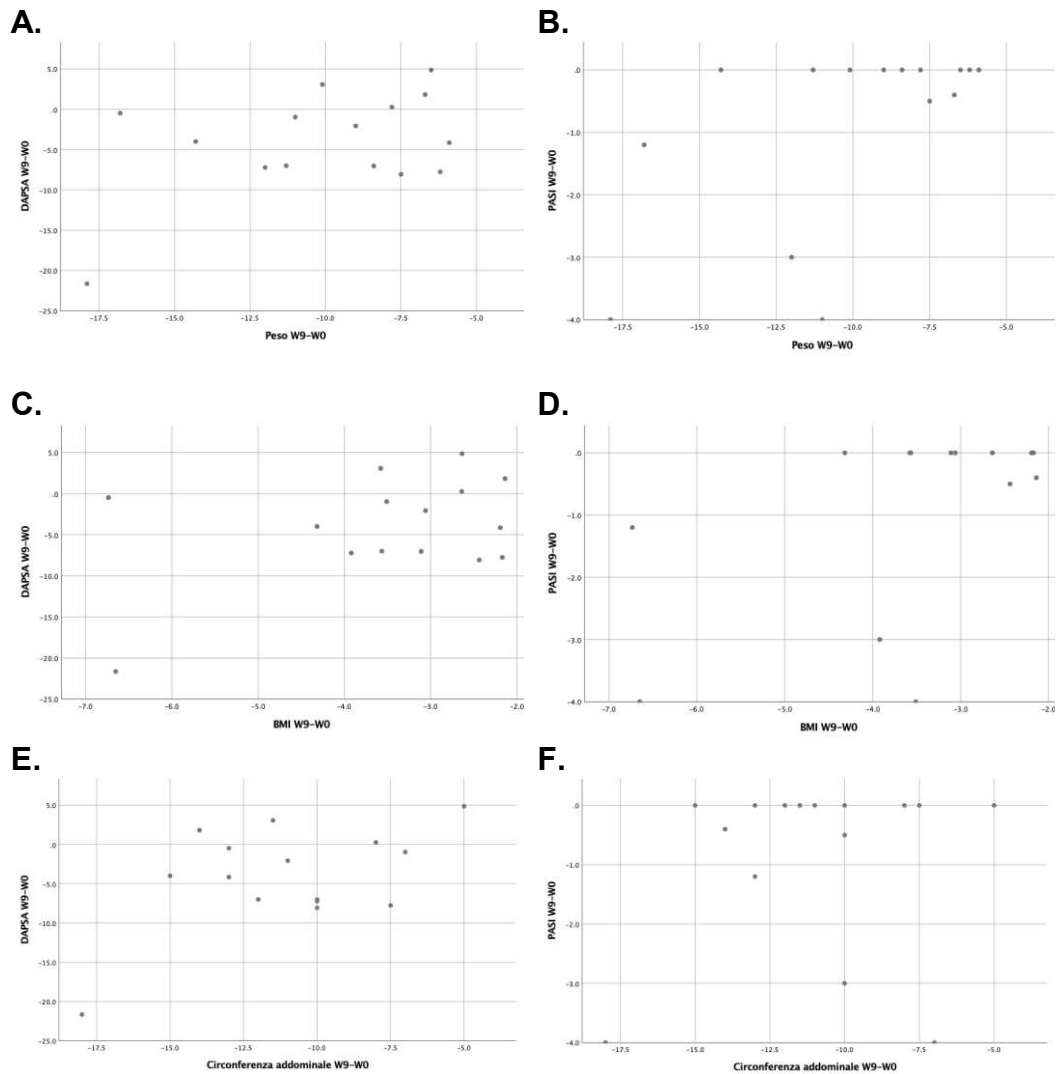


Figura XXIV. Scatterplots che rappresentano la correlazione tra variazione delle misure nel corso dello studio. La correlazione è stata testata con il test di Spearman. **A., C., E.** Variazione di DAPSA rispetto a variazione di peso ($\rho=0,171$, $p=0,541$), BMI ($\rho=0,096$, $p=0,732$) e circonferenza addominale ($\rho=0,147$, $p=0,601$), rispettivamente. **B., D., F.** Variazione di PASI rispetto a variazione di peso ($\rho=0,49$, $p=0,064$), BMI ($\rho=0,357$, $p=0,191$) e circonferenza addominale ($\rho=0,126$, $p=0,656$), rispettivamente.

DAPSA: Disease Activity Index in Psoriatic Arthritis; PASI Psoriasis Area Severity Index; BMI: indice di massa corporea

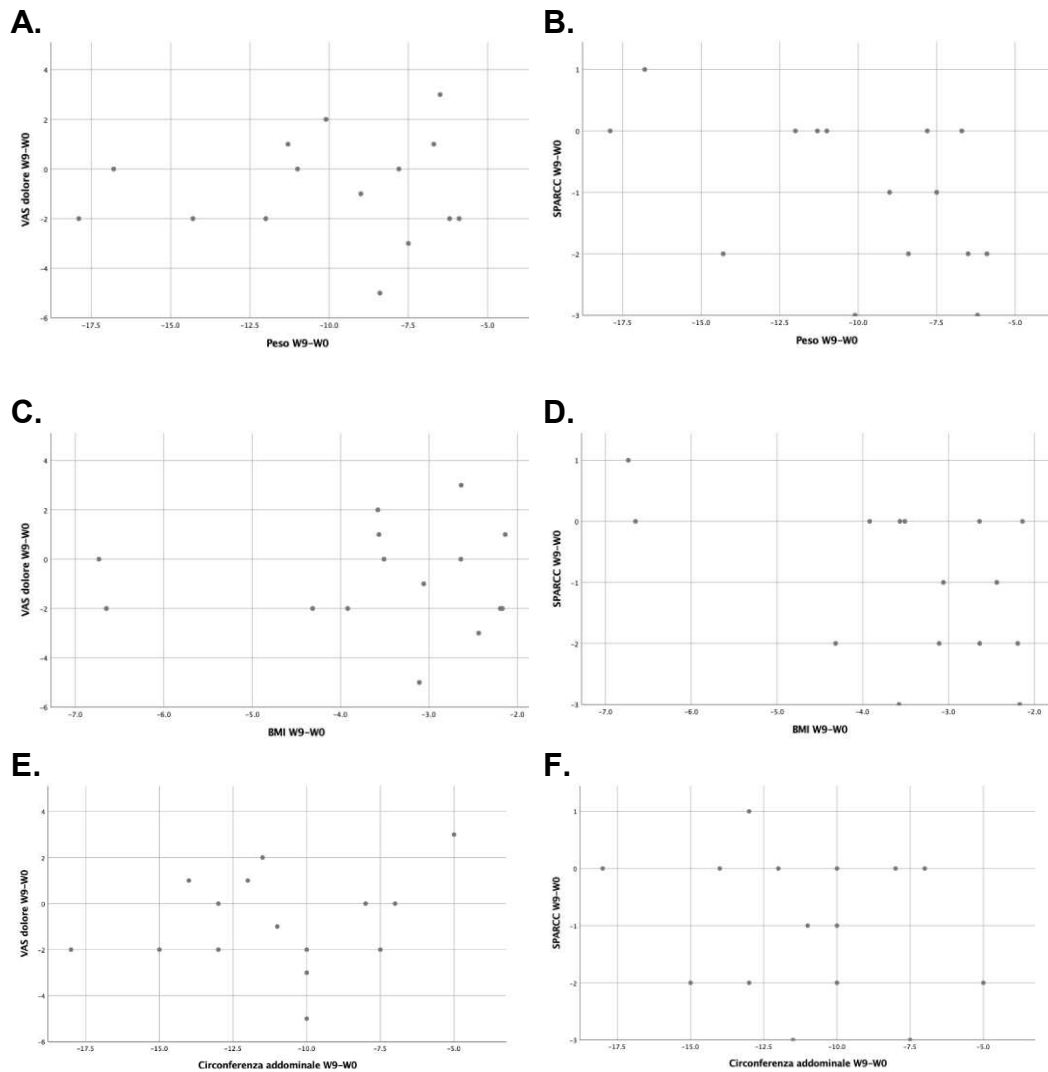


Figura XXV. Scatterplots che rappresentano la correlazione tra variazione delle misure nel corso dello studio. La correlazione è stata testata con il test di Spearman. **A., C., E.** Variazione di VAS dolore rispetto a variazione di peso ($\rho = -0,107$ $p = 0,705$), BMI ($\rho = -0,129$, $p = 0,647$) e circonferenza addominale ($\rho = -0,004$, $p = 0,99$), rispettivamente. **B., D., F.** Variazione di SPARCC rispetto a variazione di peso ($\rho = -0,519$ $p = 0,048$), BMI ($\rho = -0,356$ $p = 0,192$) e circonferenza addominale ($\rho = -0,213$ $p = 0,447$), rispettivamente.

VAS: Visual analogue scae; BMI Indice di massa corporea; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

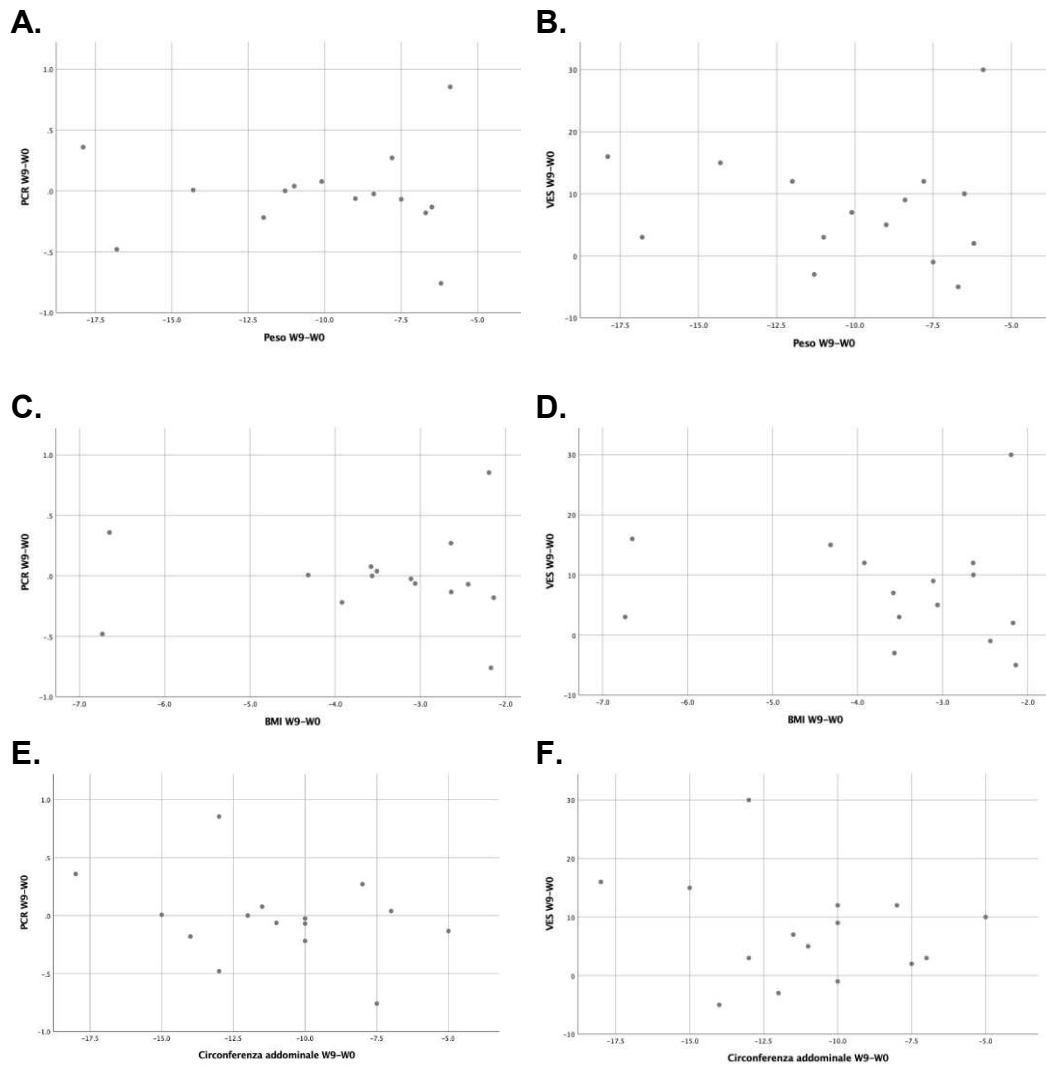


Figura XXVI. Scatterplots che rappresentano la correlazione tra variazione delle misure nel corso dello studio. La correlazione è stata testata con il test di Spearman. **A., C., E.** Variazione di PCR rispetto a variazione di peso ($\rho = -0,104$, $p = 0,713$), BMI ($\rho = -0,157$, $p = 0,576$) e circonferenza addominale ($\rho = -0,271$, $p = 0,329$), rispettivamente. **B., D., F.** Variazione di VES rispetto a variazione di peso ($\rho = -0,154$, $p = 0,584$), BMI ($\rho = -0,318$, $p = 0,247$) e circonferenza addominale ($\rho = -0,175$, $p = 0,532$), rispettivamente.

PCR: Proteina C-reattiva; VES: velocità di eritrosedimentazione; BMI: indice di massa corporea

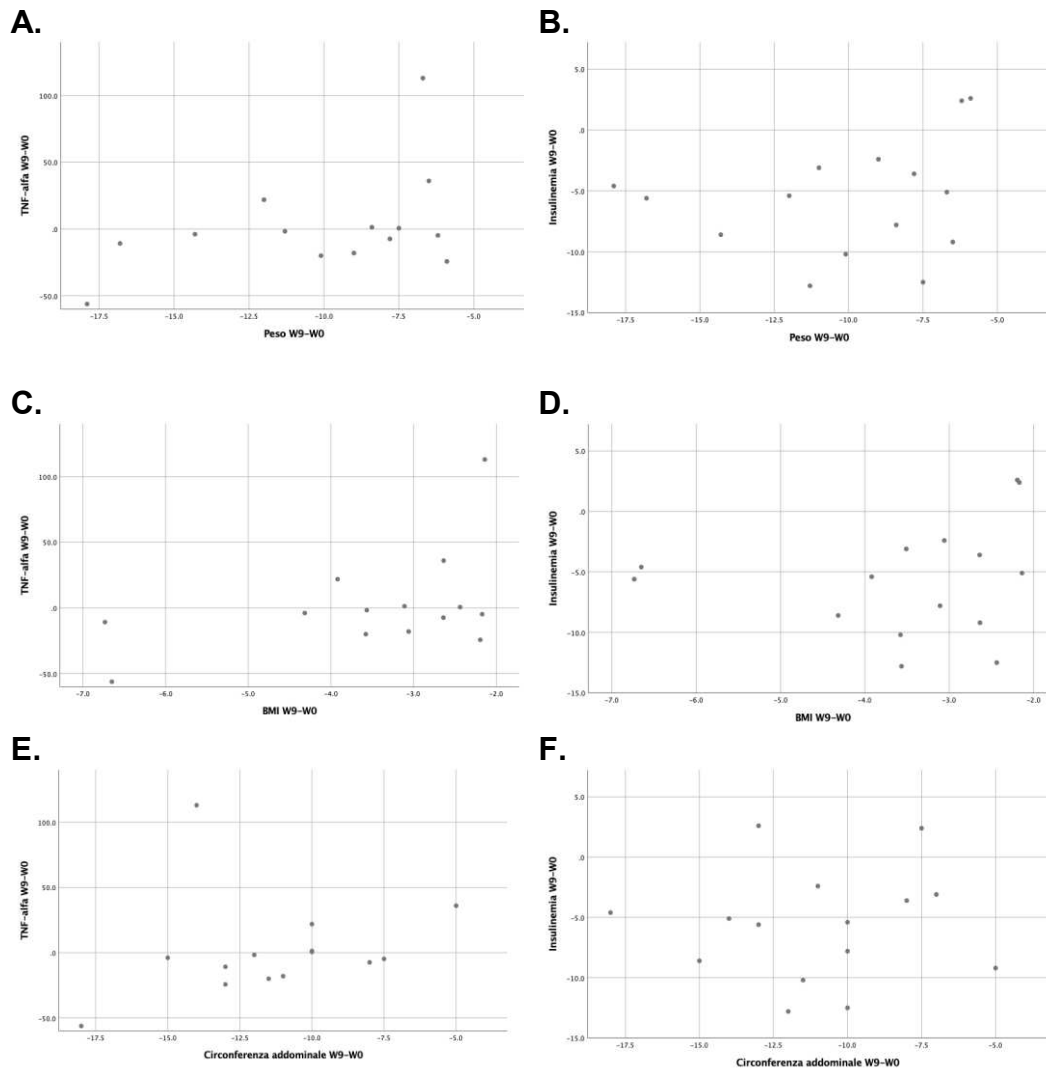


Figura XXVII. Scatterplots che rappresentano la correlazione tra variazione delle misure nel corso dello studio. La correlazione è stata testata con il test di Spearman. **A., C., E.** Variazione di TNF α rispetto a variazione di peso ($\rho=0,253$, $p=0,383$), BMI ($\rho=0,327$, $p=0,253$) e circonferenza addominale ($\rho=0,376$, $p=0,186$), rispettivamente. **B., D., F.** Variazione di Insulinemia rispetto a variazione di peso ($\rho=0,286$, $p=0,302$), BMI ($\rho=0,314$, $p=0,254$) e circonferenza addominale ($\rho=0,068$, $p=0,809$), rispettivamente.

TNF α : Fattore di necrosi tumorale alpha; BMI: indice di massa corporea

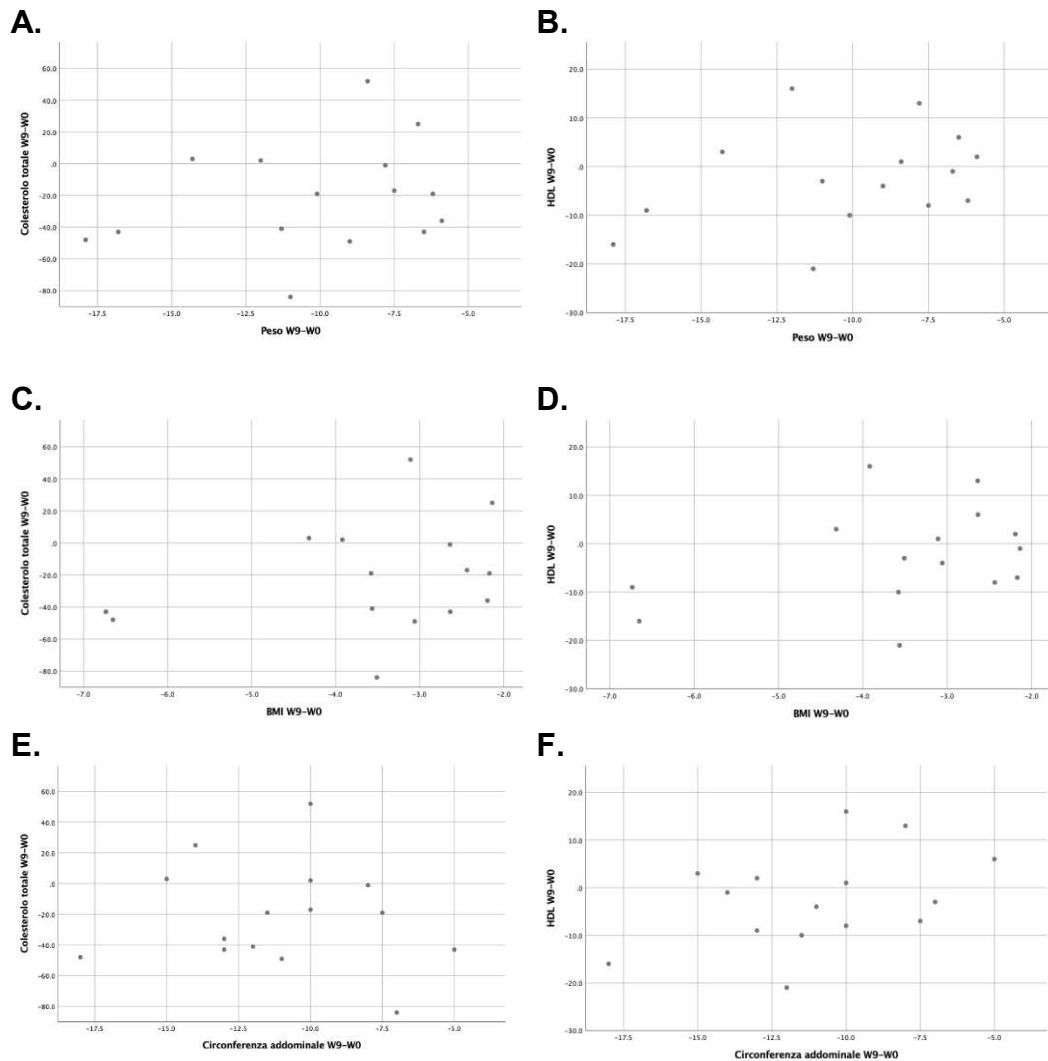


Figura XXVIII. Scatterplots che rappresentano la correlazione tra variazione delle misure nel corso dello studio. La correlazione è stata testata con il test di Spearman. **A., C., E.** Variazione di Colesterolo totale rispetto a variazione di peso ($\rho=0,2$, $p=0,474$), BMI ($\rho=0,216$, $p=0,438$) e circonferenza addominale ($\rho=-0,114$, $p=0,686$), rispettivamente. **B., D., F.** Variazione di Colesterolo HDL rispetto a variazione di peso ($\rho=0,311$, $p=0,26$), BMI ($\rho=0,246$, $p=0,376$) e circonferenza addominale ($\rho=0,346$, $p=0,206$), rispettivamente.

HDL: lipoproteine ad alta densità; BMI: indice di massa corporea

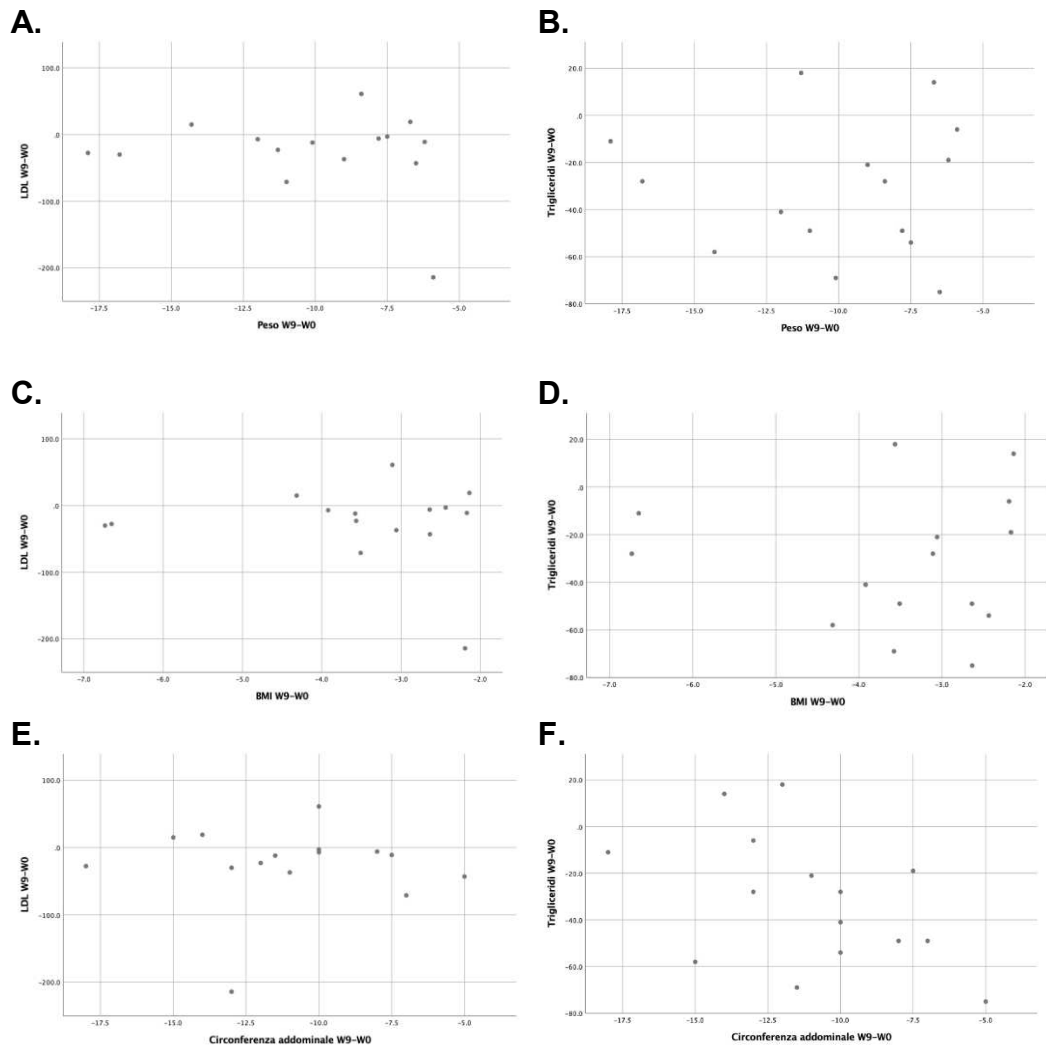


Figura XXIX. Scatterplots che rappresentano la correlazione tra variazione delle misure nel corso dello studio. La correlazione è stata testata con il test di Spearman. **A., C., E.** Variazione di Colesterolo LDL rispetto a variazione di peso ($\rho = -0,018$ $p = 0,95$), BMI ($\rho = 0,086$ $p = 0,761$) e circonferenza addominale ($\rho = -0,133$, $p = 0,637$), rispettivamente. **B., D., F.** Variazione di trigliceridi rispetto a variazione di peso ($\rho = 0,048$ $p = 0,864$), BMI ($\rho = 0,19$ $p = 0,498$) e circonferenza addominale ($\rho = -0,443$ $p = 0,098$), rispettivamente.

LDL: lipoproteine a bassa densità. BMI; indice di massa corporea

DISCUSSIONE

In questo studio della durata di 9 settimane la VLCDK si è dimostrata un trattamento ben tollerato ed efficace in pazienti affetti da PsA, sono stati inclusi nel nostro studio infatti 15 pazienti di cui la metà, maschi, con età media di 55 anni e per lo più in trattamento con farmaci biologici.

Tutti i pazienti, che partivano da un BMI di quasi 31, hanno completato lo studio riducendo il BMI di più di 3 punti, con una perdita di 9 kg di peso e 11 cm di circonferenza addominale. Non solo si sono osservati ottimi risultati nella variazione delle misure antropometriche, ma anche gli indici clinici di attività della malattia articolare e cutanea sono migliorati.

Al basale i pazienti erano tutti in LDA (Low Disease Activity) secondo DAPSA, avevano una durata di malattia di circa 8 anni e nessuno di loro fumava all'ingresso nello studio. I pazienti che avevano fumato presentavano generalmente un BMI e una circonferenza addominale maggiore mentre i pazienti con durata di malattia minore avevano un BMI maggiore; interessante notare come i pazienti con sindrome metabolica partivano con un minore peso al basale, ma non un minore BMI, probabilmente espressione di un'altezza minore per un'età più avanzata.

I pazienti in trattamento con bDMARDs avevano una PCR al basale più bassa, questo è un risultato atteso dato che questi trattamenti sono più efficaci nel controllare la malattia e lo stato infiammatorio sistemico rispetto ai soli farmaci convenzionali. Come atteso nelle popolazioni di pazienti reumatologici, i pazienti di sesso maschile avevano rispetto alle donne un'attività di malattia al basale più elevata mentre, come spesso descritto in letteratura, una VES più bassa. In particolare, i maschi riportavano meno dolore rispetto alle pazienti di sesso femminile, osservazione ben descritta soprattutto in ambito di artrite reumatoide¹⁴⁶. I pazienti che avevano una PCR al basale più alta, erano generalmnete con un maggiore titolo di studio ed erano lavorativamente attivi, fatto probabilmente da attribuire alla selezione del campione, ovvero ai pazienti disponibili a partecipare allo studio.

I pazienti che riportavano maggior dolore erano anche i pazienti con un DAPSA più elevato (anche perché un indice soggettivo dell'attività di malattia è incluso nel

DAPSA stesso). Interessante, inoltre, come i pazienti con una malattia più recente (durata di malattia inferiore) avessero un DAPSA e un indice di dolore più elevato. Infine, i pazienti con una maggiore durata della malattia cutanea avevano una psoriasi più estesa, che in termini clinicometrici si traduce con un PASI più alto.

In questo studio, un terzo dei pazienti, in più rispetto al basale, ha raggiunto infatti la remissione secondo DAPSA e si sono ridotte significativamente anche l'estensione della psoriasi e il dolore riportato dal paziente.

Non si sono osservate variazioni negli indici di infiammazione dopo introduzione della VLCKD: la PCR è rimasta invariata al termine dello studio così come il TNF α . IL-1 α IL-1 β , IL-6 e calprotectina fecale erano nei valori di norma sia al basale che al termine dello studio. Non ci sono studi confrontabili con quello condotto nel nostro centro, ma è possibile che una riduzione rilevante si possa osservare solo con periodi di studio più lunghi e soprattutto, se al basale i pazienti possano avere un'attività di malattia non ben controllata, con indici di flogosi elevati. Tutti i nostri pazienti infatti, per soddisfare i criteri di inclusione nello studio, dovevano avere una bassa attività di malattia e quindi partivano da livelli di infiammazione sistemica per lo più normali.

L'insulinemia invece si è ridotta del 30% confermando insieme alla riduzione del 10% del colesterolo, in particolare LDL, ma soprattutto dei trigliceridi, il miglioramento del profilo lipidico e metabolico in tutti i pazienti, osservazione comune e attesa nei pazienti sottoposti a dieta chetogenica¹⁴⁷. Infatti, è già stato descritto, come a seguito di dieta chetogenica si riscontrino miglioramenti di tutto l'assetto lipidico, colesterolo totale, LDL, HDL e soprattutto trigliceridi¹⁴⁸. Anche per le gGT sono stati ottenute riduzioni significative. In letteratura sono presenti studi che analizzano il beneficio della dieta chetogenica sulla perdita di peso e sulla mobilitazione del grasso epatico, rappresentando una possibile nuova frontiera di supporto anche nel paziente con steatosi epatica non alcolica¹⁴⁹.

Interessante la riduzione del numero di piastrine che può essere considerata come un indice indiretto di miglioramento dell'infiammazione. A supporto di questa osservazione, studi precedenti hanno dimostrato come una VLCKD abbia migliorato complessivamente i valori di plasminogeno-1 e di metalloproteasi, procoagulanti derivanti dalle piastrine e dai leucociti¹⁵⁰. Analogamente è possibile

spiegare la riduzione delle α -globuline, che includono anche proteine dell'inflammatione, e la relativa riduzione di i linfociti e monociti rispetto al basale. Come atteso ¹⁵¹, nei pazienti in VLCDK è aumentata la chetonuria, espressione del processo metabolico alla base di questa dieta, che causa la produzione di chetoni, prodotto della degradazione degli acidi grassi, aumentati a livello sierico eliminati per via renale.

In base al questionario del consumo alimentare si è notato che le variazioni principali sono avvenute tra i prodotti lattari o caseari, cereali e derivati, uova e frutta secca e fresca. Queste sono variazioni previste nella dieta, ma è importante sottolineare come l'aderenza alla MD non sia ridotta dopo introduzione della VLCKD nonostante il ridotto consumo di carboidrati. Questa osservazione è importante soprattutto perché la MD è l'unica dieta raccomandata nei pazienti con malattie reumatiche per la sua ricchezza in omega-3 contenuti in particolare nel pesce bianco e nella frutta secca. Inoltre un piccolo numero di pazienti ha iniziato a fare attività fisica, fattore di per sé beneficio nel migliorare il profilo metabolico e la qualità di vita.

A prescindere dal tipo di dieta e di nutrienti introdotti, in reumatologia si ipotizza che una dieta ipocalorica e il calo ponderale abbiano un ruolo indipendente nel migliorare la funzionalità articolare e la percezione dell'attività di malattia da parte del paziente. Abbiamo valutato con test di correlazione se l'entità del calo ponderale fosse associato con la riduzione dell'attività di malattia o sugli indici di flogosi. Purtroppo i test di correlazione, probabilmente per il ridotto campione e il limitato periodo temporale, non hanno mostrato alcuna associazione significativa. Abbiamo quindi indagato se erano presenti caratteristiche al basale che potessero influire sulla variazione del peso e sulla variazione degli indici clinimetrici e degli indici di flogosi. È da segnalare che i pazienti con titolo di studio superiore tendevano ad avere migliori risultati sul calo ponderale e la circonferenza addominale, probabile espressione di una migliore aderenza alla dieta. I pazienti con un DAPSA al basale più alto ottenevano una variazione maggiore del peso e del BMI come per altre caratteristiche già descritte al basale, fatto che riflette probabilmente la maggiore motivazione dei pazienti con malattia meno controllata ad aderire meglio alla VLCDK ed ottenere un risultato migliore anche sul DAPSA

oltre che nelle misure antropometriche. Analogamente, chi presentava almeno una comorbidità al basale otteneva una riduzione del BMI maggiore, probabilmente sempre espressione di una migliore motivazione nell'aderire alla VLCKD. Inoltre i pazienti con PsA e con impegno assiale avevano un minor impegno cutaneo al basale e ottenevano anche una minor riduzione dello stesso indice al termine dello studio. I pazienti con una maggiore durata dell'artrite ottenevano anche una maggiore riduzione del DAPSA che era invece inversamente proporzionale al DAPSA di partenza al basale, diversamente invece chi aveva una maggiore durata della psoriasi otteneva un peggior risultato sulla psoriasi cutanea al termine dello studio. Chi aveva un indice di dolore VAS più alto al basale, otteneva un miglioramento maggiore al termine dello studio, verosimile espressione della soddisfazione del paziente di fronte ai risultati ottenuti o espressione dell'effetto placebo dovuto alla dieta stessa. Da segnalare che i pazienti con insulinemia e PCR più alte al basale tendevano ad avere un miglioramento di entità maggiore di questi indici di flogosi al termine dello studio. Abbiamo anche valutato i test di permeabilità intestinale e anche in questi test non si sono osservate variazioni in seguito a VLCDK.

I pazienti con TNF α al basale più alto erano anche coloro che ottenevano meno risultati dal punto di vista del DAPSA e del dolore suggerendo che il livello del TNF α al basale possa essere, per lo meno nella popolazione obesa o sovrappeso affetta da PsA, un predittore negativo di risposta clinica in seguito ad una perdita di peso seppur efficace.

Infine abbiamo tentato anche di valutare i risultati clinici dividendo i pazienti in chi aveva perso più o meno di 10 kg di peso, anche in questo caso non abbiamo visto alcuna differenza significativa nonostante numericamente tutti gli indici clinici e anche gli indici di flogosi siano migliorati maggiormente in chi aveva perso più di 10 kg di peso. Iniziare a fare attività fisica almeno una volta alla settimana durante la VLCDK non ha fatto registrare dati significativi, probabilmente per il breve periodo e perché si trattava di aumenti di una sola sessione settimanale di attività. Nonostante non siano emersi risultati significativi si è osservato che i pz con BMI maggiore ottenevano migliori risultati sul calo ponderale e sia in termini di attività dell'artrite, che sugli indici di flogosi in particolare su TNF α . È probabile quindi

che pazienti con una severa obesità possano ottenere risultati particolarmente buoni dall'introduzione di una VLCKD sia sul calo ponderale che sull'attività di malattia¹⁵².

CONCLUSIONI

La VLCKD è ben tollerata ed efficace nei pazienti con PsA e consente di ottenere ottimi risultati sul calo ponderale, miglioramento del profilo lipidico e anche dell'attività di malattia articolare e cutanea, elementi da non sottovalutare in questa tipologia di malattia. Si osserva un trend di miglioramento della PsA in pazienti che ottengono un calo ponderale maggiore. Una VLCKD di 9 settimane non consente di osservare riduzioni significative degli indici di flogosi, specie se si introduce in pazienti che hanno già un discreto controllo di malattia. Tuttavia, tra gli indici di flogosi, il TNF α appare il più promettente nel rispecchiare l'entità del calo ponderale e nel predire chi beneficerà meno della VLCKD dal punto di vista del controllo della malattia psoriasica.

Bibliografia

1. Sankowski AJ, et al. Psoriatic arthritis. *Pol J Radiol.* 2013; 78(1):7-17. doi: 10.12659/PJR.883763. PMID: 23493653; PMCID: PMC3596149. arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005;64 Suppl 2:ii14–7.
2. Ritchlin CT, et al. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017; 376(10):957-970. doi: 10.1056/NEJMra1505557. Erratum in: *N Engl J Med.* 2017 ;376(21):2097. PMID: 28273019.
3. Alinaghi, F. et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *Journal of the American Academy of Dermatology,* (2019), 251-265.e19, 80
4. Henseler T, et al. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13(3):450-6. doi: 10.1016/s0190-9622(85)70188-0. PMID: 4056119.
5. Allen MH, et al. The major psoriasis susceptibility locus PSORS1 is not a risk factor for late-onset psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2005;124(1):103-6. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23511.x. PMID: 15654960.
6. Sudoł-Szopińska I, et al. Diagnostic imaging of psoriatic arthritis. Part I: etiopathogenesis, classifications and radiographic features. *J Ultrason.* 2016;16(64):65-77. doi: 10.15557/JoU.2016.0007. Epub 2016. PMID: 27104004; PMCID: PMC4834372.
7. Caso F, et al. Analysis of rheumatoid- vs psoriatic arthritis synovial fluid reveals differential macrophage (CCR2) and T helper subsets (STAT3/4 and FOXP3) activation. *Autoimmun Rev.* 2022;21(12):103207. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103207. Epub 2022. PMID: 36191778.
8. Myers A, et al. Recurrence risk for psoriasis and psoriatic arthritis within sibships. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(6):773-6. doi: 10.1093/rheumatology/keh589. Epub 2005. PMID: 15757963.
9. Chimenti MS, et al. Amplifying the concept of psoriatic arthritis: The role of autoimmunity in systemic psoriatic disease. *Autoimmun Rev.* 2019;18(6):565-575. doi: 10.1016/j.autrev.2018.11.007. Epub 2019. PMID: 30959209.
10. Brandrup F, et al. Psoriasis in an unselected series of twins. *Arch Dermatol* 1978; 114: 874–878

11. Haroon M, et al. Certain class I HLA alleles and haplotypes implicated in susceptibility play a role in determining specific features of the psoriatic arthritis phenotype. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 155–162.
12. Scher JU, et al. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat Rev Rheumatol* 2019; 15: 153–166.
13. Punzi, L. et al. Clinical, laboratory and immunogenetic aspects of post-traumatic psoriatic arthritis: a study of 25 patients. *Clin. Exp. Rheumatol.* 16, 277–281 (1998).
14. Vasey, et al. Possible involvement of group A streptococci in the pathogenesis of psoriatic arthritis. *J. Rheumatol.* 9, 719–722 (1982).
15. Pincelli C, et al. Mechanisms underlying the clinical effects of apremilast for psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2018; 17: 835–840.
16. Frischknecht L, et al. The role of epigenetics and immunological imbalance in the etiopathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2019 6;11:1759720X19886505. doi: 10.1177/1759720X19886505. PMID: 31723358; PMCID: PMC6836300.
17. Veale DJ, et al. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet* 2018; 391: 2273–2284.
18. Goldberg AD, et al. Epigenetics: a landscape takes shape. *Cell* 2007; 128: 635–638.
19. Feinberg AP, et al. Epigenetics at the crossroads of genes and the environment. *JAMA* 2015; 314: 1129–1130
20. Li H, et al. Epigenetic control of IL-23 expression in keratinocytes is important for chronic skin inflammation. *Nat Commun* 2018; 9: 1420.
21. Veale, D. J., et al. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 64, ii26–ii29 (2005).
22. Ritchlin, C. T. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 17, 406–412 (2005).
23. FitzGerald O, et al. Psoriatic arthritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):59. doi: 10.1038/s41572-021-00293-y. PMID: 34385474.
24. Coates, L. C. et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 386, 2589–2598 (2015)
25. Jadon, D. R. et al. Axial disease in psoriatic arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 76, 701–707 (2017).

26. Coates LC, et al. Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clin Med (Lond)*. 2017;17(1):65-70. doi: 10.7861/clinmedicine.17-1-65. PMID: 28148584; PMCID: PMC6297592.
27. Marsal S, et al. Clinical, radiographic and HLA associations as markers for different patterns of psoriatic arthritis. *Rheumatology* 1999; 38: 332–337
28. Helliwell P, et al. A re-evaluation of the osteoarticular manifestations of psoriasis. *British Journal of Rheumatology* 1991; 30: 339–345.
29. McGonagle D, et al. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. *Arthritis Rheum* 1999;42:1080–6.
30. Jones, S. M. et al. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br. J. Rheumatol.* 33, 834–839 (1994).
31. Gladman, D. D. et al. Progression in psoriatic arthritis: role of time varying clinical indicators. *J. Rheumatol.* 26, 2409–2413 (1999).
32. Wervers, K. et al. Influence of disease manifestations on health-related quality of life in early psoriatic arthritis. *J. Rheumatol.* 45, 1526–1531 (2018).
33. Poggenborg RP, et al. Imaging in psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015;41:593-613.
34. Poggenborg RP, et al. Recent advances in imaging in psoriatic arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2011;3:43-53.
35. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S64-85. doi: 10.1002/acr.20577. PMID: 22588772.

36. Taylor W, et al. the CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2665-73.
37. Long CC, et al. The finger-tip unit--a new practical measure. *Clin Exp Dermatol*. 1991;16(6):444-7. doi: 10.1111/j.1365-2230.1991.tb01232.x. PMID: 1806320.
38. Fredriksson T, et al. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238-44. doi: 10.1159/000250839. PMID: 357213.
39. Rich P, et al. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(2):206-12. doi: 10.1067/s0190-9622(03)00910-1. PMID: 12894066.
40. Gladman DD, et al. Observational cohort studies: lessons learnt from the University of Toronto Psoriatic Arthritis Program. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(1):25-31. doi: 10.1093/rheumatology/keq262. Epub 2010 Aug 6. PMID: 20693260.
41. Healy PJ, et al. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 15;59(5):686-91. doi: 10.1002/art.23568. PMID: 18438903.
42. Maksymowych et al. Development and validation of the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):948-53. doi: 10.1136/ard.2007.084244. Epub 2008 Jun 4. PMID: 18524792.
43. Heuft-Dorenbosch, L. et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis*. 62, 127–132 (2003).
44. PJ, et al. Performance of 3 Enthesitis Indices in Patients with Peripheral Spondyloarthritis During Treatment with Adalimumab. *J Rheumatol*. 2017 May;44(5):599-608. doi: 10.3899/jrheum.160387. Epub 2017 . PMID: 28298558. 44
45. Garrett S, et al A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2286-91. PMID: 7699630.
46. Jenkinson TR, et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol*. 1994;21(9):1694-8. PMID: 7799351.

47. Taylor WJ, et al. Could the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) be a valid measure of disease activity in patients with psoriatic arthritis? *Arthritis Rheum.* 2004;51(3):311-5. doi: 10.1002/art.20421. PMID: 15188312.
48. Leung YY, et al. Comparison of 4 functional indexes in psoriatic arthritis with axial or peripheral disease subgroups using Rasch analyses. *J Rheumatol.* 2008;35(8):1613-21. Epub 2008 Jul 1. PMID: 18597399.
49. Fries, J. F., et al. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.* 23, 137–145 (1980).
50. Scott, J. et al. C. Graphic representation of pain. *Pain* 2, 175–184 (1976).
51. E., Perrotta, et al. A. Patient’s global assessment as an outcome measure for psoriatic arthritis in clinical practice: A surrogate for measuring low disease activity? (2015).
52. Ometto F, et al. Adherence in rheumatoid arthritis patients assessed with a validated Italian version of the 5-item Compliance Questionnaire for Rheumatology. *Clin Exp Rheumatol.* 2019; 37(6):915-922. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30943146.
53. Tang K, et al Measures of work disability and productivity: Rheumatoid Arthritis Specific Work Productivity Survey (WPS-RA), Workplace Activity Limitations Scale (WALS), Work Instability Scale for Rheumatoid Arthritis (RA-WIS), Work Limitations Questionnaire (WLQ), and Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63 Suppl 11:S337-49. doi: 10.1002/acr.20633. PMID: 22588755.
54. Schoels M, et al Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010;69:1441-1447.
55. Lukas, C. et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 68, 18–24 (2009).
56. Matsui T, et al. Disease Activity Score 28 (DAS28) using C-reactive protein underestimates disease activity and overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan. *Ann Rheum Dis.* 2007 Sep;66(9):1221-6. doi: 10.1136/ard.2006.063834. Epub 2007. PMID: 17369281; PMCID: PMC1955164.

57. Coates, L. C., et al. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann. Rheum. Dis.* 69, 48–53 (2010).
58. Aletaha D, et al. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):S100-8. PMID: 16273793.
59. Menter A, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:1029–72.
60. Clegg DO, et al (1996) Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A department of veterans affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* 39:2013– 2020
61. . Kaltwasser JP, et al (2004) Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 50:1939–1950
62. . Behrens F, et al (2013) Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65:464–470
63. Märker-Hermann, E. (2013). Therapie der Psoriasisarthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 72(8), 784–790.
64. Ye W, et al. Should Methotrexate Have Any Place in the Treatment of Psoriatic Arthritis? *Rheum Dis Clin North Am.* 2019;45(3):325-339. doi: 10.1016/j.rdc.2019.04.007. Epub 2019 May 30. PMID: 31277747.
65. P. Methotrexate in psoriatic arthritis. *Bull Hosp Jt Dis* (2013). 2013;71 Suppl 1:S41-5. PMID: 24219040.
66. Thorlund K, et al. (2012) Anti-tumor necrosis factor (TNF) drugs for the treatment of psoriatic arthritis: an indirect comparison meta-analysis. *Biologics* 6:417–427
67. Van den Bosch F, et al (2010) Effectiveness of adalimumab in treating patients with active psoriatic arthritis (PsA) and predictors of good clinical responses for arthritis, skin, and nail lesions. *Ann Rheum Dis* 69:394–399
68. Iervolino S, et al (2012) Predictors of early minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis treated with tumor necrosis factor- α blockers. *J Rheumatol* 39:568–573
69. Chimenti MS, et al. An Update for the Clinician on Biologics

70. Mease PJ, et al. Comparative effectiveness of guselkumab in psoriatic arthritis: results from systematic literature review and network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(5):2109-2121. doi: 10.1093/rheumatology/keab119. PMID: 33844022; PMCID: PMC8121447.
71. Celgene. Otezla (apremilast) tablets: Japanese prescribing information. 2016. <http://www.celgene.co.jp>. Accessed 2017.
72. Keating GM. Apremilast: A Review in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Drugs*. 2017 Mar;77(4):459-472. doi: 10.1007/s40265-017-0709-1. PMID: 28213862.
73. Mease P, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1537-1550. doi: 10.1056/NEJMoa1615975. PMID: 29045212.
74. Padda IS, et al. Tofacitinib. 2023. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 34283514.
75. McInnes IB, et al. Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1227-1239. doi: 10.1056/NEJMoa2022516. PMID: 33789011.
76. Singh JA, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 ;71(1):2-29. doi: 10.1002/acr.23789. Epub 2018. PMID: 30499259; PMCID: PMC8265826.
77. Coates LC, et al. GRAPPA Treatment Recommendations domain subcommittees. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Aug;18(8):465-479. doi: 10.1038/s41584-022-00798-0. Epub 2022 Jun 27. Erratum in: *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(12):734. PMID: 35761070; PMCID: PMC9244095.
78. Gossec L, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):700-712. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159. PMID: 32434812; PMCID: PMC7286048.
79. Pedersen, M. et al. Diet and risk of rheumatoid arthritis in a prospective cohort. *J. Rheumatol*. 32, 1249–1252 (2005).
80. Rosell, M., et al. Dietary fish and fish oil and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology* 20, 896–901 (2009).

81. Hu, Y. et al. Sugar-sweetened soda consumption and risk of developing rheumatoid arthritis in women. *Am. J. Clin. Nutr.* 100, 959–967 (2014).
82. Appelboom, et al. Effect of milk product deprivation on spondyloarthropathy. *Annals of the rheumatic diseases* vol. 53 481–482 (1994).
83. Azzini, M. et al. Fatty acids and antioxidant micronutrients in psoriatic arthritis. *J. Rheumatol.* 22, 103–108 (1995).
84. Ortolan A, et al. The impact of diet on disease activity in spondyloarthritis: A systematic literature review. *Joint Bone Spine.* 2023;90(2):105476. doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105476. Epub 2022 PMID: 36404571.
85. Gwinnutt JM, et al 2021 EULAR recommendations regarding lifestyle behaviours and work participation to prevent progression of rheumatic and musculoskeletal diseases *Annals of the Rheumatic Diseases* 2023;82:48-56.
86. Tajik, N., et al. Targeting zonulin and intestinal epithelial barrier function to prevent onset of arthritis. *Nat Commun* 11, 1995 (2020).
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-15831-7>
87. Tourkochristou E, et al. The Influence of Nutritional Factors on Immunological Outcomes. *Front Immunol.* 2021;12:665968. doi: 10.3389/fimmu.2021.665968. PMID: 34135894; PMCID: PMC8201077.
88. Oliviero, F. et al. How the Mediterranean diet and some of its components modulate inflammatory pathways in arthritis. *Swiss Med. Wkly.* 145, 1–12 (2015).]
89. Dahan, et al. Dietary factors in rheumatic autoimmune diseases: a recipe for therapy?. *Nat Rev Rheumatol* 13, 348–358 (2017).
90. Li, B., Birdwell, C. & Whelan, J. Antithetic relationship of dietary arachidonic acid and eicosapentaenoic acid on eicosanoid production in vivo. *J. Lipid Res.* 35, 1869–1877 (1994).
91. Kremer, J. M. et al. Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis clinical and immunologic effects. *Arthritis Rheum. Off. J. Am. Coll. Rheumatol.* 33, 810–820 (1990).
92. Rosillo, M. Á. et al. Anti-inflammatory and joint protective effects of extra-virgin olive-oil polyphenol extract in experimental arthritis. *J. Nutr. Biochem.* 25, 1275–1281 (2014).

93. Jaudszus, A. et al. Evaluation of suppressive and pro-resolving effects of EPA and DHA in human primary monocytes and T-helper cells. *J. Lipid Res.* 54, 923–935 (2013).
94. Gwinnutt JM, et al. Effects of diet on the outcomes of rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs): systematic review and meta-analyses informing the 2021 EULAR recommendations for lifestyle improvements in people with RMDs. *RMD Open.* 2022;8(2):e002167. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002167. PMID: 35654458; PMCID: PMC9096533.
95. Macfarlane TV, et al. Relationship between diet and ankylosing spondylitis: a systematic review. *Eur J Rheumatol* 2018;5:45–52.
96. Yusuf, S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet (London, England)* 364, 937–952 (2004).
97. Nguyen Y, et al. Efficacy of Oral Vitamin Supplementation in Inflammatory Rheumatic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2020;13(1):107. doi: 10.3390/nu13010107. PMID: 33396851; PMCID: PMC7824121.
98. Zhu, S. et al. IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: mechanisms and therapeutic potential. *Clin. Sci. (Lond.)* 122, 487–511 (2012).
99. Kleinewietfeld, M. et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic Th17 cells. *Nature* 496, 518–522 (2013).
100. Wu, C. et al. Induction of pathogenic Th17 cells by inducible salt-sensing kinase SGK1. *Nature* 496, 513–517 (2013).
101. Sundström, B. et al. Interaction between dietary sodium and smoking increases the risk for rheumatoid arthritis: results from a nested case-control study. *Rheumatology (Oxford)* 54, 487–493 (2015).
102. Jiang, X. et al. High sodium chloride consumption enhances the effects of smoking but does not interact with SGK1 polymorphisms in the development of ACPA-positive status in patients with RA. *Ann. Rheum. Dis.* 75, 943–946 (2016).
103. Grant, W. (2000). The role of meat in the expression of rheumatoid arthritis. *British Journal of Nutrition*, 84(5), 589-595. doi:10.1017/S0007114500001926

104. Bonaccio, M. et al. Mediterranean diet, dietary polyphenols and low grade inflammation: results from the MOLI-SANI study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 83, 107–113 (2017).
105. Ramne, S. et al. Association between added sugar intake and mortality is nonlinear and dependent on sugar source in 2 Swedish population-based prospective cohorts. *Am. J. Clin. Nutr.* 2018, 109, 411–423.
106. Ferreira-Pêgo, C.; et al. Frequent consumption of sugar- and artificially sweetened beverages and natural and bottled fruit juices is associated with an increased risk of metabolic syndrome in a mediterranean population at high cardiovascular disease risk. *J. Nutr.* 2016, 146, 1528–1536.
107. Zhang, D; et al. High Glucose Intake Exacerbates Autoimmunity through Reactive-Oxygen-Species-Mediated TGF- β Cytokine Activation. *Immunity* 2019, 51, 671–681.e5.
108. Moling, O; et al. L. Sugar and the mosaic of autoimmunity. *Am. J. Case Rep.* 2019, 20, 1364–1368.
109. Dey M, et al. Beverages in Rheumatoid Arthritis: What to Prefer or to Avoid. *Nutrients.* 2020; 12(10):3155. <https://doi.org/10.3390/nu12103155>.
110. Jin, Z.; et al. Alcohol consumption as a preventive factor for developing rheumatoid arthritis: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann. Rheum. Dis.* 2013, 73, 1962–1967.
111. Sageloli, F.; et al. Moderate alcohol consumption is associated with increased radiological progression in women, but not in men, with early rheumatoid arthritis: Results from the ESPOIR cohort (Étude et Suivi des Polyarthrites Indifférenciées Récentes). *Scand. J. Rheumatol.* 2018, 47, 440–446.
112. Fulgenzi, A. et al. In vivo inhibition of TNF α -induced vascular permeability by resveratrol. *Transplant. Proc.* 33, 2341–2343 (2001).
113. Jenks K, et al. Probiotic therapy for the treatment of spondyloarthritis: a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2010;37:2118–25.
114. Sanchez P, et al. Efficacy of Probiotics in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2022;14(2):354. doi: 10.3390/nu14020354. PMID: 35057535; PMCID: PMC8779560.
115. Derry, S., et al. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2, CD007393 (2013).

116. McCarthy, G. M. et al. Effect of topical capsaicin in the therapy of painful osteoarthritis of the hands. *J. Rheumatol.* 19, 604–607 (1992).
117. Casanueva, B., et al. Short-term efficacy of topical capsaicin therapy in severely affected fibromyalgia patients. *Rheumatol. Int.* 33, 2665–2670 (2013).
118. Zhou, Y. et al. Capsaicin inhibits *Porphyromonas gingivalis* growth, biofilm formation, gingivomucosal inflammatory cytokine secretion, and in vitro osteoclastogenesis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 33, 211–219 (2014).
119. Lamichhane, D.; et al. Coffee and Tea Consumption in Relation to Risk of Rheumatoid Arthritis in the Women’s Health Initiative Observational Cohort. *JCR J. Clin. Rheumatol.* 2019, 25, 127–132.
120. Neshar, G.; et al. Effect of caffeine consumption on efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003, 48, 571–572.
121. Wu, D.; Wang, J.; Pae, M.; Meydani, S.N. Green tea EGCG, T cells, and T cell-mediated autoimmune diseases. *Mol. Asp. Med.* 2012, 33, 107–118
122. Marotte, H.; Ruth, J.H.; Campbell, P.L.; Koch, A.E.; Ahmed, S. Green tea extract inhibits chemokine production, but up-regulates chemokine receptor expression, in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts and rat adjuvant-induced arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 49, 467–479.
123. Nelson, et al. The essential medicinal chemistry of curcumin. *J. Med. Chem.* 60, 1620–1637 (2017).
124. Chandran, et al. A randomized, pilot study to assess the efficacy and safety of curcumin in patients with active rheumatoid arthritis. *Phyther. Res.* 26, 1719–1725 (2012).
125. Dyer J, et al. Effect of a Mediterranean type diet on inflammatory and cartilage degradation biomarkers in patients with osteoarthritis. *J Nutr Health Aging* 2017; 21:562–6.
126. Fraenkel L. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021; 73(7):924-939. doi: 10.1002/acr.24596. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34101387.
127. Aletaha D. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA.* 2018; 320(13):1360–1372. doi:10.1001/jama.2018.13103.
128. Gioia C. Dietary Habits and Nutrition in Rheumatoid Arthritis: Can Diet Influence Disease Development and Clinical Manifestations? *Nutrients*.

- 2020; 12(5):1456. doi: 10.3390/nu12051456. PMID: 32443535; PMCID: PMC7284442.
129. Wilder RM (1921) The effects of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Proc* 2:307–308.
 130. Nagy R (1974) Dr. Atkins' diet revolution: a review. *Va Med Mon* 101(5):383–385.
 131. Blackburn GL, Flatt JP, Clowes GH, O'Donnell TF, Hensle TE (1973) Protein sparing therapy during periods of starvation with sepsis of trauma. *Ann Surg* 177(5):588–594.
 132. Bistrian BR, Blackburn GL, Flatt JP, Sizer J, Scrimshaw NS, Sherman M (1976) Nitrogen metabolism and insulin requirements in obese diabetic adults on a protein-sparing modified fast. *Diabetes* 25(6):494–504.
 133. Bistrian BR (1978) Clinical use of a protein-sparing modified fast. *JAMA* 240(21):2299–2302.
 134. Palgi A, Read JL, Greenberg I, Hoefler MA, Bistrian BR, Blackburn GL (1985) Multidisciplinary treatment of obesity with a protein-sparing modified fast: results in 668 outpatients. *Am J Public Health* 75(10):1190–1194.
 135. Walters JK, Hoogwerf BJ, Reddy SS (1997) The protein-sparing modified fast for obesity-related medical problems. *Cleve Clin J Med* 64(5):242–244.
 136. Pezzana A, Amerio ML, Fatati G, Caregaro Negrin L, Muratori F, Rovera GM et al (2014) La dieta chetogenica—fondazione ADI: position Paper. *ADI* 6:38–43.
 137. Italian Standards for Treatment of Obesity, released by the Italian Society for the Study of Obesity (SIO) and the Italian Association of Dietetics and Clinical Nutrition (ADI) (2016–2017).
 138. Masino, Susan A; Ruskin, David N (2013) Ketogenic diets and pain. *J Child Neurol* 28:993-1001.
 139. Ruskin, David N; Suter, Tracey A C S; Ross, Jessica L et al. (2013) Ketogenic diets and thermal pain: dissociation of hypoalgesia, elevated ketones, and lowered glucose in rats. *J Pain* 14:467-74.
 140. Masino, S A; Kawamura Jr, M; Ruskin, D N et al. (2012) Purines and neuronal excitability: links to the ketogenic diet. *Epilepsy Res* 100:229-38.
 141. Caprio, M. et al Very-low-calorie ketogenic diet (VLCKD) in the management of metabolic diseases: systematic review and consensus statement from the Italian Society of Endocrinology (SIE). *Journal of Endocrinological Investigation*, (), -. doi:10.1007/s40618-019-01061-2

142. Neha Singh, et al. Waist circumference and waist-to-hip ratio as indicators of abdominal obesity. Research Article. International Journal of Life Science Research Archive. 2022. doi: 10.53771.
143. Ni FF, et al. The effects of ketogenic diet on the Th17/Treg cells imbalance in patients with intractable childhood epilepsy. *Seizure*. 2016; 38:17-22. doi: 10.1016/j.seizure.2016.03.006. Epub 2016. PMID: 27061881.
144. Ciaffi J. Et al. The Effect of Ketogenic Diet on Inflammatory Arthritis and Cardiovascular Health in Rheumatic Conditions: A Mini Review. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8:792846. doi: 10.3389/fmed.2021.792846. PMID: 34970568; PMCID: PMC8712653.
145. Youm YH, et al. The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med*. 2015; 21(3):263-9. doi: 10.1038/nm.3804. Epub 2015 . PMID: 25686106; PMCID: PMC4352123.
146. Ministrini S, et al. Lysosomal Acid Lipase as a Molecular Target of the Very Low Carbohydrate Ketogenic Diet in Morbidly Obese Patients: The Potential Effects on Liver Steatosis and Cardiovascular Risk Factors. *J Clin Med*. 2019;8(5):621. doi: 10.3390/jcm8050621. PMID: 31067824; PMCID: PMC6571559.
147. Ometto F, et al. Are women with rheumatoid arthritis treated with biologicals adherent to treatment? *Ital J Gender-Specific Med* 2020;6(2):53-63. doi 10.1723/3351.33221
148. Yuan X, et al. Effect of the ketogenic diet on glycemic control, insulin resistance, and lipid metabolism in patients with T2DM: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Diabetes*. 2020;10(1):38. doi: 10.1038/s41387-020-00142-z. PMID: 33257645; PMCID: PMC7705738.
149. Cunha GM, et al. Efficacy of a 2-Month Very Low-Calorie Ketogenic Diet (VLCKD) Compared to a Standard Low-Calorie Diet in Reducing Visceral and Liver Fat Accumulation in Patients With Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:607. doi: 10.3389/fendo.2020.00607. PMID: 33042004; PMCID: PMC7521128.
150. Morel O, et al. Short-term very low-calorie diet in obese females improves the haemostatic balance through the reduction of leptin levels, PAI-1 concentrations and a diminished release of platelet and leukocyte-derived microparticles. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(12):1479-86. doi: 10.1038/ijo.2011.19. Epub 2011 Mar 8. PMID: 21386797.

151. Rieger J, et al. ERGO: a pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *Int J Oncol.* 2014 Jun;44(6):1843-52. doi: 10.3892/ijo.2014.2382. Epub 2014. Erratum in: *Int J Oncol.* 2014;45(6):2605. PMID: 24728273; PMCID: PMC4063533.
152. Ministrini S, et al. Lysosomal Acid Lipase as a Molecular Target of the Very Low Carbohydrate Ketogenic Diet in Morbidly Obese Patients: The Potential Effects on Liver Steatosis and Cardiovascular Risk Factors. *J Clin Med.* 2019;8(5):621. doi: 10.3390/jcm8050621. PMID: 31067824; PMCID: PMC6571559.