UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Scuola di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea Magistrale a Ciclo Unico in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina

U.O.C. Reumatologia

Direttore: Prof. Andrea Doria

Tesi di Laurea

ABITUDINI ALIMENTARI E LIVELLO DI ATTIVITÀ FISICA: UNO STUDIO TRASVERSALE DI CORRELAZIONE CON LA SEVERITÀ DEI SINTOMI DI FIBROMIALGIA

Relatore: Prof. Paolo Sfriso

Correlatrice: Prof.ssa Francesca Oliviero

Laureanda: Stefania Visentin

Anno Accademico: 2024/2025

INDICE

SOMMARIO……. 1

ABSTRACT…….……. 3

1. INTRODUZIONE…….. 5

1.1. Storia……. 7

1.2. Epidemiologia…… 11

1.3. Fisiopatologia…… 12

1.3.1. Sensibilizzazione periferica…….…… 12

1.3.2. Sensibilizzazione centrale……... 14

1.3.3. Dolore nociplastico cronico…… 17

1.3.4. Neuroinfiammazione……... 17

1.3.5. Autoimmunità……. 19

1.3.6. Sistema nervoso autonomo…….. 19

1.3.7. Stress ossidativo…….. 20

1.3.8. Sistema endocrino……... 21

1.3.9. Fattori psicologici…… 22

1.3.10. Disturbi del sonno…… 23

1.3.11. Microbiota intestinale…….…….…… 25

1.3.12. Infezioni e vaccini…… 26

1.3.13. Fattori genetici……. 27

1.4. Clinica…… 29

1.5. Diagnosi……. 33

1.5.1. Criteri ACR 1990……. 33

1.5.2. Criteri ACR 2010/2011…… 34

1.5.3. Criteri ACR 2016……. 35

1.5.4. Criteri pediatrici……... 37

1.5.5. Biomarker diagnostici……. 37

1.6. Terapia……... 39

1.6.1. Trattamento farmacologico…….. 39

1.6.2. Educazione del paziente…….. 40

1.6.3. Trattamento psichiatrico/psicologico…….. 40

1.6.4. Riabilitazione ed esercizio fisico……. 40

1.6.5. Alimentazione e supporto nutrizionale…… 41

1.7. Alimentazione e fibromialgia……. 42
1.7.1. Dieta mediterranea……... 42
1.7.2. Consumo di cibi ultra-processati e classificazione NOVA... 45
1.7.3. Diete plant-based……. 49
1.7.4. Dieta low-FODMAP……... 50
1.7.5. Apporto nutrizionale e integratori alimentari…….. 50
1.7.6. Dieta gluten-free…….. 53
2. MATERIALI E METODI…….. 55
2.1. Disegno dello studio…….. 55
2.1.1. Obiettivo dello studio…….. 55
2.1.2. Raccolta dati…… 55
2.1.3. Selezione del campione……... 55
2.2. Questionari……. 57
2.2.1. Dati demografici e clinici……. 57
2.2.2. Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS)…… 58
2.2.3. NOVA Food Frequency Questionnaire (NOVA FFQ)…….. 59
2.2.4. International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) – short version……... 60
2.2.5. Fibromyalgia Severity Score (FSS)……. 62
2.2.6. Fibromyalgia Impact Questionnaire – Revised (FIQR)….. 62
2.2.7. General Health (GH)…… 63
2.2.8. Depression Anxiety Stress Scales - 21 items (DASS-21)…. 64
2.2.9. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)…… 65
2.3. Analisi statistica……. 67
3. RISULTATI……. 69
3.1. Dati demografici e clinici…….. 70
3.2. Statistica descrittiva delle abitudini alimentari e di attività fisica... 74
3.3. Severità dei sintomi…… 78
3.3.1. Impatto complessivo della fibromialgia (score FIQR e FSS)…… 78
3.3.2. Stato di salute generale (score GH)……. 79
3.3.3. Sintomi psicologici (score DASS-21)……. 80
3.3.4. Qualità del sonno (score PSQI)……... 80

3.4. Correlazione tra livello di aderenza alla dieta mediterranea e severità di malattia……. 82
3.5. Correlazione tra percentuale di consumo giornaliero di cibi ultra-processati e severità di malattia…….. 85
3.6. Correlazione tra livello di attività fisica settimanale e severità di malattia…….. 88
4. DISCUSSIONE……... 91
4.1. Abitudini alimentari e principali sintomi della sindrome fibromialgica…….. 93
4.1.1. Confronto dei risultati con le evidenze note sulla aderenza alla dieta mediterranea…… 93
4.1.2. Confronto dei risultati con le evidenze note sul consumo di cibi ultra-processati……. 96
4.1.3. Considerazioni sugli esiti dello studio e confronto con i risultati attesi……... 99
4.2. Attività fisica e principali sintomi di fibromialgia…….. 101
4.3. Vantaggi e limiti dello studio…….. 103
5. CONCLUSIONI……. 105
BIBLIOGRAFIA…….. 107
ALLEGATI…… 119
ALLEGATO A. Questionario Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS)...……. 119
ALLEGATO B. Elenco degli alimenti del Food Frequency Questionnaire (FFQ)……..……. 121
ALLEGATO C. International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) – short version…… 125
ALLEGATO D. Fibromyalgia Impact Questionnaire - Revised (FIQR)……. 129
ALLEGATO E. Depression Anxiety Stress Scale-21 (DASS–21)... 133
ALLEGATO F. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)…… 135

SOMMARIO

Introduzione: la fibromialgia è una sindrome caratterizzata da dolore cronico diffuso, spesso accompagnato da altri sintomi come astenia, disturbi del sonno, disturbi intestinali, ansia e depressione. Attualmente non è disponibile una terapia risolutiva per la malattia e il trattamento si basa su un approccio multidisciplinare, che prevede una combinazione di terapie farmacologiche, fisiche e psicologiche, ma anche un cambiamento dello stile di vita, in particolare la correzione delle abitudini alimentari, lo svolgimento di esercizio fisico e l'attenzione alla qualità del sonno. Lo scopo del presente studio è indagare il livello di attività fisica e le abitudini alimentari di un gruppo di soggetti fibromialgici, con un focus specifico sul livello di aderenza alla dieta mediterranea e sul consumo di cibi ultra-processati, come definiti dalla classificazione NOVA degli alimenti, e valutare l'associazione di tali parametri con la severità dei sintomi di fibromialgia.

Materiali e metodi: i dati sono stati raccolti attraverso un questionario anonimo online inviato agli iscritti all'associazione Comitato Fibromialgici Uniti – Italia residenti in Veneto. I criteri di inclusione allo studio sono l'acquisizione del consenso informato, la maggiore età e la diagnosi di fibromialgia secondo criteri ACR 2016. Il questionario è composto da un insieme di questionari validati in Italia: Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS) per l'aderenza alla dieta mediterranea; questionario di frequenza alimentare basato sul NOVA Food Frequency Questionnaire per misurare il consumo giornaliero percentuale di cibi ultra-processati (UPF-ratio) e International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) per il livello di attività fisica, Fibromyalgia Severity Score (FSS) e Fibromyalgia Impact Questionnaire – Revised (FIQR) per la severità e l'impatto complessivo della fibromialgia; scala General Health (GH) per la percezione dello stato di salute generale; Depression Anxiety Stress Scale – 21 items (DASS-21) per i sintomi psicologici e Pittsburgh Sleep Quality Questionnaire (PSQI) per la qualità del sonno. L'associazione tra ciascuna delle tre variabili indipendenti e ogni variabile dipendente è stata valutata tramite correlazione di Spearman e successivamente tramite regressione ordinale multivariata, tenendo conto dei possibili confondenti.

Risultati: sono state raccolte 548 risposte valide per l'analisi di associazione con lo score MEDAS, 125 per il FFQ e 482 per l'IPAQ. La correlazione di Spearman è

risultata non significativa per la correlazione tra score MEDAS e UPF-ratio con tutte le variabili considerate, ad eccezione della correlazione UPF-ratio-FSS. Al contrario, il coefficiente di Spearman ha dimostrato una associazione significativa (p-value $\leq 0,05$) tra livelli di attività fisica più alti e una minore severità di malattia, ad eccezione della correlazione con la qualità del sonno (non significativa). La regressione ordinale multivariata ha però dato risultati non significativi per tutte le coppie di variabili.

Discussione: gli esiti dello studio non rispecchiano del tutto i risultati attesi. Le evidenze note in letteratura sugli effetti benefici della dieta mediterranea e di un basso consumo di UPF sui sintomi di fibromialgia sono poco numerose e contrastanti, con alcuni studi che riportano risultati promettenti e altri che sono invece in linea con i nostri. Considerando i limiti dell'IPAQ, i risultati ottenuti sull'associazione attività fisica-severità di malattia sono complessivamente più soddisfacenti e in linea con le evidenze note.

Conclusioni: per poter definire un modello alimentare efficace da accostare al trattamento della sindrome, sono necessari ulteriori studi, soprattutto di tipo interventistico. L'esercizio fisico si conferma un valido approccio alla gestione della malattia, ma i suoi effetti sono lievi-moderati e rimane fondamentale un trattamento multidisciplinare.

ABSTRACT

Introduction: Fibromyalgia is a syndrome characterized by chronic widespread pain, often accompanied by other symptoms such as asthenia, sleep disturbances, intestinal disorders, anxiety and depression. Currently, there is no curative therapy for the disease and treatment is based on a multidisciplinary approach, which includes a combination of pharmacological, physical and psychological therapies, but also a change in lifestyle, in particular the correction of eating habits, physical exercise and attention to sleep quality. The aim of this study is to investigate the level of physical activity and eating habits of a group of fibromyalgia subjects, with a specific focus on the level of adherence to the Mediterranean diet and the consumption of ultra-processed foods, as defined by the NOVA classification of foods, and to evaluate the association of these parameters with the severity of fibromyalgia symptoms.

Materials and methods: data were collected through an anonymous online questionnaire sent to members of the Comitato Fibromialgici Uniti – Italia association residing in Veneto. The inclusion criteria for the study are the acquisition of informed consent, age over 18 and having a diagnosis of fibromyalgia according to ACR 2016 criteria. The questionnaire is composed of a set of questionnaires validated in Italy: Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS) for adherence to the Mediterranean diet; food frequency questionnaire based on the NOVA Food Frequency Questionnaire to measure the percentage daily consumption of ultra-processed foods (UPF-ratio) and International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) for the level of physical activity, Fibromyalgia Severity Score (FSS) and Fibromyalgia Impact Questionnaire – Revised (FIQR) for the severity and overall impact of fibromyalgia; General Health (GH) scale for the perception of general health status; Depression Anxiety Stress Scale – 21 items (DASS-21) for psychological symptoms and Pittsburgh Sleep Quality Questionnaire (PSQI) for sleep quality. The association between each of the three independent variables and each dependent variable was assessed by Spearman correlation and subsequently by multivariate ordinal regression, taking into account possible confounders.

Results: 548 valid responses were collected for the association analysis with the MEDAS score, 125 for the FFQ and 482 for the IPAQ. Spearman correlation was not significant for the correlation between MEDAS score and UPF-ratio with all the variables considered, except for the UPF-ratio-FSS correlation. On the contrary, the Spearman coefficient showed a significant association (p-value ≤ 0.05) between higher levels of physical activity and a lower severity of disease, except for the correlation with sleep quality (not significant). However, multivariate ordinal regression gave non-significant results for all pairs of variables.

Discussion: The results of the study do not fully reflect the expected results. The evidence known in the literature on the beneficial effects of the Mediterranean diet and low UPF consumption on fibromyalgia symptoms is limited and conflicting, with some studies reporting promising results and others that are in line with ours. Considering the limitations of the IPAQ, the results obtained on the association between physical activity and disease severity are overall more satisfactory and in line with the known evidence.

Conclusions: In order to define an effective dietary model to be combined with the treatment of the syndrome, further studies are needed, especially interventional ones. Physical exercise is confirmed as a valid approach to the management of the disease, but its effects are mild-moderate and a multidisciplinary treatment remains essential.

1. INTRODUZIONE

La fibromialgia è una sindrome funzionale caratterizzata da dolore cronico diffuso, prevalentemente muscoloscheletrico, che può essere associato o meno a rigidità muscolare o articolare, spesso accompagnato da altri sintomi come astenia, disturbi del sonno, disturbi intestinali, ansia e depressione [1].
La fibromialgia è stata riconosciuta come una malattia solo di recente, nel 1992, quando venne ufficialmente inclusa nella decima revisione della Classificazione Statistica Internazionale delle Malattie e dei Problemi Sanitari Correlati (ICD-10). Nonostante l'alta prevalenza, che si stima essere di circa il 2-3% della popolazione mondiale, essa rimane comunque ancora oggi una patologia poco chiara sotto vari aspetti. Le manifestazioni cliniche molto variabili sia da un punto di vista inter-individuale che intra-individuale, con sintomi che cambiano nel corso della malattia. La diagnosi si basa sui criteri dell'American College of Rheumatology (ACR) del 2016, che sono esclusivamente clinici, dal momento che attualmente non sono ancora stati identificati dei marcatori diagnostici per la sindrome. L'eziopatogenesi è multifattoriale, ma un ruolo importante sembra essere quello del processo di sensibilizzazione centrale, con un'alterazione della processazione del dolore a livello del sistema nervoso centrale e un disequilibrio tra le vie nervose ascendenti nocicettive e discendenti inibitorie del dolore. Questi processi sono accompagnati da altri numerosi fattori concorrenti alla fisiopatologia della malattia e/o peggiorativi, tra cui alterazioni del sistema nervoso periferico, del sistema autonomo, della risposta allo stress da parte del sistema ipotalamo-ipofisi-surrene, a cui si aggiunge una componente psicologica importante. Dal momento che non si conoscono con precisione i meccanismi alla base della malattia, non è ancora stata individuata una terapia specifica e risolutiva per la sindrome fibromialgica e attualmente il trattamento prevede un approccio multi-disciplinare, volto a migliorare i numerosi e variabili sintomi della patologia e il loro impatto sulla qualità di vita dei pazienti affetti. Il trattamento farmacologico, che prevede principalmente l'utilizzo di farmaci antidepressivi, anticonvulsivanti e miorilassanti, va accompagnato da un supporto psichiatrico/psicoterapico e da un programma personalizzato di esercizio fisico. Anche la modifica dell'alimentazione va considerata nell'insieme dei possibili interventi da attuare. Spesso i pazienti

fibromialgici cercano di trarre beneficio da diete specifiche e dall'assunzione di diversi integratori alimentari, e talvolta si rivolgono al medico proprio per chiedere se seguendo un determinato modello alimentare la loro condizione può migliorare. Allo stato attuale però, viste le evidenze controverse sull'argomento, non esiste un regime alimentare raccomandato nei soggetti fibromialgici. Sono stati svolti alcuni studi su diversi tipi di diete, che riportano però risultati contrastanti e necessitano di ulteriori verifiche. Sembrano essere promettenti, in termini di riduzione della severità di malattia, i risultati ottenuti sull'aderenza alla dieta mediterranea, alle diete plant-based, alla dieta low-FODMAP e alle diete di eliminazione di additivi. Questi modelli alimentari, anche se non sono incentrati specificamente sulla riduzione del consumo di cibi ultra-processati (UPF), prevedono comunque un maggior utilizzo di alimenti poco trasformati e hanno quindi delle caratteristiche compatibili con i principi della classificazione NOVA degli alimenti, che promuove la riduzione del consumo degli UPF (gruppo 4).

Il focus del presente studio trasversale è proprio il ruolo dell'alimentazione sui sintomi dalla sindrome. In particolare, l'obiettivo primario è valutare, tramite un questionario rivolto ad un gruppo di pazienti fibromialgici, un'eventuale correlazione tra l'aderenza a due tipi di diete con caratteristiche opposte, che sono la dieta mediterranea ed una dieta ad alto consumo di cibi ultra-processati, e la severità dei sintomi di fibromialgia. Il risultato atteso è una maggiore gravità della sintomatologia nei soggetti con scarsa aderenza alla dieta mediterranea e che fanno abitualmente ampio utilizzo di cibi ultra-processati. Inoltre, nell'obiettivo dello studio rientra anche la valutazione della associazione tra livello di attività fisica, misurato tramite un apposito questionario, e la severità di malattia, con l'aspettativa di rilevare un maggiore impatto dei sintomi nei pazienti meno attivi fisicamente.

1.1. STORIA

La storia della fibromialgia è un percorso complesso, caratterizzato da una continua evoluzione della definizione di questa sindrome dolorosa cronica. Si possono individuare tre fasi principali: il reumatismo muscolare, la fibrosite e la fibromialgia come è intesa ancora oggi.

Descrizioni di dolori muscoloscheletrici possono essere ritrovate già nella letteratura europea del XVI secolo. Dal XVIII secolo i medici iniziarono a distinguere i reumatismi articolari con caratteristiche deformanti dai disordini muscoloscheletrici dolorosi ma non deformanti, che venivano chiamati "reumatismi muscolari". Nel corso del XIX secolo sono state descritte varie forme di reumatismo muscolare con nomenclature diverse. Un concetto importante fu introdotto nel 1824 da William Balfour, un chirurgo di Edimburgo, che parlò per la prima volta di "tender points" per descrivere dei noduli dolorosi, causati a suo parere da un'infiammazione del tessuto connettivo muscolare. Negli anni successivi i medici ipotizzarono diverse origini dei tender points. Il medico francese F. L. I. Valleix osservò che essi erano associati al decorso dei nervi e propose che il reumatismo muscolare fosse una forma di neuralgia. Nel 1858, il britannico T. Inman spiegò i noduli come un ipertono o uno spasmo del muscolo. Nel 1903 il medico tedesco A. Cornelius propose che i tender points fossero dovuti a un'iperattività delle terminazioni nervose, chiamandoli "nerve points". Ne attribuì la causa a fattori esterni, ad esempio climatici, emotivi e all'esercizio fisico. R. Froriep ipotizzò che ci fosse un processo proliferativo essudativo del muscolo stesso, utilizzando il termine "callo muscolare". Il patologo tedesco Rudolph Virchow attribuiva l'origine di questi calli all'edema dovuto all'atonia vascolare locale e alla dilazione dei vasi sanguigni, con conseguenti alterazioni nutritive del tessuto e atrofia delle fibre muscolari e sostituzione delle stesse con tessuto connettivo proliferativo. A fine Ottocento e nei primi anni del Novecento, G. Graham e altri medici europei ipotizzarono che il reumatismo muscolare fosse dovuto ad un aumento della viscosità citoplasmatica delle cellule muscolari a livello dei trigger points. Le cellule avrebbero assunto la consistenza di un gel, per questo ci si riferiva alla condizione con i termini "miogelosi" o "indurimento muscolare".

Nel 1904 il neurologo britannico Sir William Gowers, constatando che la maggior parte delle ipotesi eziologiche del reumatismo muscolare fino ad allora formulate si basava sull'infiammazione delle fibre muscolari, introdusse il termine "fibrosite". Nello stesso periodo Ralph Stockman, analizzando biopsie di noduli mialgici, descrisse una serie di alterazioni di origine infiammatoria, fornendo una base patologica alla teoria di Gowers e rafforzando il concetto di fibrosite, che prese piede e continuò a venire usato per oltre settanta anni. In seguito però, i suoi ritrovamenti non furono mai confermati e le successive analisi dei campioni prelevati non videro anomalie.

Durante e dopo la Seconda Guerra Mondiale, l'alta incidenza di fibrosite e di altre sindromi dolorose simili nei soldati attirò l'attenzione. Vista l'assenza di infiammazione e la frequente associazione con depressione e stress, si iniziò a parlare di "reumatismo psicogeno", ponendo l'attenzione sull'aspetto psicologico della condizione.

Nel 1949, Graham contribuì con un capitolo sulla fibrosite nel noto libro di reumatologia *Arthritis and Allied Conditions*, descrivendola come un insieme di condizioni dolorose acute, subacute e croniche che coinvolgono muscoli, tessuti sottocutanei, legamenti, tendini o fasce, indipendenti da una patologia anatomica macroscopica, con punti dolenti locali e dolore riferito. Indicò come possibile eziologia fattori infettivi, traumatici/occupazionali, meteorologici e disturbi psicologici. Tra i sintomi non muscoloscheletrici, descrisse affaticamento fisico, disagio psicologico e mal di testa, ma non la mancanza di sonno.

Nella seconda metà del XX secolo, venne introdotta l'importante distinzione tra fibrosite regionale, chiamata sindrome dolorosa miofasciale, e fibrosite generalizzata, chiamata sindrome fibromialgica (FMS).

La paternità del termine "fibromialgia" è attribuita al reumatologo Philip Kahler Hench nel 1976. Infatti gli studi recenti non riscontravano prove oggettive di infiammazione nei tessuti dei pazienti affetti. Il suffisso "-ite" del termine "fibrosite", fino ad allora utilizzato, era quindi inappropriato. "Fibromialgia" deriva dal latino "fibro" (tessuto fibroso) e dal greco "myo" (muscolo) e "algia" (dolore), rispecchiando in modo più accurato le strutture coinvolte e la sintomatologia prevalente.

Negli anni Settanta, Hugh Smythe pose le basi della concezione moderna di fibromialgia. Egli la inquadrò come una condizione dolorosa generalizzata, accompagnata da altri sintomi, come affaticamento, sonno non ristoratore, rigidità mattutina e stress emotivo. Specificò inoltre le sedi dei punti dolenti e fornì i primi criteri classificativi, che non erano però ancora sostenuti da studi sperimentali. Per la prima volta, venne sottolineato il ruolo del sonno e, grazie agli studi di Harvey Moldofsky, vennero individuate delle alterazioni dell'elettroencefalogramma durante il sonno.

Nel 1981 il medico Muhammad Yunus pubblicò il primo studio controllato sulle caratteristiche cliniche di questa patologia. Lo studio, che includeva 50 pazienti con fibromialgia e 50 controlli sani abbinati per sesso ed età, confermò che i sintomi precedentemente descritti di dolore, affaticamento e sonno disturbato erano significativamente più comuni e il numero di punti dolenti significativamente maggiore nei pazienti fibromialgici. Inoltre, in questi pazienti risultarono significativamente più comuni anche sintomi non ancora descritti, come sensazione di gonfiore dei tessuti, parestesie, sindrome dell'intestino irritabile, cefalea da tensione ed emicrania. La documentazione di sintomi multipli elevò la fibromialgia a livello di sindrome [2]. Questo studio fornì anche i primi criteri classificativi di FMS basati su dati sperimentali, che furono utilizzati nella pratica clinica fino al 1990, quando vennero pubblicati da Wolfe et al. i primi criteri di classificazione ACR (American College of Rheumatology). Questi prevedevano la presenza di dolore diffuso da almeno tre mesi e dolorabilità alla pressione di almeno 11 tender points sui 18 individuati [3].

L'anno successivo, Burckhardt et al. svilupparono il Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), uno strumento per la valutazione delle funzioni fisiche e psicologiche dei pazienti fibromialgici [4]. Questo questionario è stato validato in numerose lingue ed ampiamente utilizzato nella ricerca e nella pratica clinica, fino al 2009, quando venne pubblicata la sua versione aggiornata, il Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR), attualmente ancora in uso [5].

Nel 1992, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) incluse ufficialmente la fibromialgia nella decima revisione della Classificazione Statistica Internazionale delle Malattie e dei Problemi Sanitari Correlati (ICD-10), riconoscendola come una

vera e propria entità nosologica e classificandola tra le malattie reumatiche non articolari.

Negli ultimi anni del Novecento, sulla base di precedenti osservazioni di sovrapposizione tra condizioni mediche funzionali e psichiatriche, Yunus propose di includere la fibromialgia e altre sindromi con alcuni sintomi sovrapponibili (ad esempio la sindrome del colon irritabile, la chronic fatigue syndrome, alcune forme di cefalea, la dismenorrea primaria, la restless legs syndrome) nell'ambito delle "central sensitivity syndromes", correlandole con un meccanismo fisiopatologico oggi ampiamente riconosciuto, definito appunto "sensibilizzazione centrale". Esso è interpretabile come un'ipersensibilità a vari stimoli nocivi, come la pressione o il calore, oppure non nocivi, ad esempio il tatto, per una marcata ipereccitabilità dei neuroni del sistema nervoso centrale, tale da indurre un'iperalgesia oppure un'allodinia, con abnorme espansione del campo percettivo [6].

Nel 2010 Wolfe et al. dell'American College of Rheumatology rividero e aggiornarono i criteri classificativi della fibromialgia, che furono perfezionati e validati dagli stessi autori nel 2016 [7], [8]. Furono introdotti due punteggi numerici per valutare le caratteristiche principali della fibromialgia: il Widespread Pain Index (WPI), per la presenza di dolore diffuso, e il Symptom Severity Scale score (SSS), per la gravità dei sintomi. Il numero di tender points venne invece eliminato dai criteri necessari.

Oggi, all'interno dell'ICD-11, la fibromialgia viene classificata con il codice "MG30.01: Dolore cronico diffuso", definito come un dolore diffuso in almeno 4 delle 5 regioni corporee ed associato a significativo disagio emotivo (ansia, rabbia/frustrazione o umore depresso) o disabilità funzionale (interferenza nelle attività della vita quotidiana e ridotta partecipazione ai ruoli sociali). Il dolore cronico diffuso è multifattoriale: fattori biologici, psicologici e sociali contribuiscono alla sindrome dolorosa. La diagnosi è appropriata quando il dolore non è direttamente attribuibile a un processo nocicettivo in queste regioni e sono presenti caratteristiche compatibili con il dolore nociplastico e fattori psicologici e sociali identificati. [9]

1.2. EPIDEMIOLOGIA

La fibromialgia è una sindrome altamente diffusa nella popolazione generale ed è considerata la terza patologia muscoloscheletrica più comune, dopo la lombalgia e l'osteoartrite. La sua prevalenza varia a seconda dei criteri diagnostici/classificativi utilizzati. Si stima una prevalenza mondiale del 2-3% [1].

Gli studi concordano sul fatto che sia più comune nelle donne che negli uomini, ma riportano un rapporto tra i due sessi variabile: a livello globale è di circa 3:1 secondo Jurado-Priego et al. nella review del 2024 [1]; minore di 2:1 secondo lo studio su cinque Paesi europei di Branco et al. del 2010 [10]; circa 7:1 nella popolazione americana [11]; un rapporto ancora più alto nelle popolazioni adulti spagnole e brasiliane, dove la prevalenza della FM è stata stimata rispettivamente al 4,2 e al 3,9% nelle donne, rispetto allo 0,2 e allo 0,1% negli uomini [12], [13].

La fascia di età in cui si manifesta tipicamente è compresa tra i 30 e i 35 anni, sebbene la sua massima prevalenza sia tra i 50 e i 60 anni [1]. Si tratta quindi di persone nel pieno della loro vita lavorativa, che viene fortemente compromessa dal dolore e dalla stanchezza tipici della malattia. In età pediatrica si parla di Juvenile Primary Fibromyalgia Syndrome (JPFS) e si stima una prevalenza che varia dall'1,2 al 6,2%. Bisogna tenere conto però che non esistono dei criteri classificativi validati per l'età pediatrica e gli unici criteri proposti appositamente per questa popolazione sono quelli del 1985 di Yunus e Masi. Anche in questo caso la malattia è più comune nel sesso femminile [14].

Per quanto riguarda la situazione in Italia, si stima una prevalenza della fibromialgia tra il 2 e il 4% della popolazione [15], [10]. Secondo la Società Italiana di Reumatologia (SIR), in Italia ne sono affette circa 2 milioni di persone [16]. In Veneto si stimano quindi almeno 90 - 100 mila malati.

1.3. FISIOPATOLOGIA

La fisiopatologia della fibromialgia non è ancora chiara e continua ad essere oggetto di ricerca. L'origine della malattia è probabilmente multifattoriale e sono stati indagati diversi meccanismi che possibilmente concorrono alla genesi dei sintomi. La fibromialgia è considerata una sindrome da sensibilizzazione centrale, fenomeno che si può descrivere come un meccanismo di amplificazione del segnale neuronale e di alterazione dell'elaborazione del dolore all'interno del sistema nervoso centrale, che porta a una maggiore percezione del dolore stesso. Per questo motivo, i pazienti fibromialgici presentano iperalgesia, allodinia e allargamento del campo recettoriale del neurone [1].
Di seguito sono descritti i principali fattori che sembrano avere un ruolo nell'eziopatogenesi della fibromialgia.

1.3.1. Sensibilizzazione periferica

Nel corso degli anni è stato ipotizzato che il fenomeno della sensibilizzazione centrale abbia origine da alterazioni periferiche. Fisiologicamente lo stimolo dolorifico è trasportato dai tessuti al sistema nervoso centrale tramite vie nervose ascendenti. Nel corno dorsale del midollo spinale, i neuroni afferenti primari che trasportano stimoli nocicettivi dalla periferia formano sinapsi con i neuroni di secondo ordine che proiettano centralmente. Gli impulsi periferici vengono trasmessi al sistema nervoso centrale dalle fibre mieliniche Aδ a trasmissione rapida (circa 10 m/s) e dalle fibre C amieliniche a trasmissione più lenta (circa 1,6 m/s). Sia le fibre Aδ che le fibre C si trovano principalmente negli organi superficiali, come la pelle. Le strutture somatiche profonde, come muscoli e articolazioni, sono innervate principalmente dalle fibre C. Le fibre Aδ sono attivate da stimoli termici o meccanici e generalmente causano una sensazione di dolore di breve durata. L'attivazione delle fibre C è causata da stimoli termici, meccanici o chimici, che spesso determinano una scarsa localizzazione e una sensazione di dolore diffuso, tipica della fibromialgia. La direzione fisiologica della trasmissione dell'impulso nervoso si estende dalle aree periferiche, dove si trovano i due tipi di fibre sopra menzionati, al midollo spinale. Tuttavia, si verifica anche una propagazione del segnale nella direzione opposta, che porta l'impulso a tornare ai punti di giunzione

del terminale delle fibre C, con conseguente rilascio di sostanze pro-infiammatorie. Questo processo aumenta la sensibilità del neurone agli stimoli successivi. Stimoli constanti e ripetuti nel tempo possono causare i fenomeni del wind up, ovvero una riduzione della soglia di attivazione delle fibre C, che diventano più responsive, e del Long Term Potentiation (LTP), cioè la persistenza di un'aumentata responsività anche dopo la cessazione dello stimolo. Il risultato è una iper-responsività del neurone periferico (sensibilizzazione periferica) [17], [18].

Diversi studi hanno dimostrato la presenza di una neuropatia delle piccole fibre in pazienti fibromialgici: biopsie cutanee hanno rivelato una diminuzione del numero di fibre nervose epidermiche nei soggetti affetti [19], mentre test clinici hanno osservato punteggi più elevati nei questionari relativi al dolore neuropatico e alle alterazioni delle soglie di percezione del caldo, del freddo e del dolore [1]. Inoltre, utilizzando la microneurografia, alcuni ricercatori hanno dimostrato che le fibre C hanno un'attività spontanea più elevata e una maggiore sensibilizzazione alla stimolazione meccanica nei pazienti fibromialgici [20]. È stato poi osservato che la somministrazione di lidocaina nei muscoli dei pazienti fibromialgici ha ridotto significativamente l'iperalgesia da calore e pressione nel sito locale e il dolore percepito al di fuori del sito di iniezione [21]. Infine, si è visto che una diminuzione del pH a livello muscolare può contribuire all'iperalgesia e al dolore riferito. Questo fenomeno può essere spiegato dalla presenza dei canali ASIC3 (acid-sensing ion channel 3), espressi sui neuroni sensoriali che innervano il muscolo. In seguito a una leggerissima acidificazione (da pH 7,4 a 7,2), questi canali si attivano e si genera una corrente depolarizzante ai terminali periferici dei nocicettori, causando una rilevazione del dolore. Inoltre, la maggior parte di questi neuroni co-esprime anche il calcitonin gene-related peptide (CGRP), un marcatore nocicettivo. L'importante ruolo dell'attivazione di ASIC3 nell'induzione di iperalgesia diffusa è stato suggerito dai risultati di uno studio sugli animali, in cui il blocco di ASIC3 era in grado di inibire lo sviluppo di iperalgesia. Inoltre, l'iperalgesia non è stata rilevata nei topi knockout di ASIC3. Tuttavia, è stato dimostrato che un antagonista dell'ASIC somministrato dopo l'insorgenza dell'iperalgesia non ha alcun effetto positivo. Ciò indica che una volta sviluppata l'iperalgesia, questa è indipendente dall'attivazione dei nocicettori dovuta al pH acido. Questi studi suggeriscono che ASIC3 potrebbe essere coinvolto nella alterazione della sensibilità periferica [17].

1.3.2. Sensibilizzazione centrale

Quando un neurone periferico è sensibilizzato, manda un messaggio aumentato per il neurone spinale, che a sua volta comincia ad adattarsi. Il fenomeno della sensibilizzazione inizia ad assumere connotati patologici quando il neurone di secondo ordine rimane sensibilizzato al cessare dello stimolo proveniente dal neurone di primo ordine [18].

Nei soggetti fibromialgici sono state osservate alterazioni nei livelli di neurotrasmettitori, con un aumento di neurotrasmettitori eccitatori, come il glutammato e la sostanza P, che attivano i recettori NMDA (N-metil-D-aspartato) responsabili della trasmissione del dolore, e una riduzione di serotonina e noradrenalina nel midollo spinale a livello delle vie antinocicettive discendenti. Altre anomalie osservate sono la disregolazione della dopamina e l'alterata attività degli oppioidi cerebrali endogeni [17].

L'arrivo dell'informazione nocicettiva al corno dorsale del midollo spinale induce i neuroni a rilasciare vescicole contenenti sostanza P, che agisce come neuromodulatore insieme ad altre sostanze come il calcitonin gene-related peptide (CGRP), e legandosi ai recettori NK-1 e NMDA sensibilizza i neuroni distali, riducendone la soglia sinaptica. Questo neuropeptide è anche strettamente correlato alla presenza di serotonina nel cervello, in particolare nelle aree associate alla nocicezione e alle emozioni. Inoltre, sostanza P e CGRP vengono rilasciate anche in periferia, dove si legano ai recettori presenti sulle cellule infiammatorie, come mastociti, neutrofili e basofili. Questo legame innesca il rilascio di sostanze pro-infiammatorie come citochine e chemochine (istamina, IL-1β e TNF-α), che interagiscono con i recettori presenti sui tessuti danneggiati, influenzando a loro volta il rilascio di sostanza P e CGRP e contribuendo alla persistenza degli stati di dolore cronico [1].

Il glutammato nel neurone postsinaptico trasmette le informazioni ai nuclei superiori del sistema nervoso centrale. Da questi nuclei superiori, vengono attivate vie discendenti che riportano lo stimolo al corno dorsale del midollo spinale, dove avviene il rilascio di sostanze inibitorie, che agiscono sia sul rilascio di glutammato che sull'iperpolarizzazione della membrana del neurone postsinaptico [17]. In situazioni di stress mantenuto però, il glutammato ha un effetto tossico sui neuroni discendenti inibitori. Si ha così un disequilibrio tra la componente nocicettiva

ascendente e quella discendente inibitoria. Come conseguenza si ha inoltre un allargamento del campo recettoriale del neurone spinale, con possibile dolore riferito [18].

Nel loro insieme, questi fenomeni sembrano spiegare la fisiopatologia centrale della fibromialgia e sono stati confermati da diversi studi clinici.

Studi basati sulla risonanza magnetica funzionale (fMRI) hanno confermato un'alterazione neuronale centrale nei processi nocicettivi. In particolare, a parità di stimoli pressori, i pazienti con fibromialgia presentavano una maggiore attivazione neuronale nelle aree cerebrali deputate all'elaborazione del dolore rispetto ai soggetti di controllo. Negli individui con iperalgesia diffusa o allodinia, le principali regioni cerebrali in cui si osserva una maggiore attività neuronale sono l'insula posteriore e la corteccia somatosensoriale secondaria. L'uso della fMRI si è rivelato utile anche per esaminare il grado di connessione tra le varie regioni cerebrali. Applicando questa analisi in pazienti a riposo è stato dimostrato che gli individui con fibromialgia presentano una maggiore connettività tra il cosiddetto "default mode network", una rete neuronale attiva quando il cervello è a riposo, e l'insula, regione pro-nocicettiva. Un aumento del grado di connettività tra queste regioni è associato ad aumentata intensità del dolore spontaneo e continuo. Applicando la tecnica in seguito a stimolo doloroso invece, si osserva una riduzione della connettività tra le aree antinocicettive nel tronco encefalico nei pazienti con fibromialgia. Ciò suggerisce che in questa condizione vi sia un difetto nei sistemi inibitori discendenti [17].

Sono stati svolti, inoltre, studi clinici di misurazione delle alterazioni nei livelli di neurotrasmettitori coinvolti nella trasmissione sensoriale e dolorifica attraverso spettroscopia protonica di risonanza magnetica (H-MRS), che hanno dimostrato un aumento dei livelli di glutammato nel cervello dei pazienti fibromialgici, in particolare nelle principali aree di elaborazione del dolore, come l'insula [22], [23].

Studi clinici su trattamenti con farmaci volti ad aumentare i neurotrasmettitori antinocicettivi nel sistema nervoso centrale o a ridurre i livelli di neurotrasmettitori eccitatori pronocicettivi, come il glutammato, hanno dimostrato che questi farmaci sono in grado di migliorare la sintomatologia nei pazienti con fibromialgia. Al contrario, questi pazienti non rispondono alle terapie con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). È stato osservato che il pregabalin riduce l'attività

glutammatergica nell'insula e la connettività funzionale tra il default mode network e l'insula nei pazienti con fibromialgia. Alcuni sottogruppi di pazienti rispondono invece al trattamento con antagonisti del recettore del glutammato NMDA, anche se l'uso di questi farmaci non è sempre ben tollerato. Anche una dieta a basso contenuto di glutammato riduce i sintomi della fibromialgia, mentre l'esercizio fisico si è dimostrato utile per aumentare i neurotrasmettitori antinocicettivi e ridurre il glutammato [17].

Come i pazienti con fibromialgia, anche gli animali da esperimento rispondono al blocco dei recettori NMDA. In uno studio sui ratti, sono stati utilizzati lentivirus ricombinanti per aumentare l'espressione della subunità NR1 del recettore NMDA, necessaria per la formazione del recettore stesso, ed è stata misurata la sensibilità nocicettiva agli stimoli cutanei e muscolari. I risultati hanno mostrato che la sovraespressione di NR1 nel midollo rostrale ventromediale ha ridotto la soglia di ritiro muscolare e cutaneo, portando a iperalgesia diffusa. Inoltre, nello stesso studio, è stata ridotta l'espressione di NR1 ed è stato simulato il dolore non infiammatorio tramite ripetute iniezioni muscolari di soluzione salina acida. In questo caso la soglia di ritiro muscolare aumentava, prevenendo l'insorgenza di iperalgesia [24]. Nell'insieme, questi dati forniscono la prova che i recettori NMDA del glutammato nel sistema nervoso centrale svolgono un ruolo centrale nell'induzione e nel mantenimento dell'iperalgesia diffusa.

Un altro fattore da tenere in considerazione è quello dei messaggeri intracellulari, i cui cambiamenti possono alterare l'eccitabilità neuronale. In particolare è stato studiato il ruolo della via di CREB (cAMP response element-binding protein), un fattore di trascrizione cAMP-sensibile che influisce sulla modulazione della plasticità neuronale. Uno studio su un modello animale di dolore muscolare cronico, ricreato con due iniezioni di soluzione salina acida, che imita il tipico dolore fibromialgico, ha osservato che nelle fasi precoci dell'iperalgesia meccanica si ha un aumento cAMP-dipendente della fosforilazione di CREB. Inoltre l'aumento della fosforilazione di CREB viene invertito bloccando la via cAMP e correla con la soglia di ritiro muscolare meccanico. Pertanto, l'aumento di CREB fosforilato può contribuire all'iperalgesia meccanica. Questi dati hanno una certa rilevanza clinica, poiché suggeriscono che la modulazione della via cAMP può essere utile nelle fasi precoci dell'iperalgesia muscolare [25]. Inoltre, in modelli animali

analoghi è stato osservato un aumento della fosforilazione di ERK (extracellular signal-regulated kinase), un'altra molecola di segnalazione intracellulare, a livello del talamo paraventricolare e dell'amigdala. L'attivazione di ERK e l'iperalgesia possono essere prevenuti tramite il blocco intracerebroventricolare di specifici canali del calcio di tipo T. Pertanto, l'attivazione di ERK nel nucleo anteriore del talamo paraventricolare potrebbe avere un ruolo nell'insorgenza di iperalgesia meccanica cronica [26].

1.3.3. Dolore nociplastico cronico

Il dolore tipico della fibromialgia sembra rientrare nel concetto di "dolore nociplastico", termine introdotto dall'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP) nel 2017 come terzo descrittore meccanicistico del dolore, accanto al dolore nocicettivo e neuropatico. Il dolore nociplastico è definito come dolore che deriva da un'alterazione della nocicezione, nonostante la mancanza di una chiara evidenza di danno tissutale che causi l'attivazione dei nocicettori periferici o di qualsiasi malattia o lesione del sistema somatosensoriale. Sebbene la sensibilizzazione centrale sia probabilmente un meccanismo dominante nelle condizioni di dolore nociplastico, i due termini non devono essere considerati sinonimi. L'idea di dolore nociplastico è in linea con l'attuale concezione secondo cui alcune forme di dolore cronico sono meglio considerate come condizioni a sé stanti, piuttosto che sintomi di altre patologie sottostanti [1].

1.3.4. Neuroinfiammazione

Nella fisiopatologia della fibromialgia sembra essere implicato anche un processo di infiammazione neurogena, che si verifica nei tessuti periferici, nel midollo spinale e nel cervello. La neuroinfiammazione potrebbe spiegare alcune caratteristiche cliniche periferiche riportate dai pazienti, come gonfiore e disestesia, che possono anche influenzare i sintomi centrali, inclusi i cambiamenti cognitivi e l'affaticamento. Inoltre, stress ed emozioni sono considerati fattori scatenanti dell'infiammazione neurogena [17].

Il coinvolgimento dell'infiammazione nella fibromialgia è stato confermato da diversi studi, che hanno dimostrato che i pazienti affetti presentano un aumento delle citochine infiammatorie circolanti.

È stata descritta un'aumentata concentrazione di IL-8 nel liquido cerebrospinale dei pazienti con fibromialgia rispetto ai soggetti sani [27], [28]. Questo risultato potrebbe essere dovuto all'attivazione delle cellule gliali in risposta a segnali sinaptici eccitatori, come il glutammato, la sostanza P e il Nerve Growth Factor (NGF). Le citochine infiammatorie possono a loro volta attivare le cellule gliali, instaurando un circolo vizioso. Inoltre, il fatto che la sintesi di IL-8 dipenda dall'attivazione ortosimpatica potrebbe spiegare la correlazione tra stress e sintomi della fibromialgia [28].

Alcuni studi hanno poi mostrato un aumento delle concentrazioni sieriche di IL-6, IL-8, IL-1β e TNF-α negli individui con fibromialgia [29], [30], [31], [32]. I risultati sono però contrastanti e anche la correlazione con la gravità dei sintomi non è chiara. Queste citochine infiammatorie possono attivare e sensibilizzare i nocicettori, indurre dolore negli esseri umani e innescare iperalgesia negli animali. Un ruolo analogo sembra essere svolto anche dalle chemochine, i cui recettori sono ampiamente distribuiti nelle cellule gliali, nei neuroni, nelle cellule progenitrici neurali e nei leucociti. Le chemochine partecipano quindi alla sensibilizzazione periferica e centrale, dal momento che possono attivare le cellule del sistema nervoso centrale e periferico e i leucociti. Nei soggetti fibromialgici sono stati riscontrati livelli superiori di chemochine rispetto alla popolazione generale. Inoltre il profilo citochine/chemochine è stato valutato come possibile fattore diagnostico, ma ulteriori studi sono necessari per chiarire il ruolo di queste sostanze nell'eziopatogenesi e nella diagnosi della malattia [33].

Anche l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene ha un ruolo nello sviluppo della neuroinfiammazione. Esso è responsabile del controllo della risposta allo stress e la sua attivazione porta alla secrezione dell'ormone di rilascio della corticotropina (CRH), che modula la risposta immunitaria attraverso il rilascio di glucocorticoidi. Ciò include un aumento dell'infiltrazione di mastociti, che esprimono recettori del CRH e che una volta attivati rilasciano granuli che possono indurre sensibilizzazione a livello dei nocicettori periferici e centrali e aumentare ulteriormente il rilascio di citochine pro-infiammatorie [1].

Alcuni studi hanno infine misurato i livelli plasmatici di cellule infiammatorie in pazienti fibromialgici, paragonandoli ad un gruppo di soggetti sani e hanno individuato un aumento del rapporto neutrofili/linfociti (NLR), proponendolo come

marcatore prognostico di infiammazione sistemica e indicando il potenziale ruolo dell'infiammazione correlata ai neutrofili nella fibromialgia [34] [35].

1.3.5. Autoimmunità

È stata ipotizzata anche un'origine autoimmune della fibromialgia e a tal proposito è stata indagata la presenza di autoanticorpi in pazienti fibromialgici a confronto con gruppi di controllo [36], [37], [38], ma i dati disponibili sono ancora scarsi e sono necessari ulteriori studi per determinare il ruolo esatto di questi autoanticorpi. Sono stati rilevati autoanticorpi anti-G protein-coupled receptor (GPCR) diretti contro i recettori del sistema nervoso autonomo nel siero dei pazienti con fibromialgia, ma anche in pazienti con altre condizioni cliniche che si sovrappongono alla fibromialgia. Tuttavia, il trasferimento degli anticorpi in modelli animali non ha comportato lo sviluppo dei sintomi della malattia [39]. Tra i risultati di particolare interesse vi sono quelli recentemente pubblicati da Krock et al., che hanno rilevato IgG anti-cellule gliali satellite (SGC) nel siero dei soggetti fibromialgici, con una correlazione tra alti livelli di questi anticorpi e severità dei sintomi, suggerendo il ruolo di un'interazione tra il sistema immunitario e il sistema nervoso periferico nell'insorgenza dei sintomi [36].

1.3.6. Sistema nervoso autonomo

Il sistema nervoso autonomo (SNA) regola involontariamente la funzione di diversi organi attraverso la modulazione antagonista ortosimpatica e parasimpatica. Diversi studi hanno dimostrato che le persone con fibromialgia soffrono di una disfunzione del sistema nervoso autonomo (disautonomia) [40], [41], [42], [43]. La disautonomia consiste in una persistente iperattività del sistema nervoso autonomo a riposo e un'iporeattività durante situazioni stressanti. Nei suddetti studi, la disautonomia è stata misurata attraverso diversi parametri, tra cui la risposta simpatica della cute, il questionario COMPASS sui sintomi legati alla risposta autonomica e la variazione di alcuni parametri cardiologici. In particolare, nei soggetti fibromialgici è stata rilevata una riduzione della Heart Rate Variability (HRV), che misura in modo non invasivo la variazione di tempo tra due battiti cardiaci consecutivi ed è un'indicazione del funzionamento del SNA, fornendo

informazioni sull'equilibrio tra modulazione simpatica e parasimpatica. Una bassa HRV è stata correlata al rischio di morte per diverse cause [40].

La disautonomia potrebbe spiegare molteplici caratteristiche cliniche della fibromialgia. L'iperattività simpatica può essere alla base dell'ansia, della caratteristica frammentazione del sonno, della sindrome del colon irritabile, della sindrome sicca e del fenomeno simil-Raynaud. L'astenia può essere attribuita a una risposta simpatica alterata allo stress. Anche la caratteristica principale della fibromialgia, il dolore diffuso, potrebbe essere spiegato da una disfunzione simpatica, dal momento che le catecolamine sono riconosciute come attivatori dei nocicettori afferenti primari e svolgono un ruolo importante nell'inibizione discendente del dolore [44].

1.3.7. Stress ossidativo

Tra le varie ipotesi eziologiche, è stata presa in considerazione l'idea che la fibromialgia sia un disordine da stress ossidativo. Nei soggetti affetti infatti è stato osservato un disequilibrio tra la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e la capacità antiossidante, che potrebbe essere all'origine delle alterazioni osservate nel funzionamento del SNA e nella nocicezione [40]. Nei pazienti con fibromialgia sono state rilevate alterazioni nell'espressione di diversi enzimi antiossidanti, tra cui un aumento della transaldolasi nella saliva [45], [46], un aumento della malondialdeide (MDA) nel siero [47] e una riduzione di catalasi, glutatione perossidasi, glutatione reduttasi e superossido dismutasi nel siero [48], [49], [47]. Inoltre, nella fibromialgia si verifica una diminuzione della massa mitocondriale e dei livelli di Coenzima Q10, che porta a una ridotta produzione di energia e ad un aumento dello stress ossidativo. È stato dimostrato che il CoQ10 regola l'espressione genica, in particolare i geni coinvolti nella risposta infiammatoria cronica. L'eccessiva formazione di ROS può contribuire al dolore e all'infiammazione [50]. Nonostante sia noto l'effetto dannoso dei radicali liberi su molti sistemi ed essi siano ritenuti responsabili dell'eziopatogenesi dell'invecchiamento, dell'aterosclerosi, della carcinogenesi, dell'infarto, dell'osteoporosi e delle malattie muscolari, non è però ancora chiaro quale sia il ruolo dello stress ossidativo nella sindrome fibromialgica.

1.3.8. Sistema endocrino

Asse ipotalamo-ipofisi-surrene

Come anticipato, nei soggetti con fibromialgia sembra esserci una alterata risposta a situazioni stressanti e l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, essendo il principale sistema di risposta allo stress, sembra avere un ruolo importante nella fisiopatologia della malattia. Il ruolo dello stress nell'esacerbazione dei sintomi della fibromialgia è stato ampiamente descritto da un punto di vista epidemiologico.

Sono stati effettuati numerosi studi sui livelli plasmatici di cortisolo nei soggetti fibromialgici e, nonostante alcune discrepanze nei risultati, in questi pazienti si osserva frequentemente una disregolazione della variazione circadiana. In particolare, la curva di concentrazione plasmatica del cortisolo durante il giorno mostra un abbassamento del picco mattutino di massima concentrazione o una discesa più lieve e graduale dopo il picco [51], [52], [53], [54]. Inoltre, è stata descritta una ridotta secrezione di cortisolo in risposta ai test con ormone adrenocorticotropo (ACTH) [55].

Sono stati svolti inoltre degli studi in cui venivano effettuate multiple misurazioni del cortisolo libero salivare sia a riposo che dopo sforzo in pazienti fibromialgici e in gruppi di controllo. I risultati sono contrastanti, ma complessivamente mostrano delle alterazioni nei valori dell'ormone nei soggetti con fibromialgia. In uno studio del 2000 il cortisolo salivare libero risulta aumentato in soggetti fibromialgici [56]. Diversamente, in uno studio successivo le variazioni dei livelli di cortisolo libero salivare dopo test da stress psicologico e test di stimolazione con ACTH risultano uguali in tutti i gruppi analizzati, mentre i livelli di cortisolo totale plasmatico risultano più bassi nei soggetti fibromialgici [57]. Una possibile spiegazione a questa discrepanza è la ridotta concentrazione di corticosteroid-binding globulin (CBG), riportata nei pazienti con fibromialgia. Oltre allo stress sociale cronico, anche le interleuchine IL-6 e IL-1β possono inibire la produzione di CBG. Anche altri studi di misurazione del cortisolo salivare libero pre e post test da sforzo fisico o psicologico riportano risultati contrastanti: nei soggetti fibromialgici alcuni evidenziano una riduzione significativa dei livelli post-test [58], [59], altri nei livelli pre-test [60]. In un altro studio, l'associazione tra i livelli di cortisolo salivare e i sintomi dolorosi è stata valutata in diversi momenti della giornata. È stata rilevata una forte correlazione tra cortisolo salivare e sintomi dolorosi solo al momento del

risveglio e nell'ora successiva nelle donne con fibromialgia. Inoltre, non è stata osservata alcuna correlazione tra il livello di cortisolo e i sintomi di astenia e stress [53].

Ad oggi, sembra quindi esserci un coinvolgimento dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e della alterata gestione dello stress nella fisiopatologia della fibromialgia, ma i risultati sono stati contrastanti e saranno necessari nuovi studi per chiarire appieno questo aspetto[53].

Asse GH-IGF1

È stato anche studiato il possibile ruolo patogenetico dell'asse ormone della crescita (GH) – insulin-like growth factor 1 (IGF-1). Diversi studi hanno rilevato che circa un terzo degli individui con fibromialgia presenta livelli di IGF-1 inferiori rispetto ai gruppi di controllo. Misurazioni seriali a 12-24 ore hanno anche mostrato una riduzione della secrezione di GH nei pazienti con fibromialgia, in particolare di notte. Poiché la secrezione di GH si verifica principalmente durante la fase 3 del sonno e l'80% dei pazienti presenta disturbi del sonno, resta da chiarire se la natura di questa alterazione sia primaria o secondaria [17].

Estrogeni

Data la maggiore prevalenza della fibromialgia nella popolazione femminile, è stato studiato il ruolo degli estrogeni in questa patologia. Tuttavia, i risultati di diversi studi suggeriscono che questo ruolo sia limitato e l'unico risultato significativo è un aumento della concentrazione sierica del recettore degli estrogeni accoppiato alle proteine G (GPER) nei pazienti con fibromialgia rispetto ai soggetti sani. L'esatto meccanismo con cui questo recettore si inserisce nella cascata fisiopatologica rimane poco chiaro [17].

1.3.9. Fattori psicologici

Le comorbidità psichiatriche, come ansia e depressione, nella fibromialgia costituiscono un aspetto rilevante. Esse fanno parte dei numerosi sintomi della sindrome, ma allo stesso tempo sembrano avere un ruolo nella genesi e nel mantenimento del sintomo principale, il dolore. È stato dimostrato infatti che la presenza di quadri depressivi è correlata ad una prognosi peggiore: i pazienti con sintomi di depressione riferiscono un dolore di maggiore intensità e durata e un grado maggiore di iperalgesia e allodinia [17]. L'impatto dei sintomi depressivi

sull'elaborazione del dolore non è ancora chiaro. Uno studio su pazienti con fibromialgia ha tentato di valutare questa correlazione confrontando i livelli dei sintomi di depressione con i risultati di test sensoriali quantitativi e le risposte neuronali agli stimoli pressori valutate mediante risonanza magnetica funzionale (fMRI). Il livello di sintomi depressivi non era associato né alla sensibilità soggettiva alla pressione né alle attivazioni neuronali nelle regioni cerebrali implicate nell'elaborazione della dimensione sensoriale-discriminativa del dolore. Al contrario, la presenza di depressione maggiore o di sintomi di depressione era associata all'attivazione neuronale nelle regioni cerebrali implicate nell'elaborazione della dimensione motivazionale-affettiva del dolore, ovvero amigdale e insula anteriore [61]. Anche l'approccio terapeutico supporta l'idea di una sovrapposizione patogenetica tra disturbo depressivo e dolore fibromialgico, dal momento che l'utilizzo di farmaci antidepressivi, come inibitori del reuptake della noradrenalina e della serotonina (SNRI) e antidepressivi triciclici, costituisce una delle principali strategie terapeutiche della fibromialgia.

1.3.10. Disturbi del sonno

Anche i disturbi del sonno sono classicamente descritti nel corredo sintomatologico della fibromialgia. Tuttavia, recentemente è stata valutata l'ipotesi che tali disturbi rientrino tra i fattori causali di questa patologia, piuttosto che tra le sue manifestazioni. In una metanalisi [62] vengono raccolti numerosi studi che hanno descritto una correlazione bidirezionale tra disturbi del sonno e dolore muscoloscheletrico diffuso e sembra addirittura che l'insonnia tenda a precedere l'insorgenza del dolore. I disturbi del sonno sembrano inoltre avere valore predittivo riguardo all'insorgenza e alla persistenza del dolore [63]. Secondo uno studio su soggetti sani, la deprivazione di sonno totale, parziale e fase-specifica porta a iperalgesia, a un'aumentata incidenza di dolore spontaneo e ad alterazioni dell'umore, in particolare ansia e depressione [64]. Confrontando tre gruppi di soggetti sani, di cui uno sottoposto a deprivazione di sonno, uno sottoposto a numerosi risvegli forzati e il terzo utilizzato come gruppo di controllo, è stato inoltre evidenziato che lo sviluppo e l'aggravamento della sintomatologia dolorosa e psichiatrica sono secondari alla discontinuità del sonno piuttosto che alla deprivazione di sonno [65]. Uno studio su pazienti fibromialgici ha rilevato un

aumento di frequenza del Cyclic Alternating Pattern (CAP) e una correlazione di questo fenomeno con una scarsa qualità del sonno e con la gravità del dolore. Il Cyclic Alternating Pattern (CAP) è un fenomeno microstrutturale del sonno NREM che si manifesta con la successione di periodi di attività di background del sonno (fasi B) interrotti da brevi periodi di "arousal" o "risvegli" (fasi A). Un aumento della frequenza di questi "arousal" suggerisce che il sonno è più frammentato, ovvero interrotto più frequentemente, e quindi il sonno non è ristoratore come dovrebbe [66]. L'aumentata sensibilità nocicettiva in risposta alla deprivazione del sonno potrebbe derivare da una disregolazione delle vie discendenti del controllo del dolore o da un'amplificazione cognitiva dell'origine centrale. Un altro possibile meccanismo con cui il sonno non ristoratore potrebbe intervenire nella nocicezione è attraverso l'aumento della concentrazione sierica di IL-6, alimentando il substrato infiammatorio [62].

Uno dei primi studi sul ruolo del sonno nella fibromialgia è quello di Moldofsky et al., che ha rilevato all'EEG la presenza di una componente ritmica tipica della veglia all'interno del ritmo delta lento della fase NREM del sonno, ovvero la fase di sonno più profondo e fondamentale per la funzione ristoratrice.

Studi più recenti hanno descritto i meccanismi alla base del sonno alfa-delta (ADS), evidenziando il ruolo svolto dal talamo, che, a sua volta, è modulato da afferenze GABAergiche e colinergiche. Il sonno alfa-delta consiste nell'intrusione dei ritmi alfa, tipici della veglia rilassata e del sonno leggero, nelle fasi profonde del sonno, che sono fisiologicamente caratterizzate da una prevalenza di onde delta. È stato osservato che il fenomeno ADS si manifesta secondo tre diversi schemi: fasico (contemporaneo all'attività delta), tonico (continuo durante tutto il sonno NREM) e a bassa attività alfa. Tra questi, il modello fasico sembra essere il più comune tra i pazienti con fibromialgia ed è quello che correla più fortemente con sintomi come l'insonnia e il dolore. Va notato, tuttavia, che il sonno alfa-delta non è una caratteristica esclusiva della fibromialgia, ma si osserva anche in numerose sindromi dolorose croniche e in alcuni individui sani.

Nei soggetti fibromialgici sono state rilevate anche alterazioni dei fusi del sonno. Si tratta di treni di onde elettroencefalografiche con una frequenza compresa tra 12 e 16 Hz, di durata compresa tra 0,5 e 1,5 s e ricorrenti ogni 3-10 s, con un tipico andamento a fuso, quindi un'oscillazione che aumenta e poi diminuisce di

ampiezza, caratteristici del sonno NREM, in particolare della fase N2 del sonno (sonno intermedio). I fusi del sonno hanno un ruolo centrale nell'induzione e nel mantenimento del sonno NREM e sono generati da un'interazione dinamica e ritmica tra il nucleo reticolare talamico (TRN) e i neuroni talamocorticali (TC) con la corteccia cerebrale, che modula e sincronizza questa attività. La frequenza dei fusi durante il sonno NREM è modulata da una serie di fattori, tra cui l'età (proporzionalità inversa) e un certo grado di variabilità interindividuale, nonché varie condizioni patologiche, come depressione, ansia e stress. Nei soggetti fibromialgici è stata osservata una riduzione della frequenza e dell'ampiezza dei fusi del sonno, proponendo l'ipotesi di una disfunzione dei circuiti talamo-corticali alla base di questa alterazione. La relazione tra disturbi del sonno e fibromialgia non è stata ancora completamente chiarita e saranno necessari nuovi studi per definirla meglio. Al momento, le principali ipotesi convergono nella proposta di una correlazione bidirezionale caratterizzata da un circuito a feedback positivo [17].

1.3.11. Microbiota intestinale

Alcuni articoli hanno riportato che gli individui con fibromialgia presentano alterazioni nella composizione e nella funzione del microbiota intestinale, che possono contribuire allo sviluppo di dolore cronico e altri sintomi. Secondo alcune analisi i pazienti con fibromialgia presentano una ridotta diversità batterica, una significativa riduzione di batteri intestinali responsabili del metabolismo del butirrato e una diminuzione significativa di Bifidobacterium ed Eubacterium, coinvolti nel metabolismo dei neurotrasmettitori. Questi cambiamenti nel microbiota intestinale possono causare alterazioni nell’asse microbiota-intestinale-cervello: il cervello può regolare diverse funzioni intestinali tramite il sistema nervoso autonomo, che scambia informazioni attraverso il sistema nervoso enterico, costituito da neuroni intestinali e cellule gliali a livello della mucosa digerente. L’attivazione dell’asse ipotalamo-ipofisi-surrene inoltre comporta il rilascio di glucocorticoidi che hanno diversi bersagli a livello intestinale. Le alterazioni nell'asse microbiota intestinale-cervello possono influenzare la produzione di neurotrasmettitori come la serotonina e la dopamina, fondamentali nella modulazione del dolore e nella regolazione dell'umore. La disregolazione di questi neurotrasmettitori può contribuire allo sviluppo dei sintomi della fibromialgia [67].

I cambiamenti nel microbiota intestinale possono inoltre provocare un aumento della permeabilità intestinale ("gut leak"), che consente a sostanze nocive di entrare nel flusso sanguigno e innescare una risposta immunitaria, andando a contribuire indirettamente al processo di neuroinfiammazione [39].

1.3.12. Infezioni e vaccini

Alcune infezioni, sia batteriche che virali, sembrano essere un possibile trigger per l'insorgenza della fibromialgia in individui predisposti o un possibile fattore peggiorativo in chi ne soffre già. Tra le infezioni batteriche è stata ipotizzata un'associazione della fibromialgia con la malattia di Lyme, di cui è responsabile la Borrelia burgdorferi: l'infezione potrebbe scatenare la sindrome, che talvolta viene confusa con la forma cronica della malattia di Lyme. Per quanto riguarda le malattie virali, è stata osservata un'elevata prevalenza di fibromialgia in soggetti affetti da virus dell'epatite C (HCV) o da virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Come maccanismo patogenetico, è stato ipotizzato che l'infezione possa innescare una risposta infiammatoria che non si spegne correttamente, portando a una condizione di infiammazione cronica di basso grado, che, come descritto in precedenza, potrebbe influenzare il sistema nervoso centrale e la percezione del dolore.

Alcune indagini e case report non confermati suggeriscono che alcune vaccinazioni possano scatenare la fibromialgia o comunque il dolore cronico, ma il ruolo specifico di antigeni e adiuvanti non è ancora chiaro [68].

Studi recenti sembrano suggerire anche un'associazione tra l'infezione da SARS-CoV-2 e l'insorgenza della fibromialgia. Gli effetti del COVID-19 sui sintomi dell'umore sono stati spesso descritti come conseguenza del carico psicologico, legati all'impatto biopsicosociale dei periodi di quarantena e autoisolamento. Oltre a questo meccanismo, anche in questo caso l'attivazione infiammatoria può essere parte del processo. Inoltre, si stima che una percentuale significativa di pazienti con sindrome post-COVID-19 (Long COVID) possa soddisfare i criteri diagnostici per la fibromialgia. Gli individui post-COVID-19 infatti spesso manifestano affaticamento fisico e mentale, difficoltà di concentrazione, funzioni neuro-cognitive compromesse e mialgia [69].

1.3.13. Fattori genetici

È stato osservato che i meccanismi di ereditarietà dei geni legati al dolore possono contribuire fino al 50% nello sviluppo di patologie caratterizzate da dolore cronico. Ad oggi, sono stati individuati centinaia di geni potenzialmente rilevanti nella modulazione della sensibilità nocicettiva e il processo di analgesia [70].

Uno studio genomico ha individuato come potenziali candidati nell'eziopatogenesi della fibromialgia il gene SLC64A4 del trasportatore della serotonina e il gene TRPV2 (vanilloid transient receptor potential), un canale cationico termosensibile non selettivo che si attiva a temperature superiori a 52°C [71]. SLC64A4 è associato a condizioni di dolore cronico, a depressione e disturbi psicologici correlati a un'alterazione nella ricaptazione della serotonina. Il gene TRPV2 è espresso nei neuroni meccano- e termo-responsivi nella radice dorsale e nei gangli trigeminali e sembra essere responsabile della riduzione della soglia del dolore nei pazienti fibromialgici.

In una metanalisi è stata inoltre confermata la correlazione tra il polimorfismo 102C/T nel recettore della serotonina 2A (5-HT2A), che causa una ridotta attività del recettore stesso, e la suscettibilità alla fibromialgia. Il recettore in questione è localizzato nella corteccia, nel nucleo caudato e in tutto l'intestino e sembra avere un ruolo nell'eziologia di diverse malattie neuropsichiatriche e nella percezione del dolore [72].

Un polimorfismo individuato in uno studio genomico su pazienti fibromialgici è quello del gene MYT1L (myelin transcription factor 1 like), responsabile della differenziazione neuronale e coinvolto nelle alterazioni cognitive. In questo studio è stata inoltre identificata una delezione di introni nel gene della neurexina 3 (NRXN3), che normalmente agisce come molecola di adesione cellulare nel sistema nervoso ed è coinvolto nei disturbi dello spettro autistico [73].

Tra i geni che possono influenzare l'insorgenza della condizione vi sono inoltre: il gene TAAR1 (trace amine-associated receptor 1), che media la disponibilità di dopamina, un neurotrasmettitore cruciale per la funzione motoria dell'organismo, la cui riduzione può portare al caratteristico aumento della sensibilità al dolore tipico della fibromialgia; il gene RGS4 (regulator of G protein signaling 4), responsabile della modulazione dell'inibizione delle vie discendenti della percezione del dolore, è espresso principalmente nel corno dorsale del midollo spinale; CNR1, che è

responsabile della codifica del recettore dei cannabinoidi (CB-1) , regola i processi limbici e di ricompensa nel cervello ed è presente sia nel sistema nervoso centrale che in quello periferico; infine, il gene GRIA4 (glutamate ionotropic receptor AMPA type subunit 4), implicato nel fenomeno della sensibilizzazione centrale, è coinvolto nell'aumentata trasmissione eccitatoria dei segnali nocicettivi che raggiungono il sistema nervoso centrale [1].

Nel loro insieme, questi risultati supportano l'ipotesi genetica come potenziale fattore nella patogenesi della fibromialgia, ma sono necessari ulteriori studi per comprendere il ruolo di questi geni nelle condizioni di dolore cronico come la fibromialgia.

1.4. CLINICA

La fibromialgia è una delle cause più comuni di dolore cronico diffuso, ma, come anticipato nei paragrafi precedenti, sebbene il dolore ne sia la caratteristica principale e distintiva, la sindrome prevede una complessa poli-sintomatologia, che comprende anche astenia, disturbi del sonno e sintomi funzionali non spiegabili da cause strutturali. La gravità dei sintomi è soggetta a variabilità sia inter-individuale che intra-individuale durante il decorso della sindrome. Segue una descrizione dettagliata delle manifestazioni cliniche di fibromialgia, a partire dai sintomi cardine:

- Dolore cronico diffuso:
  come descritto dai criteri diagnostici, il dolore è cronico, quindi presente da almeno tre mesi, e diffuso ad almeno 4 regioni corporee su 5. Ha una distribuzione non segmentale e può cambiare spesso localizzazione anatomica. Nella fibromialgia infatti, il dolore può interessare tutto il corpo e coinvolge principalmente, ma non esclusivamente, il sistema muscolo-scheletrico. Viene descritto dal paziente in maniera molto varia, come sensazione di bruciore, rigidità, tensione, come un crampo, un taglio, una scossa, una pugnalata, una bruciatura o la sensazione di essere contuso dappertutto. A differenza di quanto accade in altre malattie reumatiche, nella fibromialgia il dolore solitamente non è accompagnato da segni clinici visibili: un esame obiettivo può rivelare solo una maggiore sensibilità alla pressione a livello dei trigger points, che possono però risultare dolorabili anche in individui non affetti. Talvolta il dolore si accompagna a parestesie, descritte dal paziente come sensazione di formicolio. Il tipo, la localizzazione e l'intensità del dolore dipendono da una serie di fattori modulatori, i più importanti dei quali sono l'attività lavorativa, le comorbidità (come l'obesità), le variazioni di temperatura e lo stress fisico o mentale. Il dolore causa disabilità al paziente, che, per diminuirne l'intensità, riduce le attività fisiche, quotidiane e lavorative, in casi estremi arrivando alla completa immobilità. I pazienti fibromialgici presentano inoltre iperalgesia, ovvero una risposta esagerata a stimoli dolorosi e

allodinia, cioè una sensazione di dolore in risposta a stimoli normalmente non dolorosi [74].

- Affaticamento/astenia:
  l'affaticamento può essere fisico o mentale. Il grado varia ampiamente da una lieve stanchezza ad uno stato di esaurimento simile a quello sperimentato durante malattie virali come l'influenza.
- Disturbi del sonno:
  i disturbi del sonno includono qualsiasi tipo di insonnia o risvegli frequenti. Il sonno non ristoratore è particolarmente preponderante e, anche quando la qualità e la durata del sonno sono normali, i pazienti con fibromialgia spesso riferiscono la sensazione di non aver riposato a sufficienza.
- Sintomi cognitivi:
  la disfunzione cognitiva, in particolare la "fibro-fog", e i deficit di memoria sono tra i sintomi più gravi dei pazienti con fibromialgia. Depressione, ansia, dolore o disturbi del sonno possono avere un effetto negativo sui sintomi cognitivi, ma non li spiegano completamente.

Oltre a questi sintomi principali, i pazienti fibromialgici ne lamentano spesso molti altri, che possono coinvolgere quasi tutti gli organi e gli apparati:

- Rigidità, soprattutto mattutina, che non supera di solito i 60 minuti, oppure dopo inattività prolungata;
- Sindromi dolorose regionali idiopatiche;
- Mal di testa con o senza storia di emicrania;
- Disturbi gastro-intestinali: dispepsia, dolore addominale e stitichezza e diarrea alternanti sono sintomi comuni e potrebbero essere parte di una sindrome dell'intestino irritabile conclamata, spesso compresente alla fibromialgia;
- Disturbi genitourinari: urgenza minzionale in assenza di infezioni del tratto urinario, dismenorrea e vulvodinia, che porta a difficoltà nei rapporti sessuali.
- Disturbi autonomici: si manifestano in tutti i distretti corporei e sono correlati alla gravità della condizione. I pazienti possono riferire una sensazione soggettiva di secchezza delle fauci (xerostomia) e degli occhi (xeroftalmia), visione offuscata e fotofobia, fenomeno di Raynaud;

- Ipersensibilità a luci, odori, suoni e poli-farmacologica.
- Sindrome delle gambe senza riposo: oltre il 30% dei pazienti sviluppa fastidio agli arti inferiori e la necessità di muovere continuamente le gambe;
- Sensazione di instabilità o barcollamento, soprattutto dopo il mantenimento della posizione eretta per periodi prolungati;
- Infine, un impatto importante è dato dalla sintomatologia psicologica. I pazienti con fibromialgia sono caratterizzati da un'affettività negativa preponderante, ovvero dalla presenza di emozioni negative associate a uno stato di disagio generalizzato. Questo stato di sofferenza psicologica accompagna frequentemente disturbi psichiatrici conclamati, che possono influenzare notevolmente la vita dei soggetti affetti e persino la gravità della sindrome. Secondo una recente metanalisi [75], tra i pazienti fibromialgici la prevalenza di sintomi depressivi risulta del 54% e quella di sintomi di ansia del 55,5%, mentre le diagnosi di disturbo depressivo maggiore e di disturbo d'ansia generalizzata hanno una prevalenza rispettivamente del 38,3% e 33,3%. I sintomi depressivi potrebbero essere correlati ad una risposta disadattiva al disagio psicologico [74].

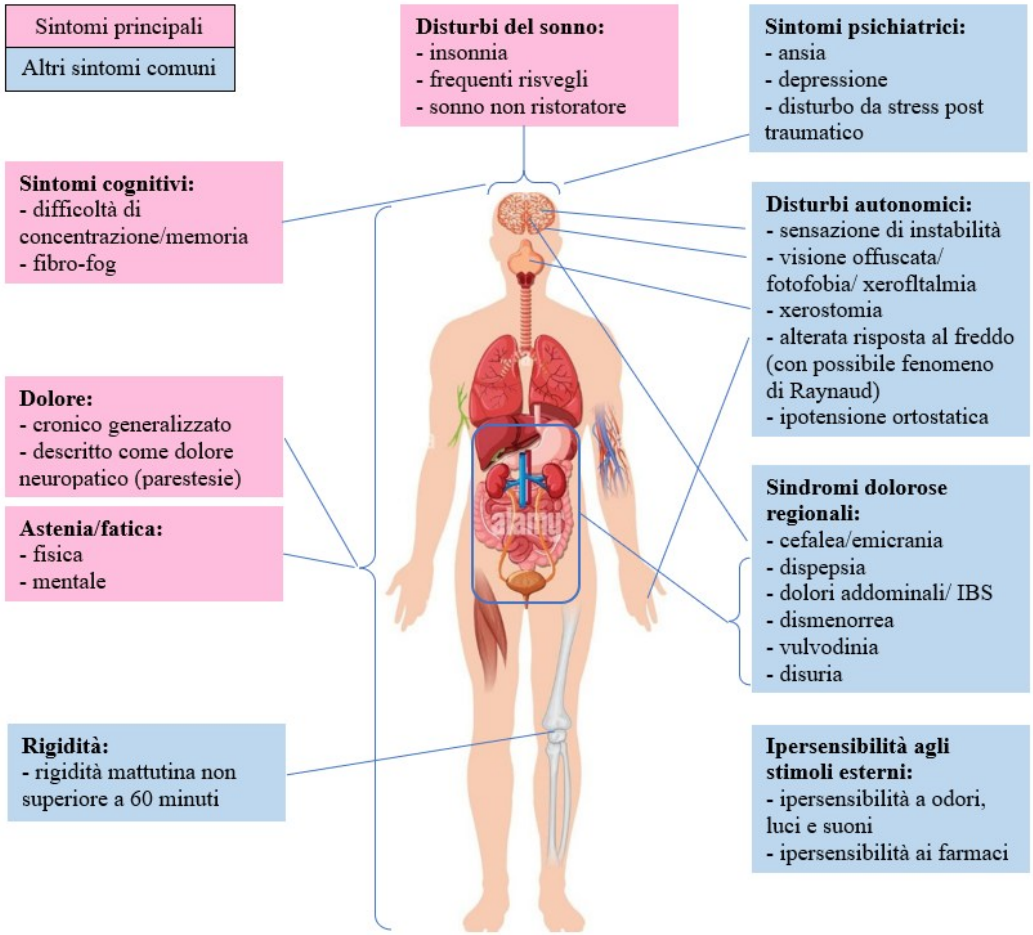


Figura 1. Sintomi di fibromialgia

L'impatto della fibromialgia sulla vita dei pazienti viene valutato tramite il questionario Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR), uno strumento di autovalutazione che indaga tre aree principali: la funzione fisica, lo stato di salute generale e l'intensità dei sintomi [5]. È la versione aggiornata da R. M. Bennett et al. nel 2009 del primo Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), ideato nel 1991 da Burckhardt et al. [4]. Il FIQR è uno dei parametri valutati nel presente studio ed è descritto nel dettaglio successivamente in un apposito paragrafo.

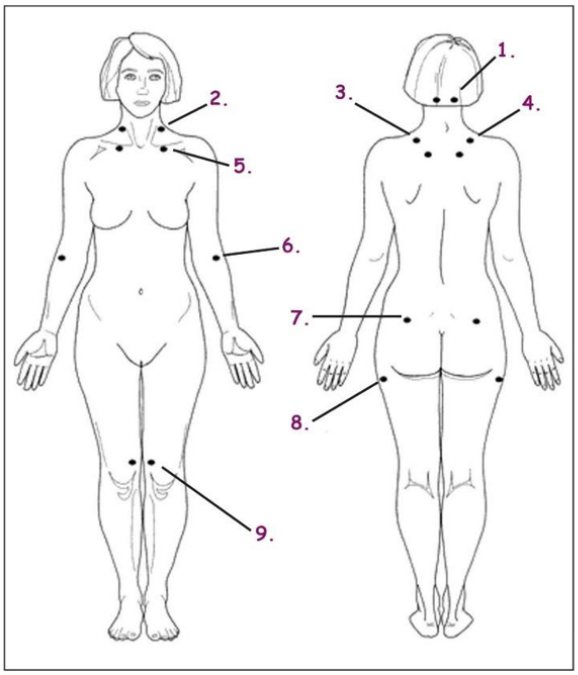
1.5. DIAGNOSI

Il problema centrale della diagnosi di fibromialgia è la mancanza di biomarcatori specifici. Negli ultimi anni i ricercatori hanno studiato nuove molecole che potrebbero aiutare nella diagnosi nel monitoraggio della malattia, tra cui l'analisi di microRNA, proteoma e metaboloma, ma, nonostante alcuni risultati sembrino promettenti, questa area di ricerca è ancora agli inizi [74].

La diagnosi di fibromialgia al momento si basa infatti sui criteri diagnostici pubblicati e in seguito rivisti da Wolfe et al. dell'American College of Rheumatology (ACR), che sono esclusivamente clinici e valutano le caratteristiche principali della sindrome, cioè la presenza di dolore cronico diffuso e l'eventuale associazione con altri sintomi generali. Come specificato nella pubblicazione dei criteri del 2016 [8] però, per fare diagnosi di fibromialgia è fondamentale accompagnare l'applicazione dei suddetti criteri con la valutazione clinica, la raccolta di informazioni dettagliate sulle condizioni di salute e sociali del paziente e l'esecuzione di esami strumentali e di laboratorio, che possono essere utili per identificare patologie concomitanti. Solamente in ambito di ricerca, ad esempio in caso di studi epidemiologici o di popolazione, dove le informazioni personali del singolo soggetto a disposizione sono limitate, è consentito l'utilizzo esclusivo dei criteri, senza ulteriori indagini.

1.5.1. Criteri ACR 1990

I primi criteri classificativi ACR furono pubblicati nel 1990 e prevedevano: 1) la presenza di dolore diffuso da almeno tre mesi. Il dolore viene definito diffuso se è presente al lato sinistro e al lato destro del corpo, al di sopra e al di sotto della vita e in almeno una sede del rachide (cervicale, dorsale o lombo-sacrale) e 2) dolorabilità ad una pressione standard di 4 Kg di almeno 11 tender points sui 18 individuati (figura 2). Questi criteri furono stabiliti sulla base di uno studio sperimentale che coinvolse 293 pazienti fibromialgici e 265 controlli abbinati per età, sesso ed eventuale patologia reumatica concomitante nel caso di fibromialgia secondaria [3].



1. **Occipite**: a livello dell'inserzione del muscolo sottoccipitale.
2. **Cervicale basso**: a livello del margine anteriore degli spazi inter-trasversari C5-C7.
3. **Trapezio**: a livello del punto mediano del margine superiore del trapezio.
4. **Sovraspinato, all'origine**: vicino al margine mediale della scapola.
5. **Seconda costa**: alla seconda giunzione costocondrale, lateralmente alla giunzione della superficie superiore.
6. **Epicondilo laterale**: 2cm distalmente all'epicondilo.
7. **Gluteo**: quadrante supero-esterno del gluteo.
8. **Grande trocantere**: posteriormente al grande trocantere.
9. **Ginocchio**: a livello del cuscinetto adiposo mediale vicino alla rima articolare del ginocchio.

Figura 2. Mappa dei tender points

1.5.2. Criteri ACR 2010/2011

Nel 2010/2011 gli stessi autori proposero dei nuovi criteri classificativi preliminari per la sindrome fibromialgica. Le novità introdotte furono il Widespread Pain Index (WPI) e il Symptom Severity Scale score (SSS), due punteggi numerici che permettevano una definizione più obiettiva delle caratteristiche della patologia. Il WPI valutava la presenza di dolore diffuso, indagando il numero di aree corporee in cui il paziente aveva provato dolore nell'ultima settimana su una lista di 19 aree. Aveva quindi un valore compreso tra 0 e 19. Il SSS score assegnava un punteggio alla gravità degli altri tre sintomi principali (astenia, sonno non ristoratore e sintomi cognitivi), a cui andava aggiunto un punteggio dato dalla quantità di altri sintomi generali riportati dal paziente. Veniva riportata una lista di possibili sintomi generali da tenere in considerazione, che rende l'idea della vastità delle manifestazioni cliniche associate alla fibromialgia: dolore muscolare, sindrome dell'intestino irritabile, affaticamento/stanchezza, difficoltà di pensiero o di memoria, debolezza muscolare, mal di testa, dolore/crampi addominali, intorpidimento/formicolio, vertigini, insonnia, depressione, stitichezza, dolore nella parte superiore dell'addome, nausea, nervosismo, dolore al petto, visione offuscata, febbre, diarrea, secchezza delle fauci, prurito, respiro sibilante, fenomeno di Raynaud, orticaria/pomfi, ronzio nelle orecchie, vomito, bruciore di stomaco, ulcere orali,

perdita/alterazione del gusto, convulsioni, secchezza oculare, mancanza di respiro, perdita di appetito, eruzione cutanea, sensibilità al sole, difficoltà di udito, facilità alla formazione di lividi, perdita di capelli, minzione frequente, minzione dolorosa e spasmi alla vescica. Il SSS score aveva un valore compreso tra 0 e 12. Il numero di tender points venne invece eliminato dai criteri necessari, riducendo la soggettività della valutazione clinica e rendendo la diagnosi più obiettiva. Era inoltre indispensabile escludere altre patologie che potessero spiegare il dolore. Venne introdotta infine il Fibromyalgia Severity score (FS score), data dalla somma di WPI e SSS score, che permetteva di dare un voto da 0 a 31 alla gravità della malattia [7].

1.5.3. Criteri ACR 2016

I criteri del 2010/2011 furono rivisti e validati dall'ACR nel 2016 e sono riportati nel dettaglio nella tabella I [8].

Tabella I. Criteri diagnostici di fibromialgia ACR 2016

Si può fare diagnosi di fibromialgia quando sono rispettati tutti e 3 i seguenti criteri:

- Presenza di dolore generalizzato, inteso come dolore in almeno 4 delle 5 regioni corporee elencate di seguito;
- Sintomi presenti alla stessa intensità da almeno tre mesi;
- Widespread Pain Index (WPI) ≥ 7 e Symptom Severity Scale (SSS) score ≥ 5 oppure WPI di 4 - 6 e SSS score ≥ 9.

La diagnosi di fibromialgia è valida indipendentemente da altre diagnosi e non esclude la presenza di altre malattie clinicamente importanti.

WPI: assegnare 1 punto per ogni area corporea in cui il paziente ha provato dolore nell'ultima settimana su una lista di 19 aree, divise in 5 regioni corporee. È compreso tra 0 e 19.

Regione 1: superiore sinistra

- Mandibola/mascella sinistra
- Cingolo scapolare sinistro
- Parte superiore del braccio sinistro
- Gomito/parte inferiore del braccio/polso/mano di sinistra

Regione 2: superiore destra

- Mandibola/mascella destra
- Cingolo scapolare destro
- Parte superiore del braccio destro
- Gomito/parte inferiore del braccio/polso/mano di destra

Regione 3: inferiore sinistra

- Anca/natica sinistra
- Inguine/parte superiore della gamba sinistra
- Ginocchio/parte inferiore della gamba/caviglia/piede di sinistra

Regione 4: inferiore destra

- Anca/natica destra
- Inguine/parte superiore della gamba destra
- Ginocchio/parte inferiore della gamba/caviglia/piede di destra

Regione 5: assiale

- Collo
- Parte superiore della schiena
- Parte inferiore della schiena
- Torace
- Addome

SSS score:

- Astenia
- Sonno non ristoratore
- Difficoltà di memoria e/o concentrazione

Per ognuno dei suddetti sintomi indicare il livello di severità nell'ultima settimana, assegnando un punteggio da 0 a 3 secondo la seguente scala:

0. Nessun problema
1. Problema lieve, intermittente
2. Problema moderato, presente spesso
3. Problema grave, persistente, che interferisce con la vita quotidiana

Assegnare 1 punto per ognuno dei seguenti sintomi che il paziente ha avuto negli ultimi sei mesi:

- Mal di testa
- Dolori/crampi addominali
- Depressione

Il SSS score è compreso tra 0 e 12.

Il **Fibromyalgia Severity Score (FS score)** è la somma di WPI e SSS score (punteggio totale tra 0 e 31).

Questa ultima versione, che è quella utilizzata nel presente studio, inquadra in modo più completo la sindrome fibromialgica. Come nelle versioni precedenti, viene mantenuto il criterio della cronicità della condizione, cioè la presenza dei sintomi da almeno tre mesi. Inoltre per indagare il sintomo principale della malattia, il dolore, si conferma il WPI, ma viene meglio delineato il concetto di dolore diffuso. Le 19 aree individuate per il calcolo del WPI sono infatti raggruppate in 5 regioni corporee e uno dei nuovi criteri è la presenza di dolore in almeno 4 di esse. Questa correzione elimina il problema della misclassificazione delle sindromi dolorose regionali, che si aveva con i criteri del 2010/2011. Anche il SSS score diventa più preciso: viene mantenuto il punteggio dato dalla severità dei tre sintomi principali, ma al posto della presenza di altri sintomi generali, interpretabile in modo soggettivo, viene valutata in particolare la presenza di mal di testa, depressione e dolori addominali. Infine, viene introdotta una differenza importante: la possibile coesistenza di altre patologie dolorose con la fibromialgia, perciò non è più necessario escludere la presenza di altre condizioni che possano spiegare l'origine del dolore.

In questa ultima versione, il FS score diventa una componente effettiva dei criteri diagnostici. Il suo valore varia da 0 (nessun sintomo) a 31 (sintomi gravi). A causa del modo in cui vengono determinati i criteri per la fibromialgia, un paziente con un punteggio < 12 non può soddisfare i criteri, ma la maggior parte (92-96%) dei pazienti con punteggio ≥ 12 li soddisfa. Nelle persone che soddisfano i criteri, il FS score può fornire una misura approssimativa della gravità della fibromialgia e una sua riduzione a < 12 in successive misurazioni indica un miglioramento della malattia.

1.5.4. Criteri pediatrici

Come anticipato, in età pediatrica si parla di Juvenile Primary Fibromyalgia Syndrome (JPFS). Yunus e Masi furono i primi a proporre dei criteri diagnostici per la JPFS nel 1985. Sebbene non siano mai stati validati, ad oggi sono gli unici criteri sviluppati specificamente per la diagnosi di fibromialgia nella popolazione pediatrica e sono comunemente utilizzati dai reumatologi pediatrici [14]. I criteri proposti nel 2010 dall'ACR per la popolazione adulta sono stati applicati ad un campione di adolescenti femmine, confrontandoli con i suddetti criteri di Yunus e Masi come gold standard, e sono state riscontrate una sensibilità del 89,4% e una specificità del 87,5%, suggerendo quindi che questi criteri possono essere applicati alla popolazione pediatrica [76]. I criteri ACR 2016 non sono invece stati valutati per la diagnosi di JPFS.

1.5.5. Biomarker diagnostici

Purtroppo ad oggi non sono ancora stati identificati dei biomarcatori specifici che permettano di fare diagnosi di fibromialgia. Vista la grande utilità dell'individuazione di marker diagnostici però, c'è un interesse crescente in questo ambito di studio. Sono infatti state svolte diverse indagini sulle differenze tra il proteoma di pazienti fibromialgici e di gruppi di controllo, analizzato con diverse tecniche e su vari campioni biologici. Due studi del proteoma in campioni di saliva hanno isolato 23 proteine con diversa espressione in pazienti con fibromialgia rispetto ai controlli ed entrambi hanno trovato una sovraespressione della transaldolasi (TALDO), della fosfoglicerato mutasi-1 (PGAM1) e della calgranulina A (S100-A8) [46], [45]. Studi del proteoma sul liquido cerebrospinale

hanno rilevato una sovra-espressione o sotto-espressione di 14 diverse proteine nei pazienti fibromialgici rispetto ai controlli. Le proteine identificate in più di uno studio includevano l'apolipoproteina C-III, che è stata isolata anche nel plasma a basse concentrazioni, e il complemento C4-A, che è stato osservato in alti livelli anche nel siero dei pazienti. Due gruppi di ricerca hanno studiato il proteoma plasmatico e identificato una differenza di espressione, rispetto ai controlli, di transferrina (TRFE), aptoglobina, α2-macroglobulina e catena β del fibrinogeno. La TRFE è stata osservata anche a livelli elevati nella saliva di pazienti con fibromialgia. Invece, le proteine identificate nella maggior parte degli studi nel siero dei pazienti affetti a livelli diversi dai controlli sono la catena A del fibrinogeno e la profilina-1. Le proteine identificate nel siero e nel plasma includono le catene A, B e C del fibrinogeno, l'amiloide sierica (componente P, proteina A4), C1qC e la trombospondina-1. La calgranulina C e la regione C della catena lambda-2 delle immunoglobuline sono state identificate sia nel siero che nella saliva. Le proteine identificate con alterazioni significative nei fluidi biologici dei pazienti fibromialgici sono quindi principalmente correlate al sistema immunitario, alla cascata del complemento, alla coagulazione e alla fibrinolisi. Sebbene siano state identificate diverse proteine però, al momento non si sa quale combinazione di biomarcatori possa offrire una migliore capacità diagnostica per la fibromialgia [77].

1.6. TERAPIA

Nonostante la migliore comprensione dei meccanismi patogenetici alla base della malattia, non è ancora stata individuata una terapia specifica e risolutiva per la sindrome fibromialgica e attualmente il trattamento prevede un approccio multi-disciplinare, volto a migliorare i numerosi e variabili sintomi della patologia e il loro impatto sulla qualità di vita dei pazienti affetti. Gli obiettivi principali del trattamento sono ridurre al minimo il dolore, migliorare il sonno, trattare i disturbi dell'umore e mitigare la fatica. A tale scopo vengono combinati diversi trattamenti farmacologici e non farmacologici, a seconda della sintomatologia del paziente.

1.6.1. Trattamento farmacologico

Attualmente in Europa, non ci sono farmaci approvati dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) per la sindrome fibromialgica. I farmaci che si sono dimostrati più efficaci nel trattamento della fibromialgia sono i farmaci ad azione centrale, in particolare gli antidepressivi e gli anticonvulsivanti. Esercitano la loro azione aumentando la presenza di neurotrasmettitori inibitori del dolore o diminuendo l'ipereccitabilità sistemica. Gli antidepressivi includono gli inibitori del reuptake della serotonina e della noradrenalina, principalmente la duloxetina, la mirtazapina e il milnacipran, e gli antidepressivi triciclici, come la amitriptilina. Tuttavia, gli effetti collaterali possono portare alla sospensione della terapia. Tra gli anticonvulsivanti, recenti meta-analisi hanno sottolineato che il pregabalin è efficace e sicuro per la fibromialgia ed è finora l'unico anticonvulsivante approvato dalla FDA per la fibromialgia. Gli oppioidi possono dare gravi effetti collaterali e non sono efficaci per il dolore fibromialgico, quindi il loro uso dovrebbe essere evitato. Il tramadolo è l'unico farmaco analgesico che può essere efficace nel ridurre il dolore della fibromialgia e ciò è dovuto ad un'azione agonista degli oppioidi combinata con l'inibizione della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina. Anche i miorilassanti, come la ciclobenzaprina, possono essere considerati per il trattamento della fibromialgia e la cannabis è stata recentemente proposta come un promettente fitoterapico [1].

I risultati ottenuti con il solo trattamento farmacologico sono spesso insoddisfacenti, per questo il trattamento farmacologico deve essere accompagnato da altri approcci.

1.6.2. Educazione del paziente

Il primo passo del trattamento non farmacologico consiste nell'educare il paziente e la famiglia, che devono riconoscere e comprendere la malattia. È importante legittimare la sofferenza del paziente, riconoscendo che la fibromialgia è una malattia "vera", ma va precisato che, pur essendo una condizione invalidante, non è progressiva e che il paziente stesso ha un ruolo predominante nella gestione della malattia. Il paziente deve capire l'importanza degli interventi non farmacologici, che spesso prevedono un cambiamento dello stile di vita, sul quale il soggetto ha un ruolo centrale.

1.6.3. Trattamento psichiatrico/psicologico

La fibromialgia è spesso associata a disturbi psichiatrici. Questi possono essere di per sé molto invalidanti, ma anche interferire con la gravità e il trattamento della fibromialgia, ad esempio aggravando la componente affettiva del dolore, amplificando i deficit funzionali o compromettendo l'aderenza terapeutica. Il rinvio psichiatrico è suggerito quando un disturbo psichiatrico concomitante non risponde ai farmaci fibromialgici prescritti o mostra manifestazioni cliniche gravi. La psicoterapia è considerata un intervento particolarmente utile per il trattamento del dolore cronico con eziologia fortemente connotata da fattori psicologici. L'integrazione fra trattamento psicoterapico e farmacologico ha anche lo scopo di ridurre i meccanismi di rinforzo cognitivi e comportamentali dolore-relati.

1.6.4. Riabilitazione ed esercizio fisico

La riabilitazione va iniziata in una fase precoce con l'obiettivo di prevenire l'aggravamento del dolore e le relative limitazioni delle attività quotidiane e della vita sociale. Un progetto di riabilitazione su misura per il paziente deve tener conto delle sue esigenze, preferenze, menomazioni attuali e potenziali, capacità residue e recuperabili, risorse disponibili e, infine, influenze ambientali e sociali.

È consigliato anche un esercizio aerobico graduale a basso impatto: l'attività fisica deve essere regolare, combinata con periodi di riposo e recupero. È stato dimostrato che l'esercizio aerobico regolare, come camminare, nuotare o andare in bicicletta, migliora la forma fisica, riduce il dolore e l'affaticamento e aumenta la capacità di svolgere le attività quotidiane nelle persone con fibromialgia, il che può anche modificare i livelli di endorfine e serotonina, che influenzano la soglia del dolore, l'umore e l'ansia. Combinando l'esercizio fisico aerobico a basso impatto con una dieta equilibrata si ha inoltre un effetto sinergico [50]. Lo stretching è un esercizio prezioso per recuperare l'elasticità muscolare. Anche l'attività fisica in acqua termale si è dimostrata efficace in alcuni studi clinici. Esistono diversi meccanismi fisiologici che potrebbero spiegare l'effetto benefico dell'esercizio fisico sui pazienti affetti da fibromialgia. L'attività fisica agisce infatti sui processi eziopatogenetici della malattia: ripristina l'input negativo nell'ippocampo e il corretto output dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, poiché l'esercizio fisico aumenta la complessità dendritica e l'espressione del fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF) nell'ippocampo, che è principalmente coinvolto nei processi cerebrali legati all'apprendimento, alla memoria e alla cognizione. Inoltre, l'esercizio fisico porta al rilascio del fattore di rilascio della corticotropina (CRF), stabilizzando i disturbi legati al dolore cronico e riducendo l'input dei nocicettori periferici. Influenza inoltre le vie del dolore attraverso il rilascio di oppioidi endogeni, glutammato e GABA.

In associazione all'esercizio fisico, sono importanti la terapia cognitivo-comportamentale, la meditazione e la mindfulness, che integrano mente e corpo. Anche le discipline di "meditazione in movimento" (tai-chi, yoga, qigong) possono essere efficaci.

Per quanto riguarda le terapie fisiche (termoterapia, massoterapia e crioterapia), attualmente il loro utilizzo si basa più sul parere di esperti che su prove scientifiche. Possono essere utilizzate anche terapie di supporto, come l'agopuntura [1], [50].

1.6.5. Alimentazione e supporto nutrizionale

È importante che il paziente mantenga un adeguato regime alimentare e nutrizionale e ed eventuali carenze (vitamina D, magnesio, fosforo e calcio) vanno corrette per ridurre il rischio di comorbidità.

1.7. ALIMENTAZIONE E FIBROMIALGIA

Gli interventi dietetici sono uno strumento utilizzato per il trattamento di molte malattie, poiché una dieta sana migliora la forma fisica, la salute mentale e le capacità cognitive. Attualmente però, non esiste alcuna dieta o integrazione vitaminica raccomandata per il trattamento della fibromialgia, dal momento che l'influenza della dieta sui sintomi di fibromialgia non è chiara [78]. Sono stati svolti numerosi studi a riguardo e di seguito sono descritti i risultati ottenuti sull'effetto dei principali tipi di alimentazione e di integrazione alimentare studiati, con particolare attenzione all'aderenza alla dieta mediterranea e al consumo di cibi ultra-processati, che sono oggetto del presente studio.

1.7.1. Dieta mediterranea

La dieta mediterranea è un modello nutrizionale ispirato alle abitudini alimentari di alcuni Paesi del bacino mediterraneo, in particolare Spagna, Italia e Grecia negli anni '60. La dieta venne riconosciuta dall'UNESCO come bene protetto e inserito nella lista dei patrimoni orali e immateriali dell'umanità nel 2010. Si tratta di un regime alimentare che privilegia alimenti di origine vegetale, freschi, al naturale, di stagione e di origine locale (come frutta, verdura, cereali, soprattutto integrali, patate, legumi, noci, semi), utilizza l'olio di oliva come principale grasso per cucinare e prevede un consumo più moderato di carni bianche, pesce, uova, latticini, vino rosso e dolci e un raro uso di carni rosse, grassi saturi animali e alcolici [79].
La dieta mediterranea è considerata uno dei modelli alimentari più sani al mondo e i suoi effetti benefici sono attribuibili principalmente ai numerosi alimenti ricchi di nutrienti biologicamente attivi e con proprietà antinfiammatorie e antiossidanti. Frutta, verdura, olio d'oliva, noci e semi sono fonti di polifenoli, carotenoidi, vitamina C e vitamina E. È stato dimostrato che i polifenoli svolgono una funzione antinfiammatoria, inibendo le molecole proinfiammatorie e modulando alcune vie infiammatorie come quelle di NF-κB, MAP-chinasi e dell'acido arachidonico. Inoltre, i componenti della dieta mediterranea sono fonte di acidi grassi monoinsaturi, come l'acido oleico contenuto nell'olio d'oliva, di acidi grassi polinsaturi omega-3, come l'acido alfa-linolenico che si trova nella frutta a guscio, di elevate quantità di flavonoidi e antiossidanti presenti nella frutta e nella verdura

e di fibre alimentari, che hanno un grande impatto sulla composizione del microbiota intestinale [80].

Una pietra miliare nella storia della dieta mediterranea è il Seven Countries Study [81], che è stato il primo studio multicentrico e longitudinale di lunga durata a esaminare sistematicamente la relazione tra dieta, stile di vita, fattori di rischio e tassi di malattie cardiache e ictus in popolazioni diverse (Stati Uniti, Finlandia, Paesi Bassi, Grecia, Italia, Giappone, Ex Jugoslavia). Fu ideato e diretto dal fisiologo e nutrizionista americano Ancel Keys a partire dalla fine degli anni '50 con l'obiettivo di esplorare l'ipotesi che le differenze nella frequenza di infarti e ictus tra le popolazioni potessero essere correlate allo stile di vita, con un'enfasi particolare sulla composizione della dieta, specialmente i grassi alimentari. È da questo studio che hanno origine la definizione e la promozione della dieta mediterranea, che risultò essere associata ai più bassi tassi di malattie cardiovascolari. In seguito, l'aderenza alla dieta mediterranea e la sua associazione con diverse patologie è stata ampiamente studiata.

Uno dei più importanti studi di intervento nutrizionale randomizzato controllato è il PREDIMED trial (acronimo di PREvención con DIeta MEDiterránea - prevenzione con dieta mediterranea), coordinato da R. Estruch [82]. Ha coinvolto 7.447 partecipanti spagnoli (uomini tra 55 e 80 anni e donne tra 60 e 80 anni) ad alto rischio di malattie cardiovascolari, ovvero con presenza di diabete mellito di tipo 2 o di almeno tre fattori di rischio cardiovascolare come fumo, sovrappeso/obesità, ipertensione, dislipidemia, ma che non avevano ancora presentato eventi cardiovascolari, concentrandosi quindi sulla prevenzione primaria. I pazienti furono divisi in tre gruppi con indicazione a seguire tre regimi alimentari diversi: dieta mediterranea + olio extra vergine d'oliva, dieta mediterranea + frutta secca, gruppo di controllo, a cui è comunque stata consigliata una dieta a basso contenuto di grassi. Lo studio ha dimostrato risultati significativi in termini di riduzione di circa il 30% dell'endpoint primario composito di infarto miocardico, ictus o morte per cause cardiovascolari nei due gruppi aderenti alla dieta mediterranea rispetto al gruppo del controllo. La durata pianificata in origine era di 6 anni, ma il trial è stato interrotto anticipatamente dopo un follow-up di 4,8 anni per motivi etici, visto il beneficio chiaramente evidente della dieta mediterranea.

Negli ultimi decenni sono stati svolti altri studi sull'argomento, sia di tipo osservazionale che interventistico, e i risultati sono piuttosto concordi sui benefici della dieta mediterranea: l'aderenza a questo regime alimentare si associa a una riduzione del rischio cardiovascolare, a una riduzione del rischio di diabete mellito di tipo 2, alla prevenzione dello sviluppo di sindrome metabolica e alla sua remissione. Inoltre una maggiore aderenza alla dieta mediterranea è inversamente correlata alla mortalità per cancro nella popolazione generale e alla mortalità per tutte le cause tra i sopravvissuti al cancro. Essa si associa a un minor rischio di tumori del colon-retto, del distretto testa-collo, delle vie respiratorie, dello stomaco, del fegato, della vescica e della mammella con recettori estrogenici negativi. Le evidenze derivanti da studi clinici randomizzati controllati (RCT) sul cancro sono però limitate. Risultati suggestivi dei benefici della dieta mediterranea sulla funzione cognitiva e sulle malattie neurodegenerative sono inoltre stati riportati da numerosi studi osservazionali e da alcuni RCT. Infine, la dieta mediterranea sembra essere in grado di ridurre i processi biologici legati all'invecchiamento, dal momento che si associa ad una maggiore lunghezza telomerica, e secondo studi osservazionali ha un'associazione inversa con la mortalità complessiva, anche se questo ultimo dato richiede ulteriori studi controllati per essere confermato [79].
Anche per quanto riguarda il dolore muscolo-scheletrico, la dieta mediterranea sembra portare dei benefici. Studi interventistici su pazienti con artrite reumatoide hanno dimostrato un miglioramento nel gruppo che seguiva la dieta rispetto al gruppo di controllo, in termini di intensità di dolore, di rigidità mattutina, di funzione fisica, di attività di malattia e in certi aspetti della qualità di vita [83] [84].
Per quanto riguarda l'impatto della dieta mediterranea sui sintomi di fibromialgia, sono stati svolti alcuni studi [85], [86], [87], [88], sia trasversali che interventistici, con risultati promettenti nei diversi outcome misurati. Le evidenze da studi controllati randomizzati sono però poco numerose. I risultati degli studi sopracitati sugli effetti della dieta mediterranea sui sintomi di fibromialgia sono variabili: riportano un minor punteggio del FIQR nei soggetti con una migliore aderenza alla dieta mediterranea e sostengono la correlazione con una minore intensità di dolore o di interferenza del dolore nella funzione fisica. Per quanto riguarda la sintomatologia psicologica, prevalgono invece i risultati non significativi.

1.7.2. Consumo di cibi ultra-processati e classificazione NOVA

A partire dalla seconda metà del secolo scorso, i prodotti confezionati di marca, pronti da mangiare, da bere o da riscaldare, veloci e comodi, hanno assunto un ruolo sempre più importante nelle forniture alimentari, sostituendo modelli alimentari consolidati basati su alimenti minimamente trasformati e pasti preparati al momento. Riconoscendo che l'eccessiva dipendenza dagli alimenti trasformati, in particolare quelli ad alto contenuto energetico e ricchi di zuccheri, grassi e sale, sta gradualmente soppiantando i pasti preparati in casa e il consumo di frutta e verdura fresca, l'Organizzazione delle Nazioni Unite per l'alimentazione e l'agricoltura (FAO, dall'inglese "Food and Agriculture Organization of the United Nations") ha pubblicato un rapporto tecnico per fornire indicazioni a Paesi e ricercatori su come integrare la raccolta di informazioni sugli alimenti trasformati nelle loro indagini sui consumi alimentari. In questo rapporto guida sono stati descritti due esempi di classificazioni alimentari basate sulla trasformazione alimentare: uno sviluppato nell'ambito di EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) da Slimani et al. nel 2009 [89] e NOVA, un sistema di classificazione alimentare sviluppato da Monteiro et al. dell'Università di San Paolo, in Brasile nel 2010 [90]. Esistono poi altre tre classificazioni degli alimenti basate sulla trasformazione alimentare (González-Castell et al., 2007 [91]; Asfaw, 2011[92]; Eicher-Miller et al., 2012 [93]), ma il sistema di classificazione degli alimenti NOVA, con la sua identificazione e definizione degli alimenti ultra-processati, è di gran lunga quello maggiormente applicato nella letteratura scientifica [94] ed è descritto nel dettaglio nella tabella II.

Tabella II. Classificazione NOVA degli alimenti [94]

Classe	Definizione
Classe 1 Alimenti non processati (Unprocessed foods, UF) o minimamente processati (minimally processed foods, MPF)	Non processati (UF): parti commestibili di piante (frutti, semi, foglie, steli, radici, tuberi) o di o da animali (muscoli, grasso, frattaglie, uova, latte), funghi e alghe, tutti dopo separazione dalla natura. Acqua di sorgente e di rubinetto. Minimamente processati (MPF): alimenti non trasformati, alterati da processi industriali come la rimozione di parti non commestibili o indesiderate, essiccazione, polverizzazione, spremitura, frantumazione, macinazione, frazionamento, cottura a vapore, bollitura, tostatura e pastorizzazione, refrigerazione, congelamento, confezionamento in contenitori, confezionamento sottovuoto, fermentazione analcolica e altri metodi che non aggiungono sale, zucchero, oli o grassi o altre sostanze alimentari al prodotto originale. L'obiettivo principale di questi processi è prolungare la durata di vita degli alimenti non processati, consentendone la conservazione per un consumo più prolungato, o rendendoli commestibili, e, spesso, rendendone la preparazione più semplice o più varia. Raramente, gli alimenti minimamente trasformati contengono additivi che prolungano la durata del prodotto, proteggono le proprietà originali o prevengono la proliferazione di microrganismi.
Classe 2 Ingredienti culinari processati (Processed Culinary Ingredients, PCI)	Sostanze ottenute direttamente da alimenti della classe 1 o dalla natura, mediante processi industriali quali spremitura, centrifugazione, raffinazione, estrazione o estrazione mineraria, utilizzate per preparare, condire e cucinare alimenti della classe 1. Possono contenere additivi che prolungano la durata del prodotto, proteggono le proprietà originali o prevengono la proliferazione di microrganismi.
Classe 3 Cibi processati (Processed foods, PC)	Prodotti ottenuti aggiungendo sale, olio, zucchero o altri ingredienti della classe 2 ad alimenti della classe 1, utilizzando metodi di conservazione come l'inscatolamento e l'imbottigliamento e, nel caso di pane e formaggi, la fermentazione analcolica. I processi e gli ingredienti utilizzati sono progettati per aumentare la durata degli alimenti della classe 1 e renderli più gradevoli, modificandone o migliorandone le qualità sensoriali. Possono contenere additivi che prolungano la durata del prodotto, ne proteggono le proprietà originali o prevengono la proliferazione di microrganismi.

Classe 4 Cibi ultra-processati (Ultra-processed foods, UPF)	Formulazioni di ingredienti, per lo più di esclusivo uso industriale, realizzate mediante una serie di processi industriali, molti dei quali richiedono attrezzature e tecnologie sofisticate (da qui il termine "ultra-processati"). I processi utilizzati per produrre alimenti ultra-processati includono: il frazionamento di alimenti interi in sostanze; le modifiche chimiche di tali sostanze; l'assemblaggio di sostanze alimentari non modificate e modificate utilizzando tecniche industriali come l'estrusione, lo stampaggio e la pre-frittura; l'uso di additivi in varie fasi di produzione, le cui funzioni includono il rendere il prodotto finale appetibile o iper-appetibile; e un confezionamento sofisticato, solitamente con plastica e altri materiali sintetici. Gli ingredienti includono zucchero, oli o grassi, o sale, generalmente in combinazione, e sostanze che sono fonti di energia e nutrienti, che non hanno o hanno un uso culinario raro, come lo sciroppo di mais ad alto contenuto di fruttosio, gli oli idrogenati o inter-esterificati e le proteine isolate. Classi di additivi la cui funzione è rendere il prodotto finale appetibile o più appetibile, come aromi, esaltatori di sapidità, coloranti, emulsionanti e dolcificanti, addensanti e agenti antischiuma, volumizzanti, agenti di carbonatazione, schiumogeni, gelificanti e agenti di rivestimento. Additivi che prolungano la durata del prodotto, proteggono le proprietà originali o prevengono la proliferazione di microrganismi.

I processi e gli ingredienti utilizzati nella produzione di alimenti ultra-processati del gruppo 4 li rendono estremamente convenienti (pronti al consumo, quasi indeperibili) e molto attraenti (iper-appetitosi) per i consumatori, e altamente redditizi (ingredienti a basso costo, lunga conservabilità) per i loro produttori. Ma questi processi li rendono anche tipicamente sbilanciati dal punto di vista nutrizionale e ne favoriscono un consumo eccessivo, al punto che gli UPF stanno soppiantando tutti gli altri tre gruppi alimentari NOVA, che sono alla base di modelli alimentari consolidati, compresi quelli noti per promuovere una vita lunga e sana [94].

Numerosi studi, ecologici, trasversali e randomizzati controllati, hanno correlato un elevato consumo di alimenti ultra-processati ad un aumentato rischio di diverse patologie croniche, tra cui obesità [95], [96], [97], [98], malattie cardiovascolari [99], ipertensione [100], sindrome metabolica [101], dislipidemie [102], cancro (ad

eccezione del cancro alla prostata e al colon-retto) [103] e depressione [104], [105]. L'eccessivo consumo di UPF si associa anche ad un'accelerazione dell'invecchiamento biologico [106] e ad un aumento della mortalità per tutte le cause [107], [108].

È stata dimostrata la correlazione tra l'aumento del consumo di cibi ultra-processati e il deterioramento complessivo della qualità nutrizionale delle diete, ma si ritiene che gli effetti negativi elencati siano dovuti non solo all'alterato profilo nutrizionale (alto contenuto di zuccheri, grassi, sale e basso contenuto di fibre e micronutrienti), ma anche alla matrice alimentare alterata, alla presenza di additivi e alla "ultra-palatabilità", che favorisce un consumo eccessivo di questi alimenti [94].

Nei soggetti fibromialgici sono stati svolti degli studi sull'effetto di diete di eliminazione/restrizione di diversi alimenti, che hanno alcune caratteristiche in comune con la dieta a basso contenuto di UPF, sui sintomi della malattia.

Lo studio RCT di Silva et al. del 2022 [109] ha concluso che una dieta antinfiammatoria e a basso contenuto di FODMAP ha migliorato tutte le caratteristiche cliniche esaminate dei pazienti con fibromialgia.

Alcuni studi [110], [111], [112] hanno invece analizzato l'effetto in pazienti fibromialgici di diete di eliminazione degli additivi, sostanze presenti in elevate quantità negli UPF e che sembrano responsabili, anche se solo in parte, degli effetti negativi di questi alimenti, riportando risultati promettenti. In contrasto con tali esiti è invece lo studio [113] di Vellisca et al. sugli effetti di una dieta di eliminazione di glutammato monosodico e aspartame. Nonostante gli studi riportati non siano specificamente incentrati sul consumo di cibi ultra-processati, sembrano suggerire che uno dei principali componenti degli UPF, ovvero gli additivi, abbiano un effetto negativo sui sintomi di fibromialgia, incentivando quindi lo sviluppo di apposite ricerche sull'argomento.

Infine, un'osservazione importante è che la dieta mediterranea, con il suo focus su cibi freschi e poco trasformati, è in linea con i principi della classificazione NOVA, che incoraggia un consumo equilibrato di alimenti naturali e minimamente lavorati, e una riduzione degli alimenti ultra-processati.

1.7.3. Diete plant-based

Diversi studi interventistici hanno dimostrato il beneficio di diete vegetariane o vegane su alcuni dei sintomi di fibromialgia. Questi regimi alimentari hanno delle caratteristiche comuni con la dieta mediterranea, dal momento che prevedono l'assunzione di cibi ricchi di fibre, carotenoidi, vitamine e fonte di polifenoli, che hanno quindi un effetto antiossidante.

Lo studio di Donaldson et al. [114] ha seguito trenta soggetti fibromialgici, ai quali è stato proposto di seguire una dieta vegetariana pura e prevalentemente cruda. La dieta consisteva in frutta cruda, insalate, succo di carota, tuberi, prodotti a base di cereali, frutta secca, semi e un succo di erba di orzo disidratato. I risultati misurati sono stati il questionario sull'impatto della fibromialgia (FIQ), il questionario SF-36, che permette di misurare come la salute fisica e mentale influenzino le attività quotidiane e il benessere generale, un questionario sulla qualità della vita (QOLS) e misurazioni delle prestazioni fisiche. Alla fine del periodo di osservazione di 7 mesi, sono stati rilevati una riduzione del punteggio del FIQ e un miglioramento significativo di 7 sotto-scale su 8 del SF-36, mentre la sotto-scala del dolore corporeo non ha prodotto risultati significativi. È stato riportato un miglioramento anche della qualità di vita (QOLS) e delle prestazioni fisiche, valutate tramite l'esecuzione di specifici esercizi.

Nello studio controllato non randomizzato di K. Kaartinen et al. [115] è stato valutato l'effetto di una dieta vegana rigorosa, povera di sale e cruda, sui sintomi di 18 pazienti affetti da fibromialgia durante e dopo un periodo di intervento di 3 mesi. Il gruppo di controllo di 15 pazienti continuava la usuale dieta onnivora. I risultati hanno evidenziato miglioramenti significativi nella VAS del dolore, nella rigidità articolare, nella qualità del sonno, nel questionario di valutazione della salute (HAQ) e nel questionario sulla salute generale (GHQ).

Lo studio di Hänninen [116] ha valutato l'effetto di una dieta vegana cruda, consistente in bacche, frutta, verdura e radici, noci, semi germinati e germogli, ovvero alimenti ricchi di carotenoidi, vitamine C ed E e quindi fonte di polifenoli, su soggetti affetti da artrite reumatoide, da fibromialgia e su controlli sani. Il passaggio dei soggetti fibromialgici alla dieta ha comportato una riduzione della rigidità e del dolore articolare, nonché un miglioramento della loro percezione di salute.

Le diete plant-based hanno quindi complessivamente mostrato un miglioramento sui sintomi di fibromialgia, ma il loro effetto sul sintomo principale della malattia, ovvero il dolore, è controverso. Inoltre, il beneficio apportato da questi regimi alimentari potrebbe essere dovuto alla riduzione del BMI ad essi associata [78].

1.7.4. Dieta low-FODMAP

I FODMAP (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols) sono un gruppo di carboidrati a catena corta (zuccheri e alcoli dello zucchero) e possono essere scarsamente digeriti nell'intestino tenue di alcune persone. Questo li rende altamente fermentabili dai batteri presenti nell'intestino crasso. Esempi di FODMAP sono il lattosio, il fruttosio, i fruttani, i galatto-oligosaccaridi e i polioli (sorbitolo, mannitolo, xilitolo) e si trovano in diversi tipi di frutta, verdura, legumi, cereali e latticini.

Studi hanno dimostrato l'efficacia di una dieta a basso contenuto di FODMAP sul miglioramento dei sintomi della sindrome dell'intestino irritabile (IBS), che colpisce circa il 70% delle persone affette da fibromialgia. Alcuni ricercatori hanno quindi studiato l'effetto di una dieta low-FODMAP sui sintomi generali di fibromialgia, ottenendo risultati promettenti [117], [118], [109].

Una dieta a basso contenuto di FODMAP prevede:

- Fase di eliminazione: si eliminano rigorosamente tutti gli alimenti ad alto contenuto di FODMAP dalla dieta.
- Fase di reintroduzione: si reintroducono uno alla volta i diversi tipi di FODMAP per identificare quali di essi scatenano i sintomi.
- Fase di personalizzazione e mantenimento**:** una volta identificati i trigger individuali, si possono reintrodurre gli alimenti tollerati e mantenere un'alimentazione a basso contenuto solo per i FODMAP che scatenano i sintomi [117].

1.7.5. Apporto nutrizionale e integratori alimentari

Come anticipato, negli ultimi anni l'attenzione si sta spostando sullo studio degli effetti sulla salute del tipo di lavorazione e del grado di trasformazione degli alimenti, piuttosto che sull'analisi dell'apporto nutrizionale. I due fattori sono comunque correlati, dal momento che diete ricche di cibi ultra-processati sembrano

essere associate ad un inadeguato apporto di nutrienti. Sono stati svolti diversi studi sull'uptake di nutrienti in soggetti fibromialgici.

Uno studio trasversale spagnolo [119] ha analizzato, tramite un questionario di frequenza alimentare, la dieta di una popolazione di soggetti fibromialgici e di un gruppo di controllo, stimando poi l'intake di nutrienti tramite un apposito software e confrontando i risultati con il fabbisogno medio nella popolazione generale. È stato osservato che l'assunzione alimentare media di grassi totali, grassi saturi, grassi monoinsaturi, calcio, iodio e sodio era significativamente inferiore nelle donne con fibromialgia rispetto ai pazienti di controllo. Inoltre la maggioranza dei pazienti di entrambi i gruppi ha mostrato un intake di ferro, calcio, acido folico, vitamina E e vitamina D minore della dose giornaliera raccomandata. Nello stesso studio è stata valutata la severità di malattia dei soggetti fibromialgici tramite FIQR e Visual Analogue Scale (VAS) per il dolore: un apporto inferiore di alcuni micronutrienti, tra cui fosforo, ferro, zinco, vitamina B1, vitamina B6, acido folico e vitamina C, è risultato correlato a punteggi più elevati nel FIQR e un apporto inferiore di vitamina B6 è risultato correlato anche alla VAS.

Uno studio osservazionale trasversale [120] su 43 donne fibromialgiche e 44 donne controlli sani ha mostrato che il gruppo di controllo ha un consumo medio di nutrienti maggiore del gruppo con fibromialgia, fatta eccezione per il ferro. Tuttavia, solo l'apporto calorico, i carboidrati, le proteine e i lipidi in grammi e la percentuale di lipidi, vitamina A, E, B12, folato, selenio e calcio erano statisticamente significativi. Nel gruppo fibromialgici sono state riscontrate inoltre una correlazione negativa tra livelli di vitamina E e punteggio del FIQ e una correlazione positiva tra percentuale di proteine e soglia del dolore.

Sono stati svolti inoltre diversi studi sulla supplementazione di specifici nutrienti.

Vitamina D

Studi osservazionali hanno suggerito un possibile collegamento tra carenza di vitamina D e dolore cronico, in particolare nella fibromialgia. Inoltre, la carenza di vitamina D può avere un ruolo nella sensibilizzazione centrale [50]. Uno studio randomizzato controllato con placebo su 30 soggetti fibromialgici con livelli sierici di calcifediolo inferiori a 80 nmol/L (32 ng/mL) ha dimostrato una riduzione notevole e statisticamente significativa dei punteggi medi sulla VAS del dolore nel gruppo di trattamento con colecalciferolo rispetto al gruppo con placebo [121].

Risultati analoghi sono stati riscontrati in un altro studio RCT con placebo su un gruppo di 74 soggetti fibromialgici [122].
La vitamina D potrebbe contribuire alla modulazione della trasmissione nocicettiva nei muscoli scheletrici, avere effetti antinfiammatori e immunomodulatori, in particolare potrebbe ridurre la produzione di prostaglandina E2, che aiuta a regolare le vie infiammatorie. Infine la vitamina D influenza la sintesi e il funzionamento dei neurotrasmettitori, inclusa la serotonina, i cui livelli sono alterati nella fibromialgia [50].

Magnesio

È stato osservato che le persone con fibromialgia presentano spesso bassi livelli di magnesio. Nel contesto della sindrome, questo elemento ha un importante ruolo nella prevenzione della sensibilizzazione centrale, infatti blocca i recettori NMDA del glutammato, coinvolti nell'eziopatogenesi. Inoltre, il magnesio è coinvolto nella regolazione della funzione muscolare ed è essenziale per la sintesi di ATP perché l'ATP viene immagazzinato nell'organismo come un composto magnesio-ATP. Bassi livelli di ATP sono comuni nelle persone con fibromialgia e si pensa che questa carenza svolga un ruolo significativo nello sviluppo di molti sintomi. Il magnesio è anche coinvolto nella regolazione della sintesi ormonale, inclusa la noradrenalina, che spesso si riscontra essere sovraprodotta nei pazienti fibromialgici. Inoltre, il magnesio influisce sulla modulazione di vari recettori nervosi, come NMDA e 5-HT3, che sono coinvolti nello sviluppo del dolore neuropatico sperimentato dai pazienti. La carenza di magnesio è stata associata a dolore muscolare, affaticamento, disturbi del sonno e ansia, tutti sintomi comuni della fibromialgia [50]. L'integrazione di magnesio sembra ridurre il dolore e lo stress in soggetti fibromialgici [123] e anche la soglia di pressione dei tender points e i livelli di ansia e depressione quando associato all'amitriptilina [124].

Vitamina B12

La vitamina B12 agisce sui meccanismi patogenetici alla base della fibromialgia, dal momento che inibisce i mediatori infiammatori, che possono contribuire alla genesi del dolore, contribuisce al potenziamento dei segnali inibitori nelle vie del dolore, aumentando l'efficacia della noradrenalina e della serotonina, e stimola la rigenerazione dei nervi danneggiati e l'inibizione dell'attività neuronale ectopica spontanea. Studi clinici hanno confermato il potenziale beneficio della vitamina

B12 nel trattamento della fibromialgia. Uno studio ha dimostrato che i pazienti con fibromialgia che hanno ricevuto frequenti iniezioni di B12 con assunzione orale supplementare di B9 hanno riportato un sollievo dai sintomi. In un altro studio, la somministrazione giornaliera di 1000 µg di vitamina B12 orale per 50 giorni ha dimostrato di migliorare significativamente la gravità della fibromialgia e i punteggi di ansia nei pazienti [50].

Altri integratori

Infine, risultati promettenti sulla riduzione della sintomatologia della fibromialgia stanno emergendo da studi sull'integrazione di CoenzimaQ10, che è coinvolto nella catena di trasporto degli elettroni nel mitocondrio e ha capacità antiossidante, di probiotici, che modulano il sopracitato asse microbiota intestinale-cervello, di omega-3, che grazie alla loro azione anti-infiammatoria possono bloccare il processo di neuro-infiammazione alla base della malattia, e di melatonina, un potente antiossidante endogeno che regola numerosi processi fisiologici, come i ritmi circadiani, la modulazione del dolore, l'umore e l'equilibrio immunitario. Altre molecole studiate sono la S-adenosilmetionina (SAMe), un composto naturale dalle proprietà neuro-protettive, coinvolto in reazioni di metilazione e quindi di espressione genica e nella modulazione della nocicezione, la Acetil-L-carnitina (ALA), anch'essa agente neurotrofico e antiossidante, e la curcumina, il composto attivo della curcuma, che riduce la produzione di citochine pro-infiammatorie e aumenta i livelli di sostanze antiossidanti [50].

1.7.6. Dieta gluten-free

La dieta ad eliminazione del glutine ha mostrato risultati controversi sull'efficacia nel ridurre la sintomatologia tipica della fibromialgia [78]. Tuttavia, alcuni pazienti fibromialgici soffrono di disturbi gastrointestinali legati ad una sensibilità al grano non celiaca (Non-Celiac Wheat Sensitivity, NCWS), una condizione in cui i sintomi sono scatenati dal grano in assenza di celiachia o allergia al grano. È stato suggerito che sia le risposte immunitarie innate che quelle adattative svolgano un ruolo nella NCWS. Una dieta senza glutine può quindi essere un intervento non farmacologico per i pazienti con fibromialgia e sensibilità al glutine [50].

2. MATERIALI E METODI

2.1. DISEGNO DELLO STUDIO

2.1.1. Obiettivo dello studio

Il presente studio è uno studio osservazionale trasversale su un campione di soggetti fibromialgici che si pone l'obiettivo di valutare la correlazione tra:

1. Livello di aderenza alla dieta mediterranea e severità dei sintomi di fibromialgia;
2. Percentuale di consumo giornaliero di cibi ultra-processati e severità dei sintomi di fibromialgia;
3. Livello di attività fisica e severità dei sintomi di fibromialgia.

Il risultato atteso è un aumento della severità di malattia al diminuire dell'aderenza alla dieta mediterranea, all'aumentare del consumo di cibi ultra-processati e al diminuire del livello di attività fisica.

2.1.2. Raccolta dati

La raccolta dei dati necessari è stata condotta attraverso un questionario anonimo online, nel periodo di aprile, maggio e giugno 2025, su un campione di soggetti italiani con diagnosi di fibromialgia. La maggior parte dei pazienti è stata reclutata tramite l'organizzazione di volontariato Comitato Fibromialgici Uniti (CFU) – Italia, in particolare tramite il referente dell'associazione per la regione Veneto. Il questionario è stato inviato via e-mail agli iscritti residenti in Veneto. Una piccola percentuale di partecipanti è stata invece reclutata nell'ambulatorio di fibromialgia dell'Azienda Ospedaliera di Padova. In questo caso il link al questionario è stato fornito direttamente ai pazienti dopo la visita.

2.1.3. Selezione del campione

I criteri di inclusione allo studio sono l'accettazione del consenso informato, l'età maggiore di 18 anni e la diagnosi ufficiale di fibromialgia secondo i criteri ACR 2016. Per quanto riguarda la diagnosi di fibromialgia, innanzitutto è stato specificato nell'introduzione del questionario che lo studio era rivolto esclusivamente a pazienti affetti dalla sindrome. Inoltre, uno dei quesiti chiedeva

direttamente al soggetto se avesse ricevuto la diagnosi di fibromialgia da parte di un medico. Infine, è stato verificato che fossero rispettati tutti i criteri ACR 2016, attraverso apposite domande. Sono stati inclusi nello studio solamente i soggetti che rispettassero entrambe le suddette condizioni. Gli individui che hanno negato una diagnosi ufficiale sono stati esclusi dallo studio, anche qualora fossero risultati positivi a tutti i criteri diagnostici. In questo studio trasversale non è stato ritenuto opportuno reclutare un gruppo di controllo.

2.2. QUESTIONARI

Come anticipato, la raccolta dati è stata effettuata tramite un questionario anonimo online.

La prima parte comprendeva:

- Richiesta del consenso informato
- Domande su dati demografici e clinici;
- Domande necessarie a confermare la diagnosi di fibromialgia secondo i criteri ACR 2016.

Sono state poi raccolte le informazioni sulle abitudini alimentari e sul livello di attività fisica tramite:

- Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS) per misurare il grado di aderenza alla dieta mediterranea;
- Questionario di frequenza alimentare basato sul questionario NOVA (NOVA Food Frequency Questionnaire, NOVA FFQ), per quantificare in particolare il consumo giornaliero di cibi ultra-processati;
- International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) per valutare il livello di attività fisica dei partecipanti.

È stata quindi misurata la severità dei sintomi, in particolare sono stati valutati:

- l'impatto complessivo della malattia attraverso:
    - Fibromyalgia Severity Score (FSS);
    - Fibromyalgia Impact Questionnaire - Revised (FIQR);
    - Scala di valutazione General Health (GH);
- i sintomi psicologici tramite Depression Anxiety Stress Scale – 21 items (DASS-21);
- la qualità del sonno con il Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).

Tutti i questionari utilizzati sono stati tradotti e validati in Italia e sono ampiamente utilizzati nella letteratura internazionale.

2.2.1. Dati demografici e clinici

Le prime domande del questionario erano volte a raccogliere informazioni sulle caratteristiche demografiche e sulla storia clinica dei soggetti. L'elenco dei dati indagati è riportato nella tabella III.

Tabella III. Elenco dei dati demografici e clinici indagati

• Sesso	• Gravidanza
• Età (anni compiuti)	• Allattamento
• Peso	• Abitudine tabagica
• Altezza	• Storia di abuso di alcol
• BMI	• Storia di abuso di droghe
• Stato civile	• Anno di diagnosi di fibromialgia
• Livello di istruzione	• Comorbidità
• Stato occupazionale	• Terapia farmacologica in atto
• Menopausa	• Assunzione di integratori

2.2.2. Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS)

In questo studio è stata utilizzata la versione italiana del MEDAS, un questionario self-report progettato per valutare in modo pratico l'aderenza di una persona alla dieta mediterranea. Il suo scopo pertanto non è valutare il consumo calorico o di singoli nutrienti, ma quanto il pattern alimentare di un individuo si avvicina al modello mediterraneo, per poter poi valutare l'associazione tra il grado di aderenza e la severità di malattia. È stato sviluppato ed utilizzato del contesto del PREDIMED trial [82], descritto nei capitoli precedenti, e costituisce uno strumento standardizzato, tradotto in molte lingue e validato in diversi Paesi, tra cui l'Italia [125], a partire dal questionario originale [126] ed è ampiamente utilizzato in ambito clinico e di ricerca. È composto in tutto da 14 domande, di cui 12 relative alla frequenza abituale di consumo di 12 alimenti (olio extravergine di oliva; verdura; frutta; carni rosse e derivati; burro, margarina o panna; bevande zuccherate o gassate; vino; legumi; pesce o frutti di mare; dolci confezionati; soffritto) e 2 sulle abitudini alimentari (utilizzo preferenziale di olio di oliva come grasso per cucinare; consumo maggiore di carni bianche rispetto alle carni rosse). Per ogni alimento è specificata la quantità media di una porzione e sono riportati esempi pratici per agevolare la compilazione e rendere obiettiva l'interpretazione delle domande. A ogni item viene assegnato un punteggio pari a 1, se la risposta è compatibile con le caratteristiche della dieta mediterranea, o pari a 0, se la risposta si discosta dai principi di tale modello alimentare. Pertanto, il punteggio risultante varia da 0 a 14: valori ≤ 5 indicano una scarsa aderenza alla dieta mediterranea, mentre un punteggio ≥ 10 indica una buona aderenza; uno score di 6-9 rappresenta una condizione intermedia.

Il questionario italiano utilizzato è riportato nel dettaglio nell'allegato A.

2.2.3. NOVA Food Frequency Questionnaire (NOVA FFQ)

Nel presente studio sono state raccolte informazioni dettagliate sulle abitudini alimentari dei partecipanti attraverso un questionario di frequenza alimentare (Food Frequency Questionnaire, FFQ) basato sul NOVA FFQ [127], un questionario validato, volto a valutare i tipi di cibo consumato dagli adulti italiani secondo la classificazione NOVA [90], [94], che, come descritto precedentemente in un paragrafo dedicato, divide gli alimenti in quattro gruppi in base al livello di processazione a cui sono andati incontro. Di particolare interesse per lo studio è quantificare il consumo giornaliero percentuale degli alimenti di classe 4, ovvero i cibi-ultra-processati, per poterne poi valutare l'associazione con la severità di malattia. Il questionario è composto da 94 item, per ognuno dei quali sono indagate la frequenza di consumo e la quantità in un mese tipico negli ultimi 12 mesi. Per la frequenza è chiesto ai partecipanti di scegliere una tra 10 opzioni (mai o meno di una volta al mese; 1-3 volte al mese; 1 volta a settimana; 2 volte a settimana; 3 volte a settimana; 4 volte a settimana; 5 volte a settimana; 6 volte a settimana; tutti i giorni; se tutti i giorni, quante volte al giorno), mentre per la quantità è riportata per ogni alimento una porzione media di riferimento italiana e viene chiesto di indicare il numero di porzioni consumate in ogni occasione d'uso, scegliendo una tra 6 opzioni (0,5 porzioni; 1 porzione; 1,5 porzioni; 2 porzioni; 2,5 porzioni; 3 porzioni). I 94 item sono suddivisi in 9 gruppi alimentari principali: 1) frutta e noci; 2) verdura e legumi; 3) cereali e tuberi; 4) carne e pesce; 5) latte, latticini e uova; 6) oli, grassi e condimenti; 7) dolci e dolcificanti; 8) bevande; e 9) altro. Nel presente studio, la quantità consumata per ciascun item e per ciascun gruppo alimentare è stata calcolata in grammi al giorno. Inoltre, tutti gli alimenti e le bevande sono stati classificati in base al livello di lavorazione, seguendo le indicazioni della classificazione NOVA, e sono stati quindi raggruppati nelle quattro classi: 1) cibi non processati e minimamente processati (Minimally Processed Foods, MPF); 2) ingredienti culinari processati (Processed Culinary Ingredients, PCI); 3) cibi processati (Processed Foods, PF); e 4) cibi ultra-processati (Ultra-Processed Foods, UPF). Per ciascun gruppo NOVA sono stati calcolati il consumo giornaliero in grammi e il rapporto tra i grammi/die consumati con i grammi totali di cibo consumati in un giorno da ciascun partecipante. Inoltre, le prime tre classi (MPF, PCI e PF) sono state unite in un unico gruppo, quindi è stato fatto un confronto tra

il consumo giornaliero percentuale di questo gruppo di alimenti e il consumo giornaliero percentuale di cibi ultra-processati del gruppo 4.
L'elenco degli alimenti indagati dal questionario FFQ è consultabile nell'allegato B.

2.2.4. International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) – short version

Il questionario internazionale sull'attività fisica (IPAQ) è uno strumento standardizzato ampiamente utilizzato nella ricerca e nella sorveglianza della salute pubblica per misurare i livelli di attività fisica e sedentarietà nelle popolazioni adulte. È stato ideato alla fine degli anni Novanta, validato a livello internazionale da Craig et al. [128] e tradotto e validato in Italia da Mannocci et al. nel 2010 [129]. Dell'IPAQ esistono una versione lunga e una breve e nel presente studio è stata utilizzata quella breve, più adatta a fini di ricerca per il numero limitato di domande che la rende più semplice da somministrare.
Il questionario è diviso in due parti: la prima parte indaga la frequenza, la durata e l'intensità dell'attività fisica svolta, che include non solo l'allenamento, ma anche l'attività svolta durante la vita quotidiana, ad esempio in casa o a lavoro; la seconda parte valuta la sedentarietà. Le domande si riferiscono agli ultimi 7 giorni e tengono conto solo delle attività che durano almeno 10 minuti consecutivi.
Per quanto riguarda la parte dell'attività fisica, l'IPAQ distingue tra tre diverse intensità e per ognuna riporta degli esempi:

- Attività fisica intensa: richiede uno sforzo fisico elevato e costringe a respirare con un ritmo molto più elevato del normale. Durante tale attività si suda e non si riesce a parlare. Richiede un grande sforzo fisico e fa respirare molto più intensamente del normale (es. sollevamento di pesi, lavori pesanti in giardino, attività aerobiche come corse o giri in bicicletta a velocità sostenuta).
- Attività fisica moderata: richiede uno sforzo fisico moderato e costringe a respirare con un ritmo solo moderatamente più elevato del normale. Durante tale attività non si riuscirebbe a cantare ma sarebbe ancora possibile parlare (es. trasporto di pesi leggeri, giri in bicicletta ad una velocità regolare, attività in palestra, lavoro in giardino, lavoro fisico prolungato in casa).

- Camminata: considerata a parte, include anche gli spostamenti a piedi. Per questa attività viene chiesto anche di indicare a che passo è stata svolta (intenso; moderato; lento).

Per ogni categoria, viene chiesto quanti giorni alla settimana si svolgono tali attività e quanto tempo viene dedicato in media.

Per ogni categoria è stato calcolato il tempo in minuti di attività fisica settimanale moltiplicando il numero di minuti di attività al giorno per il numero di giorni a settimana. Questo dato è stato convertito in unità standardizzate chiamate MET-minuti/settimana (Metabolic Equivalent of Task-minutes per week). I MET sono un'unità di misura del dispendio energetico dell'attività fisica. In base all'intensità dell'attività fisica, il tempo in minuti/settimana è stato moltiplicato per un numero di MET diverso, come riportato di seguito nella tabella IV, ed è stato calcolato il numero di MET totali sommando i risultati delle tre categorie.

Tabella IV. Calcolo MET di attività fisica secondo l'IPAQ.

MET attività intense	minuti/die × giorni/settimana × 8 MET
MET attività moderate	minuti/die × giorni/settimana × 4 MET
MET camminata	minuti/die × giorni/settimana × 3,3 MET se intenso × 3 MET se moderato × 2,5 MET se lento
MET totali	MET att. intense + MET att. moderate + MET camminata

Sulla base dei MET-minuti/settimana totali, gli individui sono stati classificati in 3 categorie di livello di attività fisica:

- MET totali < 700 → inattivo
- MET totali ≥ 700 e < 2520 → sufficientemente attivo
- MET totali ≥ 2520 → attivo/molto attivo

Per valutare la sedentarietà invece, viene chiesto al partecipante di indicare quanto tempo trascorre da seduto in un giorno lavorativo e in un giorno del fine settimana, sempre facendo riferimento agli ultimi 7 giorni. È stata calcolata la media tra i due dati in minuti/die e la sedentarietà è stata espressa in percentuale di tempo medio trascorso da seduto in 24 ore.

Il questionario dettagliato è riportato nell'allegato C.

2.2.5. Fibromyalgia Severity Score (FSS)

Il Fibromyalgia Severity Score (FSS) si ottiene dalla somma di SSS (Symptom Severity Scale) e WPI (Widespread Pain Index), ovvero i due punteggi che sono alla base dei criteri diagnostici ACR 2016 sopradescritti, ed è stato introdotto proprio nel contesto della revisione degli stessi [8]. Dal momento che il WPI indica la diffusione del dolore, quindi il sintomo principale di fibromialgia, e che la SSS si calcola sulla base della severità o sulla presenza degli altri sintomi più frequenti della malattia (astenia, sonno non ristoratore, difficoltà di memoria, mal di testa, dolori addominali e depressione), il FSS può venire usato come indicatore di gravità della condizione e il suo punteggio varia da 0 (nessun sintomo) a 31 (sintomi gravi). Nel dettaglio:

- Remissione: 0 – 12 → A causa del modo in cui vengono determinati i criteri per la fibromialgia, un paziente con un punteggio < 12 non può soddisfare i criteri, ma la maggior parte (92-96%) dei pazienti con punteggio ≥ 12 li soddisfa. Il riscontro di un FSS < 12 in misurazioni successive indica una remissione della malattia.
- Lieve: 12 - 15
- Moderata: 16 - 20
- Severa: 21 - 25
- Molto Severa: > 25

2.2.6. Fibromyalgia Impact Questionnaire – Revised (FIQR)

Per valutare l'impatto dei sintomi di fibromialgia sulla vita dei soggetti, è stata utilizzata la versione italiana aggiornata del Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR) [5], uno dei principali strumenti di autovalutazione della severità della sindrome, sviluppato da R. M. Bennett et al. nel 2009 sulla base del primo Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) di Burckhardt et al. del 1991 [4].

Il FIQR è composto da 21 item, che indagano tre aree principali: la funzione fisica, lo stato di salute generale e l'intensità dei sintomi.

Il dominio 1 (funzione fisica) comprende 9 item, che valutano quanto la fibromialgia abbia limitato la capacità del paziente di svolgere attività quotidiane negli ultimi 7 giorni. Per ogni azione compiuta è chiesto di indicare il grado di

difficoltà provato su una scala numerica da 0 (nessuna difficoltà) a 10 (difficoltà estrema).

Il dominio 2 (stato di salute generale) è composto da 2 item, che chiedono al soggetto di valutare quanto spesso, nell'ultima settimana, l'impatto dei sintomi di fibromialgia abbia limitato lo svolgimento dei compiti lavorativi e la normale attività quotidiana, sempre su una scala numerica da 0 (mai) a 10 (sempre).

Infine, il dominio 3 (sintomi) comprende 10 item, che valutano l'intensità dei principali sintomi di fibromialgia nell'ultima settimana. Per ogni sintomo (dolore; stanchezza; rigidità; qualità del sonno; depressione; perdita di memoria; ansia; dolorabilità; perdita di equilibrio; sensibilità a rumori, luci, odori e freddo), il partecipante indica il livello di severità su una scala numerica da 0 (nessun sintomo) a 10 (molto grave).

Si calcola il punteggio di ogni dominio sommando i valori dei singoli item.

Per calcolare il punteggio finale del FIQR si sommano:

- il punteggio del dominio 1 diviso per 3 (punteggio massimo: 90/3 = 30);
- il punteggio del dominio 2 inalterato (punteggio massimo: 20);
- il punteggio del dominio 3 diviso per 2 (punteggio massimo: 100/2 = 50).

Il punteggio totale del FIQR va quindi da 0 (nessun impatto della fibromialgia) a 100 (impatto estremamente grave della fibromialgia).

II punteggio del FIQR permette di quantificare in modo obiettivo la severità della fibromialgia:

- Remissione: ≤ 23
- Lieve: > 23 e ≤ 40
- Moderata: > 40 e ≤ 63
- Grave: > 63 e ≤ 82
- Molto Grave: > 82

Il FIQR italiano utilizzato nello studio è riportato nel dettaglio nell'allegato D.

2.2.7. General Health (GH)

Il parametro della General Health è stato valutato con una domanda che chiedeva al partecipante di dare un voto al proprio stato di salute complessivo attuale su una scala numerica a 11 valori, da 0 (pessima salute) a 10 (ottima salute).

2.2.8. Depression Anxiety Stress Scales - 21 items (DASS-21)

Il DASS-21 è un questionario self-report ideato da P. F. Lovibond e S.H. Lovibond nel 1995 [130] e tradotto e validato in Italia da Bottesi et al. nel 2015 [131]. È composto da 21 items, divisi in 3 sotto-scale da 7 item ciascuna, che indagano la presenza e la frequenza dei sintomi di depressione, ansia e stress nella popolazione adulta, per ognuno dei quali è chiesto ai partecipanti di segnare un punteggio su una scala Likert da 0 a 3 punti (0 = non mi è mai accaduto, 1 = mi è capitato qualche volta, 2 = mi è capitato con una certa frequenza, 3 = mi è capitato quasi sempre), facendo riferimento agli ultimi settimi giorni.

Il punteggio della depressione si calcola sommando i punteggi ottenuti negli item 3, 5, 10, 13, 16, 17 e 21, che misurano sintomi come alterazioni del tono dell'umore, mancanza di speranza, devalorizzazione della vita, auto-svalutazione, mancanza di interesse/coinvolgimento, anedonia e inerzia.

Il punteggio dell'ansia si calcola sommando i punteggi degli item 2, 4, 7, 9, 15, 19 e 20, che valutano sintomi legati all'arousal autonomico (come palpitazioni, secchezza delle fauci), effetti muscolari scheletrici (tremore), ansia situazionale e l'esperienza soggettiva dell'affetto ansioso (sensazione di panico, paura senza ragione).

Il punteggio dello stress si calcola sommando i punteggi degli item 1, 6, 8, 11, 12, 14 e 18, che misurano sintomi di arousal non specifico, come difficoltà a rilassarsi, irritabilità, impazienza e scarsa tolleranza alle situazioni.

Lo score totale del DASS-21 è dato dalla somma dei punteggi di tutti i 21 item.

In questo studio, ai fini dell'analisi i punteggi ottenuti sono stati moltiplicati per 2, dal momento che il DASS-21 è una versione abbreviata dell'originale DASS-42, e il raddoppio degli score permette di renderli confrontabili con i punteggi della versione più lunga. Il punteggio di ogni sotto-scala va quindi da 0 (nessun sintomo) a 42 (sintomi molto gravi), mentre lo score totale del DASS-21 va da 0 a 126.

Tabella V. Categorie di severità di depressione, ansia, stress e DASS-21 (dopo raddoppio del punteggio)

Grado di severità	Depressione	Ansia	Stress	DASS-21
Normale	0 – 9	0 – 7	0 – 14	0 – 32
Lieve	10 – 13	8 – 9	15 – 18	33 – 42
Moderato	14 – 20	10 – 14	19 – 25	43 – 61
Severo	21 – 27	15 – 19	26 – 33	62 – 81
Molto severo	≥ 28	≥ 20	≥ 34	≥ 82

Il questionario DASS-21 è riportato nell'allegato E.

2.2.9. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Il Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) è un questionario auto-somministrato che valuta la qualità del sonno e i disturbi del sonno negli adulti nell'ultimo mese. È stato sviluppato da Buysse et al. nel 1989 [132] e tradotto e validato in Italia da Curcio et al. nel 2011 [133].

È composto da 19 domande self-report e in alcune versioni, ma non in quella utilizzata in questo studio, ci sono 5 domande aggiuntive per il partner di letto, che non sono però comprese nel punteggio finale. La maggior parte degli item richiede di esprimere una frequenza su una scala Likert da 0 a 3 (0 = non durante l'ultimo mese; 1 = meno di una volta a settimana; 2 = una o due volte a settimana; 3 = tre o più volte a settimana). Alcune domande sono aperte e vengono poi convertite in punteggi numerici.

Le 19 risposte vengono combinate in 7 componenti:

- Componente 1 - qualità soggettiva del sonno: quanto la persona percepisce il proprio sonno come "buono" o "cattivo".
- Componente 2 - latenza del sonno: il tempo impiegato per addormentarsi.
- Componente 3 - durata del sonno: il numero effettivo di ore dormite per notte.
- Componente 4 - efficienza del sonno: la percentuale di tempo trascorso a dormire rispetto al tempo trascorso a letto.
- Componente 5 - disturbi del sonno: la frequenza di vari problemi durante il sonno (es. russare, svegliarsi per andare in bagno, sentirsi troppo caldo/freddo, ecc.).
- Componente 6 - uso di farmaci per dormire: se e con quale frequenza la persona assume farmaci per dormire (prescritti o da banco).
- Componente 7 - disfunzione diurna: l'impatto della qualità del sonno sulle attività diurne (guidare, mangiare, socializzare, mantenere l'entusiasmo, portare a termine compiti)

Per ogni componente viene calcolato un punteggio da 0 (nessuna difficoltà) a 3 (estrema difficoltà) e i punteggi delle 7 componenti vengono sommati per ottenere il punteggio globale del PSQI, che può variare quindi da 0 a 21, con punteggi più alti che indicano una peggiore qualità del sonno. Sia nello studio originale che nello studio di validazione italiano è stato individuato il cut-off di 5 (≤ 5 indica una buona

qualità del sonno, > 5 indica una scarsa qualità del sonno) per distinguere tra "buoni" e "cattivi" dormitori con un'elevata sensibilità (89.6%) e specificità (86.5%).

Il questionario italiano e il procedimento dettagliato per il calcolo degli score sono riportati nell'allegato F.

2.3. ANALISI STATISTICA

L'analisi effettuata nel presente studio si può dividere in tre parti. In ogni parte è stata valutata l'associazione tra una variabile indipendente diversa con ciascuna delle seguenti variabili dipendenti indice dei livelli di severità di malattia: Fibromyalgia Severity Score (FFS), punteggio del Fibromyalgia Impact Questionnaire – Revised (FIQR) e ciascuno dei tre domini, score General Health (GH), punteggio totale del DASS-21 e ciascuna delle tre sottoscale (depressione, ansia e stress) e punteggio del Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).

Nella prima parte è stato considerato come variabile indipendente il livello di aderenza alla dieta mediterranea, indicato dallo score numerico MEDAS; nella seconda parte è stato utilizzato l'UPF-ratio (consumo giornaliero percentuale di cibi ultra-processati sul totale giornaliero dei cibi consumati); nella terza parte è stato utilizzato il risultato dell'International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), calcolato in MET-minuti-settimana.

Per valutare l'associazione con ogni variabile è stato calcolato il coefficiente di Spearman, ponendo l'intervallo di confidenza al 95% (significatività per p-value $\leq$ 0,05). È stato scelto di utilizzare questo test di correlazione perché, in base ai dati ottenuti, si ipotizzava una relazione non lineare, ma monotona, tra le variabili. Inoltre, le variabili oggetto di studio che sono score di questionari (MEDAS, FSS, GH, DASS-21 e sottoscale e PSQI) sono variabili quantitative discrete con molti numeri ripetuti e un range di valori ristretto e sono quindi state trattate come variabili ordinali. Inoltre, le variabili quantitative continue considerate (UPF-ratio e esiti dell'IPAQ) avevano una distribuzione molto asimmetrica.

In seguito, è stata effettuata un'analisi di regressione ordinale multivariata, ottenendo l'Odds Ratio (intervallo di confidenza 95%, significatività del p-value $\leq$ 0,05) per ciascuna coppia di variabili. È stata valutata l'associazione tra ognuna delle tre variabili indipendenti e ciascuna delle principali variabili dipendenti (esclusi i sottodomini del FIQR), al netto delle possibili variabili confondenti individuate: età; sesso (M;F); stato civile (single; in una relazione; coniugato/convivente; separato/divorziato; vedovo); livello di istruzione (scuola primaria; scuola secondaria di primo grado; scuola secondaria di secondo grado; laurea triennale; laurea magistrale/ magistrale a ciclo unico; post-laurea); stato

occupazionale (occupato; disoccupato; pensionato); assunzione di integratori (sì; no). Non è stata eseguita la regressione ordinale utilizzando lo score PSQI come variabile dipendente in quanto tale punteggio è stato ideato per dividere i soggetti in due classi (buoni e cattivi dormitori) e non per essere utilizzato come variabile ordinale.

L'analisi statistica è stata eseguita con il software IBM SPSS Statistics 31.0.0.0.

3. RISULTATI

Sono state raccolte in totale 827 risposte al questionario anonimo online. Escludendo i soggetti che non rispettavano i criteri di inclusione allo studio e le risposte incomplete o non valide, le risposte valide rimaste da analizzare sono: 548 per i dati demografici e clinici dei pazienti; per quanto riguarda i questionari di valutazione delle abitudini alimentari e dell'attività fisica sono 548 per il Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS), 125 per il NOVA Food Frequency Questionnaire (NFFQ) e 482 per l'International Physical Activity Questionnaire (IPAQ); infine, per quanto riguarda i questionari di severità di malattia sono 548 per la Fibromyalgia Severity Score (FSS) e le sue componenti (Symptom Severity Scale, SSS, e Widespread Pain Index, WPI), per il Fibromyalgia Impact Questionnaire – Revised (FIQR), per la scala General Health (GH) e per la Depression Anxiety Stress Scale – 21 items (DASS-21) e le sue tre sotto-scale (depressione, ansia e stress), mentre sono 521 per il Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (Figura 3).

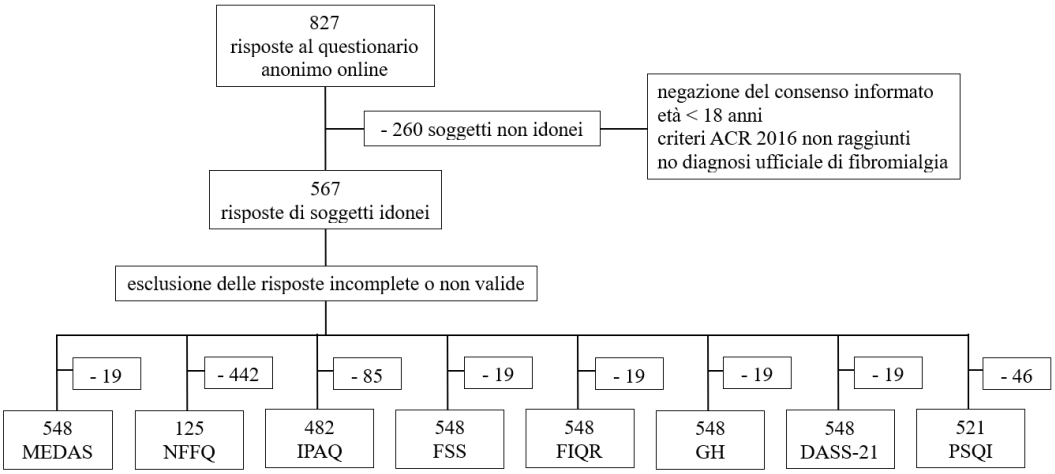


Figura 3. Flowchart di selezione delle risposte valide. MEDAS: Mediterranean Diet Adherence Screener; NFFQ: NOVA Food Frequency Questionnaire; IPAQ: International Physical Activity Questionnaire; FSS: Fibromyalgia Severity Scale; FIQR: Fibromyalgia Impact Questionnaire – Revised; GH: General Health; DASS-21: Depression Anxiety Stress Scale – 21 items; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index.

3.1. DATI DEMOGRAFICI E CLINICI

L'analisi dei dati demografici dei 548 soggetti idonei a partecipare allo studio ha prodotto i risultati riportati in tabella VI. La maggior parte dei partecipanti è di sesso femminile (97,45%), coniugata o convivente (63,50%), ha un livello di istruzione pari o superiore al diploma di scuola secondaria di secondo grado (79,02%) ed è un lavoratore o un pensionato (74,64%). Per quanto riguarda l'abitudine tabagica, l'80,11% dei soggetti attualmente non fuma. Inoltre, la quasi totalità dei soggetti non ha una storia di abuso di alcol o droghe.

Tabella VI. Distribuzione percentuale dei dati demografici (n = 548)

Dato indagato	Risposta	%
Sesso	Femmine di cui Gravidanza Allattamento Menopausa	97,45 0,38 0,38 61,61
	Maschi	2,55
Stato civile	Single	11,32
	In una relazione	10,58
	Coniugato/a o convivente	63,50
	Separato/a o divorziato/a	12,23
	Vedovo/a	2,37
Abitudine tabagica	Mai fumato	53,83
	Ex fumatore	26,28
	<1 pacchetto/die	17,15
	≥1 pacchetto/die	2,74

Dato indagato	Risposta	%
Livello di istruzione	Scuola primaria	1,82
	Scuola secondaria di primo grado	19,16
	Scuola secondaria di secondo grado	50,00
	Laurea triennale	11,86
	Laurea magistrale	11,50
	Post-laurea	5,66
Stato occupazionale	Occupato/a	65,33
	Disoccupato/a	25,36
	Pensionato/a	9,31
Storia di abuso di alcol	Sì	0,91
	No	99,05
Storia di abuso di droghe	Sì	0,55
	No	99,45

La tabella VII riporta i dati clinici dei 548 soggetti inclusi. L'età media ± DS (deviazione standard) dei partecipanti è di 52 ± 9,5 anni. Peso e altezza sono stati utilizzati per calcolare il Body Mass Index (BMI = peso/altezza^2). Un BMI mediano di 25,39 indica che almeno il 50% dei pazienti è in sovrappeso (BMI ≥ 25), mentre il 25% è obeso (BMI ≥ 30). Entrambe le prevalenze sono superiori alle prevalenze di sovrappeso e obesità in Italia, che sono rispettivamente del 33% e del 10% circa.

Tabella VII. Dati clinici (n = 548)

	Min	**Q1**	**Mediana**	**Media ± DS**	**Q3**	**Max**
Età (anni)	23	46	53	52 ± 9,5	59	76
Peso (Kg)	37	58	67	70,26 ± 16,28	80	170
Altezza (cm)	147	158	163	162,76 ± 6,56	167	193
BMI (Kg/m^2)	14,82	22,30	25,39	26,48 ± 5,70	30,08	58,82

Q1: primo quartile; Q3: terzo quartile; DS: deviazione standard; BMI: Body Mass Index

È stata valutata poi la durata di malattia nei 548 partecipanti. La metà dei pazienti ha ricevuto la diagnosi di fibromialgia negli ultimi 5 anni e la distribuzione della durata di malattia è asimmetrica, con un graduale aumento del numero di diagnosi negli ultimi due decenni (tabella VIII).

Tabella VIII. Distribuzione percentuale della durata di malattia. (n = 548)

Durata di malattia (anni dalla diagnosi di fibromialgia)	0 – 5 anni	50,00%
	6 - 10 anni	26,28%
	11 – 15 anni	11,68%
	16 - 20 anni	7,48%
	21 - 25 anni	2,01%
	> 25 anni	2,55%

Nella tabella IX è riportata la prevalenza delle comorbidità dichiarate dai partecipanti. In quasi la metà dei pazienti (47,07%) la fibromialgia è accompagnata da malattie reumatologiche o autoimmuni. Anche i disturbi psicologici di ansia e depressione sono altamente prevalenti nel campione in esame (26,82% e 21,72% rispettivamente). La prevalenza di disturbi d'ansia in Italia è di circa il 10-14%, ma sale a circa il 28% se si includono persone che soffrono di sintomi di ansia generici, mentre la prevalenza di depressione maggiore è del 3% e sale al 6% circa se si includono i sintomi depressivi in generale. La malattia dell'apparato muscolo-scheletrico più dichiarata è l'artrosi, mentre per quanto riguarda l'apparato genito-

urinario è l'endometriosi. La categoria "altre" include principalmente malattie neurologiche, ematologiche e psichiatriche.

Tabella IX. Prevalenza di comorbidità (n = 548)

Comorbidità	**%**
Malattie reumatologiche e autoimmuni	47,07
Ansia	26,82
Malattie cardio-vascolari	23,91
Depressione	21,72
Malattie del sistema respiratorio	13,69
Malattie dell'apparato muscolo-scheletrico	9,31
Malattie del metabolismo	6,93
Malattie del tratto genito-urinario	6,39
Disturbi gastrointestinali (non autoimmuni)	5,29
Malattie oncologiche	4,20
Emicrania/cefalee	3,65
Malattie epato-biliari	2,55
Malattie renali	1,09
Malattie infettive croniche	0,55
Altre	6,02

Come visibile in tabella X, la maggior parte dei pazienti fibromialgici assume abitualmente almeno un farmaco e la categoria di farmaci più utilizzata è quella degli antinfiammatori non steroidei. Anche la terapia ansiolitica e anti-depressiva è piuttosto frequente, coerentemente con l'alta prevalenza di questi sintomi psicologici. Inoltre, quasi tre quarti dei soggetti assume integratori. I più utilizzati sono magnesio, vitamina D e integratori che contribuiscono alla regolazione del sistema nervoso. Il PEA (palmitoiletanolamide) in particolare ha proprietà antinfiammatorie e contribuisce alla modulazione della trasmissione del dolore.

Tabella X. Terapia farmacologica e integratori (prevalenza di utilizzo) (n = 548)

Terapia farmacologica	**%**
Nessuna terapia	11,13
FANS	39,23
Antipertensivi e beta-bloccanti	23,18
Ansiolitici/sedativi	22,45
Terapia per malattie della tiroide	21,17
Terapia per ipercolesterolemia	15,88
Antidepressivi	15,69
Terapia per malattie cardiache	10,22
Corticosteroidi	8,94
Immunomodulatori	6,75
Analgesici per dolore neuropatico e altri antidolorifici	6,75
Miorilassanti	4,38
Cannabis terapeutica	4,01
Estrogeni/Progestinici	3,65
Terapia del diabete	3,47
Oppioidi	3,28
Inibitori di pompa protonica e gastroprotettori	2,19
Terapia per emicrania	2,01
Terapia per asma	1,46
Anti-tumorali	0,91
Altri	5,84

Integratori	**%**
Nessun integratore	26,46
Magnesio	30,29
Vitamina D	29,20
Per il sistema nervoso centrale o periferico (principalmente PEA)	21,17
Vitamine del gruppo B	15,69
Antinfiammatori e antiossidanti	11,49
Per in benessere intestinale (inclusi i fermenti lattici)	9,31
Per la riduzione di colesterolo e trigliceridi (principalmente omega-3)	8,58
Vitamina C	8,39
Per il benessere articolare (principalmente collagene)	5,84
Melatonina e ansiolitici	5,84
Coenzima Q10	4,93
Vitamina K	4,93
Vitamina E	3,83
Potassio	3,83
Calcio	3,28
Per il benessere genito-urinario	2,92
Ferro	2,37
Acido folico	2,19
Altri	9,12

3.2. STATISTICA DESCRITTIVA DELLE ABITUDINI ALIMENTARI E DI ATTIVITÀ FISICA

La prima domanda sulle abitudini alimentari indagava l'eventuale aderenza ad un particolare regime alimentare. I risultati sono riportati in tabella XI. Quasi la metà dei partecipanti (46,53%) ha dichiarato di seguire una dieta specifica e il range di modelli alimentari a cui i soggetti fibromialgici aderiscono si è rivelato molto ampio. I due più frequentemente utilizzati sono quello senza glutine e quello ipocalorico, mentre la restante parte dei soggetti è ben distribuita tra le altre numerose tipologie di dieta, inclusa quella mediterranea.

Tabella XI. Prevalenza dei regimi alimentari (n = 548)

Regime alimentare seguito	**%**
Nessun regime alimentare	53,47
Dieta senza glutine	10,58
Dieta ipocalorica	10,07
Dieta senza lattosio	4,20
Dieta ipoglicemica	3,28
Dieta vegetariana	2,01
Dieta chetogenica	1,28
Dieta iperproteica	1,28
Dieta low-carb	1,28
Dieta latto-ovo-vegetariana	1,09
Dieta antinfiammatoria	1,09
Dieta pesco-vegetariana	0,91
Dieta ipercalorica	0,91
Dieta mediterranea	0,91
Dieta vegana	0,73
Dieta ipolipidica	0,36
Digiuno intermittente	0,36
Dieta low-FODMAP	0,18
Misto (es. senza glutine e senza lattosio, ecc.)	6,02

È stato poi valutato il livello di aderenza alla dieta mediterranea calcolando lo score MEDAS per ogni soggetto in base alle risposte all'apposito questionario. In base ai cut-off prestabiliti, i risultati sono stati divisi nelle tre categorie di aderenza (bassa; media; alta) e la percentuale di individui in ogni classe è riportata in tabella XII. La maggior parte dei pazienti (70,80%) è risultata avere una aderenza media al modello alimentare studiato, mentre la categoria "alta aderenza" conta il minor numero di soggetti.

Tabella XII. Distribuzione percentuale del grado di aderenza alla dieta mediterranea secondo score MEDAS. (n = 548)

Grado di aderenza alla dieta mediterranea	% soggetti
Basso (MEDAS ≤ 5)	16,17
Medio (MEDAS 6 – 9)	70,80
Alto (MEDAS ≥ 10)	8,03

Sono poi stati analizzati i risultati del questionario di frequenza alimentare (FFQ) (tabelle XIII e XIV).

Nella tabella XIII i 94 item indagati sono stati divisi in 9 categorie in base alla tipologia di alimento e per ogni categoria sono riportati i dati di consumo giornaliero percentuale sul totale giornaliero di cibo consumato.

Tabella XIII. Statistica descrittiva del consumo giornaliero percentuale di ciascuna categoria di alimenti del FFQ. (n = 125)

Categoria alimentare	Min (%)	Q1 (%)	Mediana (%)	Q3 (%)	Max (%)
Frutta e noci	0,00	7,60	13,94	23,08	77,75
Verdura e legumi	6,03	21,39	28,04	38,94	70,71
Cereali e tuberi	0,90	8,41	12,42	18,82	36,27
Carne e pesce	0,00	3,78	6,27	9,69	29,52
Latte, latticini e uova	0,07	2,95	7,29	13,66	24,49
Oli, grassi e condimenti	0,00	0,60	1,48	2,59	5,24
Dolci e dolcificanti	0,01	1,76	3,37	5,83	36,60
Bevande	0,00	5,59	11,15	19,24	72,70
Altro	0,00	0,00	0,37	3,78	18,88

Q1: primo quartile; Q3: terzo quartile

Nella tabella XIV i 94 alimenti indagati sono stati divisi nei 4 gruppi della classificazione NOVA in base al livello di trasformazione a cui sono andati incontro e sono riportati i dati relativi al consumo giornaliero percentuale sul totale giornaliero di cibo consumato per ogni classe. Inoltre, gli alimenti del gruppo 1, 2 e 3 sono stati uniti in un'unica categoria per permettere il confronto con il consumo di alimenti del gruppo 4, ovvero i cibi ultra-processati, sui quali si focalizza il presente studio. La classe di alimenti più consumati dai partecipanti è la prima, che comprende i cibi non processati e minimamente processati. Il 75% dei soggetti consuma prevalentemente cibi delle prime 3 classi NOVA (primo quartile: 89,49%) e ha quindi un basso consumo di cibi ultra-processati (terzo quartile: 10,51%).

Tabella XIV. Statistica descrittiva del consumo giornaliero percentuale di cibo di ogni classe NOVA. (n = 125)

Gruppo NOVA	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
Gruppo 1 (UF)	7,35%	48,70%	59,22%	68,64%	87,70%
Gruppo 2 (CI)	0,40%	4,24%	6,99%	9,51%	23,13%
Gruppo 3 (PF)	2,61%	18,68%	25,47%	32,79%	56,76%
Gruppo 1+2+3 (UF+CI+PF)	42,13%	89,49%	94,12%	96,69%	100,00%
Gruppo 4 (UPF)	0,00%	3,31%	5,88%	10,51%	57,87%

Q1: primo quartile; Q3: terzo quartile; UF: unprocessed foods; CI: culinary ingredients; PF: processed foods; UPF: ultra-processed foods

È stato calcolato il coefficiente di Spearman per valutare la correlazione tra il consumo di cibi ultra-processati e il livello di aderenza alla dieta mediterranea (tabella XV). Un p-value ≤ 0,05 indica un'associazione significativa tra le due variabili e il valore ottenuto del ρ_s indica che i soggetti che fanno un uso ridotto di UPF hanno una maggiore aderenza alla dieta mediterranea. Questo dato conferma che una dieta a basso consumo di UPF e la dieta mediterranea hanno caratteristiche compatibili.

Tabella XV. Correlazione di Spearman tra percentuale di consumo di UPF/die e score MEDAS (n = 125)

ρ_s	p-value
- 0,3503	< 0,0001*

ρ_s: coefficiente di Spearman; * p-value ≤ 0,05

Il livello di attività fisica è stato valutato tramite l'International Physical Activity Questionnaire e in base al numero di MET-minuti/settimana risultanti, i partecipanti sono stati divisi in tre categorie (inattivo; sufficientemente attivo; attivo/molto attivo). Come si può notare dai risultati in tabella XVI, non c'è una grande differenza tra le percentuali di soggetti per ogni classe, ma c'è una lieve prevalenza maggiore di soggetti attivi/molto attivi.

Tabella XVI. Distribuzione percentuale del livello di attività fisica secondo IPAQ. (n = 482)

Livello di attività fisica	% soggetti
Inattivo (<700 MET-min./sett.)	33,61
Sufficientemente attivo (≥ 700 e < 2520 MET-min./sett.)	31,74
Attivo/molto attivo (≥ 2520 MET-min./sett.)	34,65

L'IPAQ permette inoltre di valutare la sedentarietà dei partecipanti, che è riportata nella tabella XVII come percentuale di tempo trascorso da seduto in un giorno. Il terzo quartile di 22,92% indica che almeno il 75% dei pazienti è attivo per la maggior parte della giornata.

Tabella XVII. Statistica descrittiva della sedentarietà secondo IPAQ. (n = 482)

	Min	**Q1**	**Mediana**	**Media ± DS**	**Q3**	**Max**
Sedentarietà (% tempo da seduto/24h)	0,00	6,25	14,58	16,19 ± 12,46	22,92	89,58

Q1: primo quartile; Q3: terzo quartile; DS: deviazione standard

3.3. SEVERITÀ DEI SINTOMI

3.3.1. Impatto complessivo della fibromialgia (score FIQR e FSS)

Il Fibromyalgia Severity Score (SSS) e lo score del Fibromyalgia Impact Questionnaire – Revised (FIQR) sono due punteggi utilizzati per valutare complessivamente la gravità della malattia.

Come descritto in precedenza, il FSS (punteggio da 0 a 31) è la somma di Widespread Pain Index (WPI) e Symptom Severity Scale (SSS), quindi include una valutazione della diffusione del dolore e della severità degli altri sintomi principali di fibromialgia. Un punteggio minimo di 12 indica che nessuno dei pazienti inclusi è in remissione. La distribuzione dei soggetti nelle classi di gravità tende ad essere sbilanciata verso le classi più severe, con una prevalenza maggiore nel gruppo "grave", seguito dal gruppo "moderato". Uno score mediano di 21 conferma che più della metà dei pazienti ha una malattia da severa a molto severa (tabelle XVIII e XIX).

Tabella XVIII. Distribuzione percentuale del grado di severità di malattia secondo FSS. (n = 548)

Grado di severità di fibromialgia secondo FSS	% soggetti
Lieve (FSS 12 – 15)	8,58
Moderato (FSS 16 – 20)	35,95
Grave (FSS 21 – 25)	37,04
Molto grave (FSS > 25)	18,43

Tabella XIX. Statistica descrittiva del Fibromyalgia Severity Score (FSS). (n = 548)

Min	Q1	Mediana	Media ± DS	Q3	Max
12,00	18,00	21,00	21,34 ± 4,32	24,00	31,00

Q1: primo quartile; Q3: terzo quartile; DS: deviazione standard

Il FIQR (punteggio da 0 a 100) con i suoi sottodomini è lo strumento più utilizzato per valutare l'impatto complessivo della fibromialgia (alpha di Cronbach = 0,93). La distribuzione nelle classi di gravità individuate tramite questo score è pressocché sovrapponibile a quella dei gruppi definiti dal FSS e conferma quindi una maggiore prevalenza di soggetti con malattia da grave a molto grave (tabella XX). L'analisi descrittiva dei tre sottodomini, riportata in tabella XXI, permette di ricavare informazioni più dettagliate: il fatto che il primo quartile del dominio 2 (stato di

salute generale, punteggio da 0 a 20, alpha di Cronbach = 0,82) e del dominio 3 (sintomi, punteggio da 0 a 50, alpha di Cronbach = 0,83) sia uguale o superiore al punteggio medio dei due domini indica che per almeno il 75% dei pazienti l'impatto complessivo della fibromialgia sulla capacità funzionale e sulla percezione di funzionalità ridotta è considerevole e la gravità dei sintomi varia da moderata a estremamente grave. Il dominio 1 (funzione fisica, punteggio da 0 a 30, alpha di Cronbach = 0,96) ha una mediana di 19, che indica una compromissione importante della funzionalità fisica in più della metà dei pazienti.

Tabella XX. Distribuzione percentuale del grado di severità di malattia secondo score FIQR. (n = 548)

Grado di severità di fibromialgia secondo score FIQR	% soggetti
Remissione (FIQR ≤ 23)	0,91
Lieve (FIQR > 23 e ≤ 40)	6,20
Moderato (FIQR > 40 e ≤ 63)	35,58
Grave (FIQR > 63 e ≤ 82)	36,13
Molto grave (FIQR > 82)	21,17

Tabella XXI. Statistica descrittiva del FIQR e dei suoi tre domini. (n = 548)

	Min	Q1	Mediana	Media ± DS	Q3	Max
FIQR totale	14,67	54,63	66,67	66,28 ± 17,04	80,17	100,00
FIQR1 – funzione fisica	0,33	8,33	19,00	16,65 ± 8,63	16,65	30,00
FIQR2 – salute generale	0,00	10,00	15,00	13,62 ± 4,82	17,00	20,00
FIQR3 – sintomi	11,00	32,00	36,50	36,02 ± 7,18	41,00	50,00

Q1: primo quartile; Q3: terzo quartile; DS: deviazione standard

3.3.2. Stato di salute generale (score GH)

Il terzo quartile dello score General Health (da 0, pessima salute, a 10, ottima salute) pari a 5 indica che almeno il 75% dei pazienti considera insufficiente la propria salute complessiva, mentre, considerando la mediana pari a 4, si può osservare che la metà dei pazienti ritiene il proprio stato di salute gravemente compromesso (tabella XXII).

Tabella XXII. Statistica descrittiva dello score General Health (GH). (n = 548)

Min	Q1	Mediana	Media ± DS	Q3	Max
0,00	2,00	4,00	3,57 ± 2,16	5,00	10,00

Q1: primo quartile; Q3: terzo quartile; DS: deviazione standard

3.3.3. Sintomi psicologici (score DASS-21)

I sintomi di depressione, ansia e stress sono molto frequenti nei soggetti fibromialgici. La loro presenza e il loro livello di gravità nel campione di studio sono stati analizzati tramite il questionario DASS-21 (alpha di Cronbach = 0,94) e i risultati sono riportati nella tabella XXIII. Il livello di ansia molto severo è nettamente prevalente rispetto a quello di depressione e stress. La distribuzione dei soggetti tra le cinque categorie di severità della depressione (alpha di Cronbach = 0,90) è simmetrica, mentre sia per l'ansia (alpha di Cronbach = 0,82) che per lo stress (alpha di Cronbach = 0,88) più della metà dei soggetti ha sintomi da severi a molto severi.

Tabella XXIII. Distribuzione percentuale dei gradi di severità di ansia, depressione e stress secondo DASS-21. (n = 548)

Grado di severità	Depressione (%)	Ansia (%)	Stress (%)
Normale	23,18	16,05	18,43
Lieve	12,04	5,11	10,95
Moderato	25,18	21,53	19,89
Severo	13,69	15,51	26,09
Molto severo	25,91	41,79	24,64

3.3.4. Qualità del sonno (score PSQI)

I disturbi del sonno altamente prevalenti negli affetti da fibromialgia, infatti il livello di sonno non ristoratore rientra anche nel calcolo della Symptom Severity Scale necessaria per la diagnosi secondo i criteri ACR 2016. La qualità del sonno è stata valutata tramite il Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) e in base allo score ottenuto i pazienti sono stati divisi nei due gruppi "buoni" e "cattivi" dormitori, utilizzando il cut-off di 5, come indicato nello studio di ideazione e validazione del questionario. La quasi totalità dei pazienti è risultata avere una cattiva qualità del sonno (tabella XXIV).

Tabella XXIV. Distribuzione percentuale della qualità del sonno secondo il Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). (n = 521)

Qualità del sonno	**% soggetti**
Buona (PSQI ≤ 5)	1,73
Cattiva (PSQI > 5)	98,27

3.4. CORRELAZIONE TRA LIVELLO DI ADERENZA ALLA DIETA MEDITERRANEA E SEVERITÀ DI MALATTIA

L'analisi di correlazione tra score MEDAS e severità di malattia è stata eseguita sulle risposte valide di 548 soggetti, ad eccezione della correlazione con lo score PSQI, che è stata svolta sulle 521 risposte ritenute valide, una volta eliminate le risposte incomplete o non valutabili del PSQI. Nella tabella XXV, per ciascuna analisi di correlazione score MEDAS-score di severità di malattia misurato sono riportati il coefficiente di Spearman con il corrispondente p-value e i risultati dell'analisi di regressione ordinale multivariata (OR). L'intervallo di confidenza è stato fissato al 95% (significatività per p-value $\leq 0{,}05$). Una rappresentazione visiva della relazione tra score MEDAS e le principali variabili esaminate è riportata nei grafici (Figure 4 - 8).

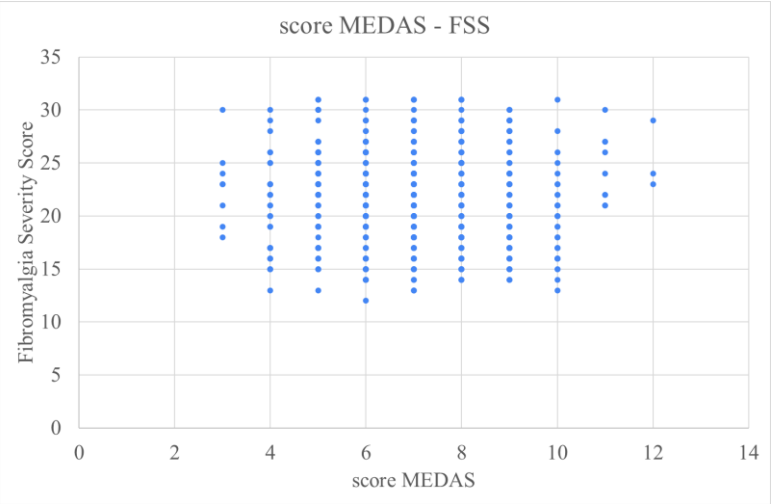
Dall'analisi di correlazione di Spearman non è risultata alcuna associazione significativa tra il livello di aderenza alla dieta mediterranea e la severità dei sintomi valutati, né considerando l'impatto complessivo della fibromialgia (FSS e FIQR), né per quanto riguarda i sintomi psicologici (DASS-21) e la qualità del sonno (PSQI). La direzione dell'associazione, seppur molto debole, rispecchia però le aspettative, con una tendenza all'aumento della severità dei sintomi al diminuire dell'aderenza alla dieta mediterranea. La percezione della propria salute generale (score GH), come atteso, ha una direzione positiva (con un voto migliore allo stato di salute all'aumentare dello score MEDAS), anche in questo caso molto debole e non significativa.

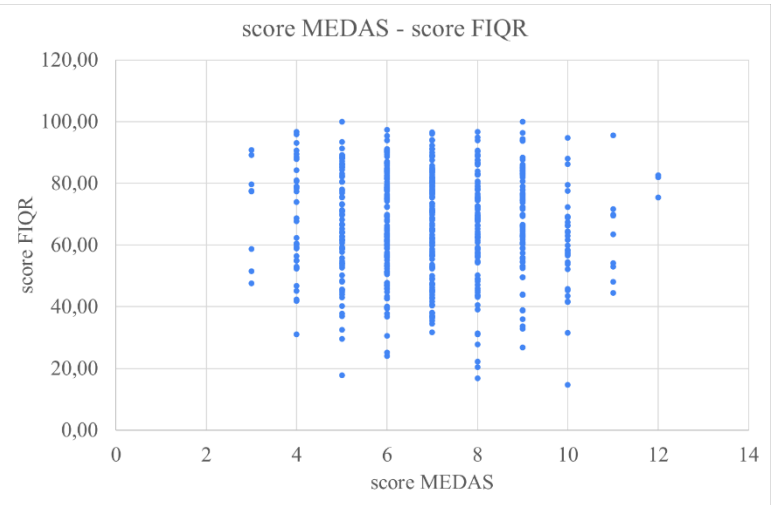
L'analisi di regressione ordinale ha permesso di valutare l'associazione tra score MEDAS e i principali parametri indice di severità di malattia al netto dei confondenti (età, sesso, livello di istruzione, stato occupazionale, stato civile e utilizzo di integratori alimentari). Anche in questo caso l'associazione risulta non significativa, con OR che sono inoltre molto vicini a 1. La variabile che sembra avere maggior peso sulla severità di malattia sembra essere il livello di istruzione: l'associazione tra livelli di istruzione pari e talvolta superiori alla scuola secondaria di secondo grado e una minore severità di malattia è risultata significativa per quasi tutte le variabili esaminate.

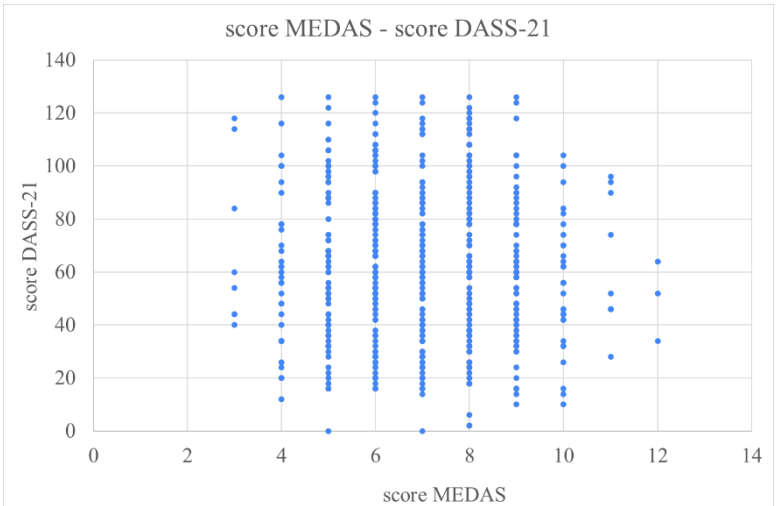
Tabella XXV. Associazione tra score MEDAS (Mediterranean Diet Adherence Screener) e score di severità di malattia. (n = 548)

Score severità di malattia	ρ_s	p-value	OR	p-value
FSS	- 0,043	0,320	1,006	0,901
FIQR totale	- 0,046	0,283	1,004	0,927
FIQR1 – funzione fisica	- 0,021	0,626		
FIQR2 – stato di salute generale	- 0,055	0,199		
FIQR3 – sintomi	- 0,064	0,133		
GH	0,038	0,373	1,011	0,808
DASS-21 totale	- 0,064	0,136	0,625	0,289
DASS-21 depressione	- 0,061	0,155	0,939	0,160
DASS-21 ansia	- 0,034	0,431	0,993	0,870
DASS-21 stress	- 0,066	0,126	0,941	0,171
PSQI (n = 521)	0,019	0,660		

ρ_s: coefficiente di Spearman; OR: Odds Ratio; FSS: Fibromyalgia Severity Score; GH: General Health; FIQR: Fibromyalgia Impact Questionnaire – Revised; DASS-21: Depression Anxiety Stress Scale – 21 items; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index







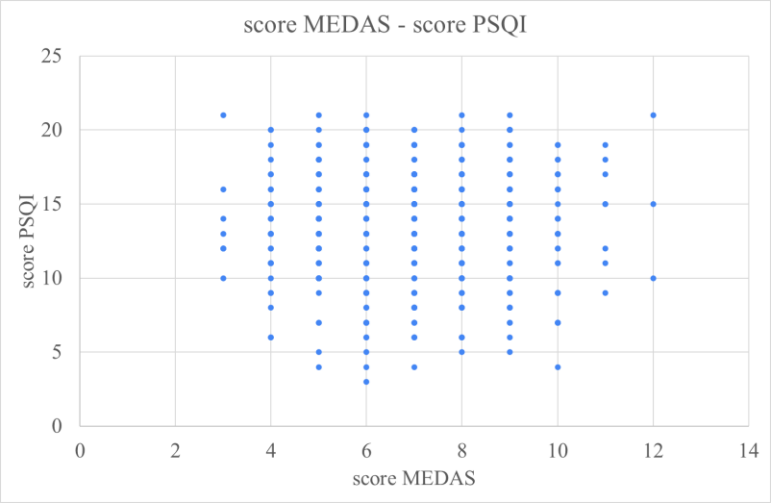


Figure 4 – 8. Correlazione score MEDAS – score di severità dei sintomi.

3.5. CORRELAZIONE TRA PERCENTUALE DI CONSUMO GIORNALIERO DI CIBI ULTRA-PROCESSATI E SEVERITÀ DI MALATTIA

Come da obiettivi dello studio, è stata considerata la percentuale di consumo giornaliero dei cibi ultra-processati di classe 4 della classificazione NOVA sul totale giornaliero di cibi consumati (UPF-ratio) ed è stata eseguita un'analisi di correlazione tra questa variabile e ciascuno score di severità di malattia. Le risposte ritenute valide per questa parte dello studio sono 125, tranne per quanto riguarda la correlazione con la qualità del sonno (score PSQI), che è stata svolta su 122 risposte, eliminando le risposte incomplete o non valutabili del PSQI. Anche in questo caso, per ciascuna associazione ipotizzata è stato calcolato il coefficiente di Spearman ed è poi stata eseguita una regressione ordinale multivariata per tenere conto dell'eventuale peso delle altre variabili (età, sesso, livello di istruzione, stato occupazionale, stato civile e utilizzo di integratori alimentari) (tabella XXVI). L'intervallo di confidenza è stato fissato al 95% (significatività per p-value $\leq$ 0,05). Una rappresentazione visiva della relazione tra UPF-ratio e le principali variabili esaminate è riportata nei grafici (Figure 9 – 13).

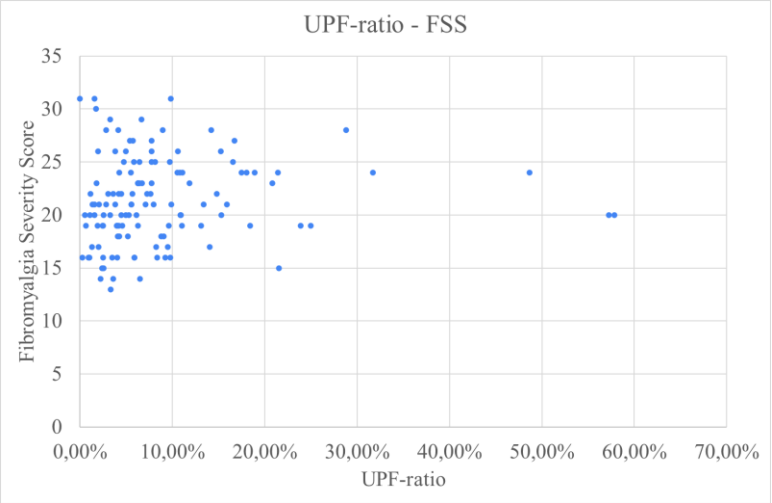
La correlazione di Spearman è risultata significativa solamente per l'associazione UPF-ratio e Fibromyalgia Severity Score (p-value = 0,033). Il coefficiente di Spearman (0,191) positivo indica che un maggior consumo giornaliero di cibi ultra-processati si associa a una gravità di malattia complessivamente più alta, ma l'associazione è debole e il dato è isolato. La direzione indicata dai coefficienti di Spearman per tutte le altre le variabili è coerente con l'ipotesi dello studio, ovvero a maggiori UPF-ratio si associa una sintomatologia più grave e un livello di salute generale più basso (GH), ma l'associazione non è significativa.

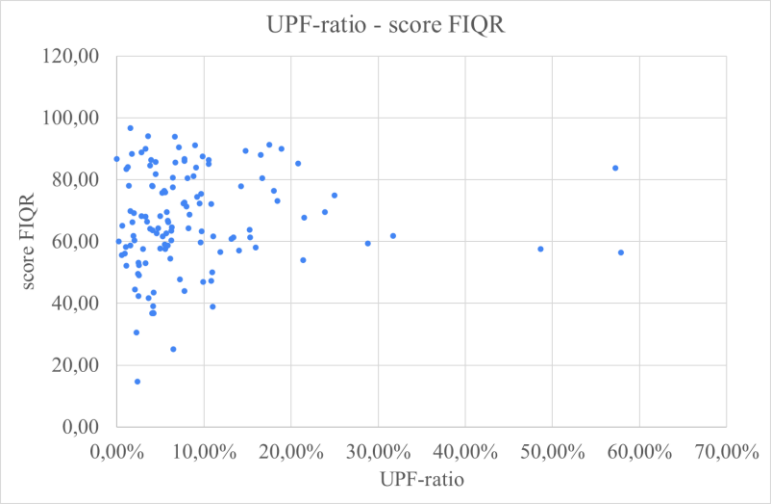
Risultati analoghi sono stati ottenuti dopo correzione dei confondenti tramite regressione ordinale multivariata (OR). In questo caso nessuna associazione tra UPF-ratio e i vari score di severità di malattia è risultata significativa, nemmeno quella con il FSS. Gli OR sono molto vicini a 1, ma la tendenza della direzione corrisponde a quella individuata dalla correlazione di Spearman e ai risultati attesi, ad eccezione del sottodominio del DASS-21 dell'ansia, che ha un OR leggermente superiore a 1.

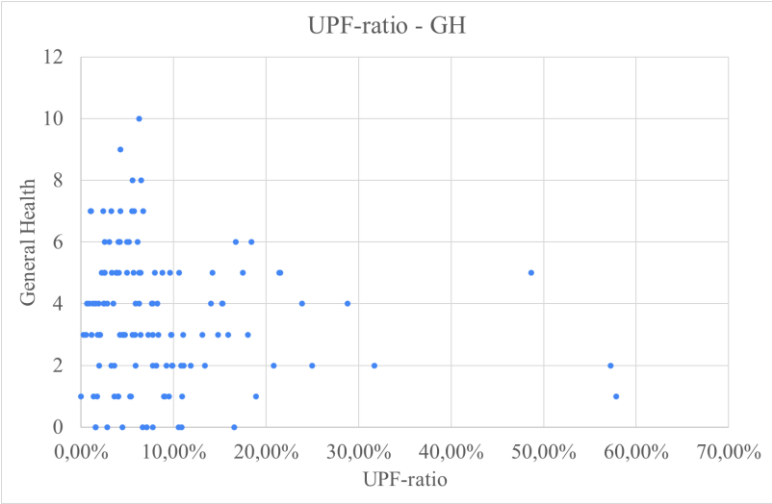
Tabella XXVI. Associazione tra UPF-ratio e score di severità di malattia. (n = 125)

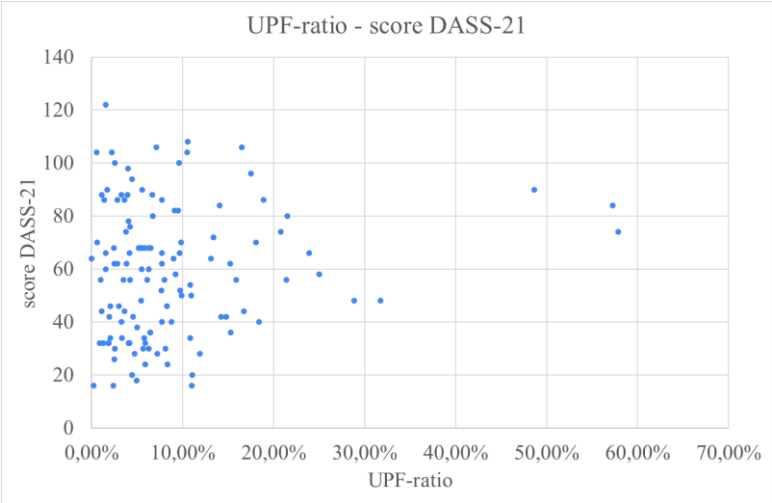
Score severità di malattia	ρ_s	p-value	OR	p-value
FSS	0,191	0,033*	0,995	0,784
FIQR totale	0,145	0,108	0,976	0,213
FIQR1 – funzione fisica	0,154	0,086		
FIQR2 – stato di salute generale	0,126	0,162		
FIQR3 – sintomi	0,074	0,415		
GH	- 0,129	0,153	1,010	0,596
DASS-21 totale	0,078	0,389	0,986	0,433
DASS-21 depressione	0,070	0,438	0,975	0,181
DASS-21 ansia	0,076	0,402	1,019	0,328
DASS-21 stress	0,049	0,590	0,988	0,508
PSQI (n = 122)	0,018	0,845		

ρ_s: coefficiente di Spearman; OR: Odds Ratio; FSS: Fibromyalgia Severity Score; GH: General Health; FIQR: Fibromyalgia Impact Questionnaire – Revised; DASS-21: Depression Anxiety Stress Scale – 21 items; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; * p-value ≤ 0,05









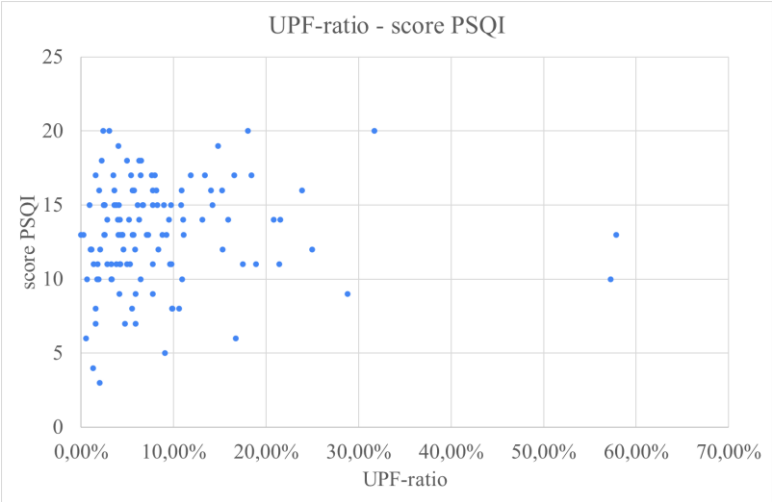


Figure 9 – 13. Correlazione tra UPF-ratio e score di severità di malattia.

3.6. CORRELAZIONE TRA LIVELLO DI ATTIVITÀ FISICA SETTIMANALE E SEVERITÀ DI MALATTIA

L'analisi di correlazione tra i risultati dell'IPAQ, che misurano il livello di attività fisica in MET-minuti/settimana, e score di severità di malattia è stata eseguita sulle risposte valide di 482 soggetti, ad eccezione della correlazione con la qualità del sonno (score PSQI), che è stata svolta sulle 460 risposte ritenute valide, una volta eliminate le risposte incomplete o non valutabili del PSQI. L'intervallo di confidenza è stato fissato al 95% (significatività per p-value $\leq 0{,}05$).

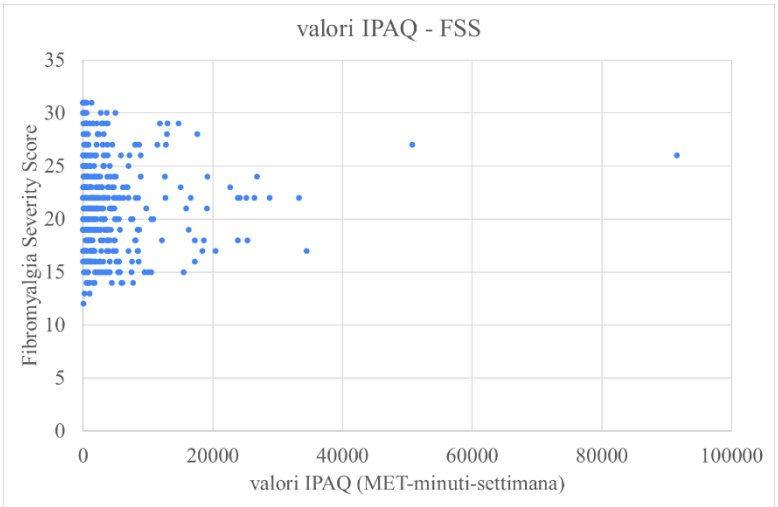
Come visibile in tabella XXVII, i coefficienti di Spearman calcolati sono risultati significativi per l'associazione tra livello di attività fisica e tutte le variabili indice di severità dei sintomi, tranne lo score PSQI per la qualità del sonno. La direzione dell'associazione indicata dal coefficiente di Spearman è quella attesa per tutte le variabili e indica che nei soggetti meno attivi si hanno un maggiore impatto della fibromialgia (FSS e score FIQR), una funzione fisica più compromessa (score FIQR1), sintomi complessivamente più severi (score FIQR3), sintomi psicologici, sia di depressione, che di ansia e di stress, più gravi (score DASS-21 e sottoscale) e un livello percepito di salute generale più basso (GH). I valori del ρ_s non si discostano però di molto dallo 0, pertanto l'associazione rilevata è debole. Una rappresentazione visiva della relazione tra i valori del PSQI e le principali variabili esaminate è riportata nei grafici (Figure 14 - 18).

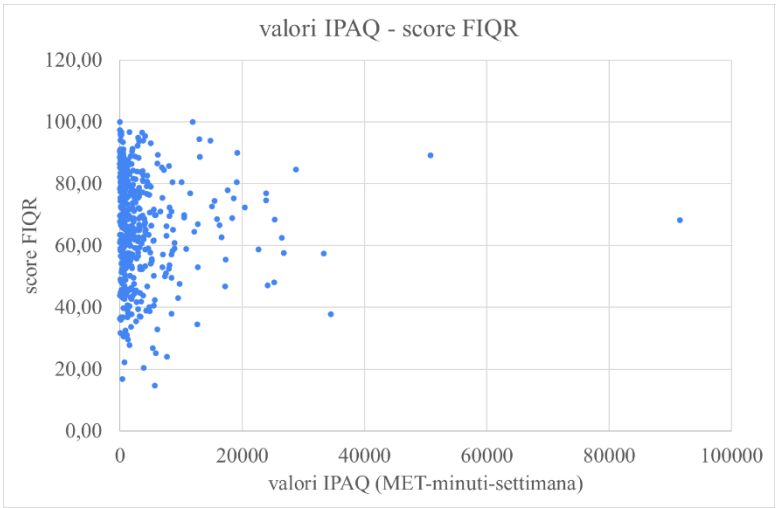
La regressione ordinale multivariata non ha però confermato l'associazione tra le variabili in esame, dal momento che tutti i p-value ottenuti sono $> 0{,}05$. Gli OR inoltre sono tutti pressocché uguali a 1. Non sembra quindi essere trascurabile il peso delle altre variabili considerate (età, sesso, livello di istruzione, stato occupazionale, stato civile e utilizzo di integratori alimentari).

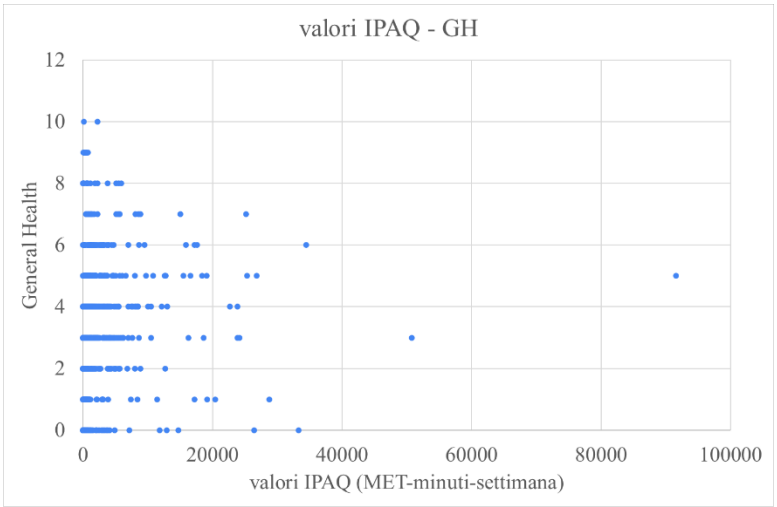
Tabella XXVII. Associazione tra score IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) e score di severità di malattia. (n = 482)

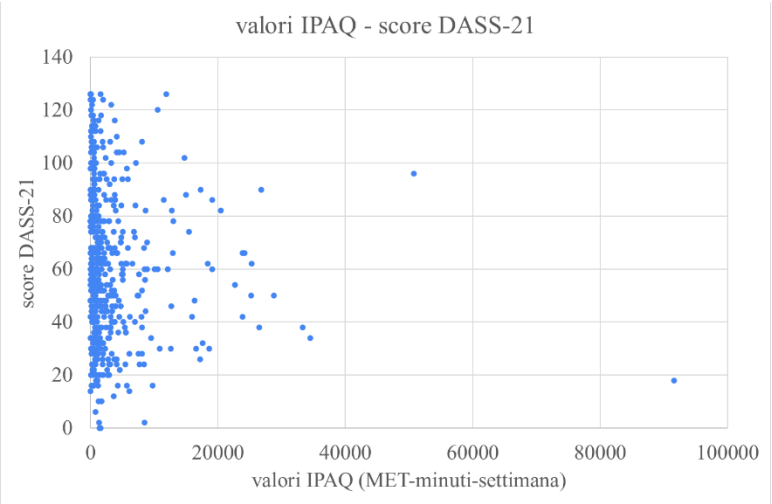
Score severità di malattia	ρ_s	p-value	OR	p-value
FSS	- 0,106	0,020*	1,003	0,804
FIQR totale	- 0,179	< 0,0001*	1,007	0,528
FIQR1 – funzione fisica	- 0,114	0,012*		
FIQR2 – stato di salute generale	- 0,204	< 0,0001*		
FIQR3 – sintomi	- 0,184	< 0,0001*		
GH	0,149	0,001*	1,005	0,651
DASS-21 totale	- 0,178	< 0,0001*	1,006	0,547
DASS-21 depressione	- 0,221	< 0,0001*	1,002	0,813
DASS-21 ansia	- 0,111	0,015*	1,000	0,980
DASS-21 stress	- 0,136	0,003*	1,005	0,658
PSQI (n = 460)	- 0,056	0,232		

ρ_s: coefficiente di Spearman; OR: Odds Ratio; FSS: Fibromyalgia Severity Score; GH: General Health; FIQR: Fibromyalgia Impact Questionnaire – Revised; DASS-21: Depression Anxiety Stress Scale – 21 items; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; * p-value ≤ 0,05









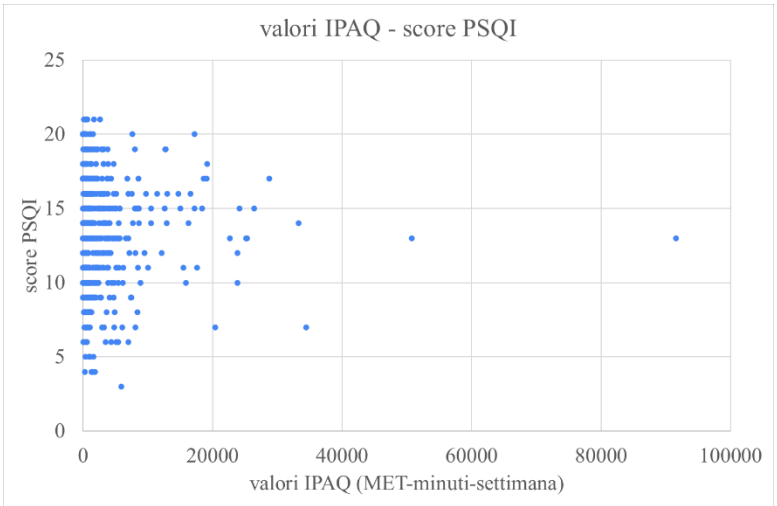


Figure 14 – 18. Correlazione tra valori IPAQ e score di severità di malattia

4. DISCUSSIONE

Il presente studio si proponeva di esaminare la correlazione tra le abitudini alimentari e il livello di attività fisica di un campione di soggetti fibromialgici con la severità dei sintomi di fibromialgia. I risultati ottenuti rispecchiano solo parzialmente le aspettative. Diversamente da quanto atteso, l'associazione tra un'alta aderenza alla dieta mediterranea e la minore severità dei sintomi indagati si è rivelata non significativa, anche tenendo conto dei possibili fattori confondenti (età, sesso, livello di istruzione, stato occupazionale, stato civile e utilizzo di integratori alimentari). Un risultato analogo è stato ottenuto anche per quanto riguarda l'associazione ipotizzata tra un maggior consumo di cibi ultra-processati e una sintomatologia più severa. Invece, in linea con le aspettative, la significatività dell'analisi di correlazione di Spearman indica una relazione monotona, seppur debole, tra il livello di attività fisica e la gravità della malattia, con soggetti più attivi che riportano un impatto complessivo della fibromialgia minore, uno stato di salute generale migliore e sintomi psicologici più lievi rispetto ai soggetti inattivi. Diversamente, l'associazione tra il livello di attività fisica e la qualità del sonno è risultata non significativa. Questi esiti non sono però stati confermati dall'analisi di regressione ordinale multivariata, che è risultata non significativa per tutte le variabili dipendenti considerate, ad indicare che i fattori confondenti considerati incidevano sui risultati.

I risultati della statistica descrittiva sul campione dei 548 soggetti fibromialgici sono coerenti con le caratteristiche della sindrome note in letteratura: i pazienti reclutati sono prevalentemente di sesso femminile; hanno un'età media di 52 anni, con il 50% dei pazienti che ha dai 46 ai 59 anni, che risulta essere la fascia di età con la maggiore prevalenza di malattia, nonostante la sindrome possa colpire persone di tutte le età, infatti il campione in esame spazia da un minimo di 23 anni ad un massimo di 76; tra i soggetti studiati si ha un'alta prevalenza di sovrappeso e obesità. Anche le comorbidità rilevate rispecchiano le evidenze già note, con un'alta compresenza di malattie autoimmuni e/o reumatologiche e di sintomi psicologici, soprattutto di ansia e depressione. Infine, la maggior parte dei partecipanti ha un grado di malattia da moderato a severo e una cattiva qualità del sonno.

Per quanto riguarda le abitudini alimentari, la maggior parte dei pazienti ha un grado medio di aderenza alla dieta mediterranea e quotidianamente consuma prevalentemente cibi non ultra-processati. I partecipanti sono omogeneamente distribuiti nei tre livelli di attività fisica e circa i due terzi dei pazienti sono da sufficientemente a molto attivi.

4.1. ABITUDINI ALIMENTARI E PRINCIPALI SINTOMI DELLA SINDROME FIBROMIALGICA

Come descritto nei capitoli precedenti, attualmente non ci sono evidenze sufficienti per raccomandare una dieta specifica ai pazienti affetti da fibromialgia al fine di migliorarne la qualità di vita e di ridurre l'impatto dei sintomi. Sono stati svolti alcuni studi sull'effetto dell'alimentazione sulle manifestazioni cliniche di questi soggetti, però i risultati ottenuti sono contrastanti e le evidenze da studi clinici randomizzati e controllati sono scarse.

4.1.1. Confronto dei risultati con le evidenze note sulla aderenza alla dieta mediterranea

Gli studi sugli effetti della dieta mediterranea nei pazienti fibromialgici si basano sul presupposto che uno dei probabili fattori concorrenti all'eziopatogenesi della sindrome è il processo di neuroinfiammazione, che potrebbe essere alla base delle alterazioni del sistema nervoso sia periferico che centrale, in particolare delle vie di trasmissione del dolore, sia nocicettive ascendenti che inibitorie discendenti. Il modello alimentare mediterraneo privilegia il consumo di cibi ricchi di nutrienti biologicamente attivi e con proprietà antinfiammatorie e antiossidanti, tanto che ha effetti benefici sulla prevenzione e lo sviluppo di diverse malattie croniche, soprattutto cardio-vascolari e metaboliche.

Uno studio trasversale italiano del 2024 [85], svolto nella regione Liguria, ha misurato l'aderenza alla dieta mediterranea tramite il questionario MEDAS, ovvero lo stesso utilizzato nello studio PREDIMED sopracitato e nel presente studio, e, a differenza nostra, ha riscontrato che i pazienti con una maggiore aderenza a tale regime alimentare hanno una minore intensità di dolore ed un migliore impatto complessivo della fibromialgia, misurato tramite il questionario Fibromyalgia Impact Questionnaire – Revised (FIQR), anche se la correlazione tra le due variabili è non lineare. Come noi, non ha però trovato una correlazione significativa con i sintomi di depressione, ansia e stress, valutati tramite DASS-21.

Al contrario, uno studio trasversale spagnolo [86] ha rilevato che una scarsa aderenza alla dieta mediterranea, misurata tramite un questionario di frequenza alimentare, correla con dei peggiori outcome psicologici in pazienti fibromialgici.

In particolare sono stati analizzati la salute mentale, la presenza di depressione e i livelli di ottimismo, tramite appositi questionari. I risultati mostrano che un consumo giornaliero, o quasi, di frutta e verdura e un consumo moderato di pesce sono associati a punteggi più elevati nella salute mentale e a livelli più bassi di depressione. Un consumo giornaliero, o quasi, di verdura e un consumo moderato di latticini e pesce sono stati associati a livelli più elevati di ottimismo. L'elevato utilizzo di salumi e bevande zuccherate è stato associato a livelli più elevati di depressione e livelli più bassi di ottimismo.

Dei ricercatori dell'Università di Siena hanno condotto uno studio sperimentale [88] in cui hanno seguito per 8 settimane 84 pazienti fibromialgici divisi in due gruppi, uno a cui è stata assegnata una dieta mediterranea personalizzata e un gruppo "no-diet", che seguiva una dieta generica. Rispetto al gruppo di controllo, il gruppo oggetto di intervento ha mostrato un miglioramento della disabilità legata al dolore, in particolare è stata osservata una riduzione dell'interferenza del dolore con la funzione fisica e l'attività occupazionale, parametri misurati attraverso il Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). I risultati di questo studio interventistico, in contrasto con i nostri, sembrano promettenti, ma si noti che la dieta utilizzata nel gruppo di intervento è stata personalizzata e come outcome è stato valutato l'impatto complessivo della fibromialgia, tramite la versione precedente del questionario. La presenza di questi fattori diversi può aver inciso sulla differenza tra gli esiti.

Un approccio diverso è stato invece adottato nello studio trasversale di M. Correa-Rodríguez et al. [134] su soggetti fibromialgici, che si basava non sullo studio di un regime alimentare in particolare, ma sul calcolo del Dietary Inflammatory Index (DII), parametro che quantifica il potenziale effetto pro-infiammatorio o anti-infiammatorio di una dieta e che viene calcolato attraverso un algoritmo che considera l'assunzione di diversi nutrienti e assegna loro un punteggio che riflette il loro impatto sull'infiammazione. Le diete antinfiammatorie hanno caratteristiche compatibili con la dieta mediterranea, dal momento che prevedono un abbondante consumo di frutta e verdura, un apporto moderato di fonti proteiche a basso contenuto di grassi come pollo e pesce, nonché di grassi monoinsaturi tra cui olio d'oliva e noci, e un consumo limitato di pane e cereali, in particolare prodotti a base di cereali raffinati. In questo studio i dati sulla dieta sono stati raccolti con diario

alimentare delle 24 ore e gli outcome misurati comprendevano oltre all'impatto dei sintomi di fibromialgia (FIQR) e al livello di dolore (VAS), anche la qualità del sonno, il livello di depressione e la soglia di dolorabilità dei tender points. Nonostante le aspettative e i risultati degli studi precedenti, non è stata rilevata alcuna correlazione tra il profilo dietetico anti-infiammatorio e i suddetti parametri, ad eccezione della soglia di dolorabilità dei tender points, che è risultata più bassa nei soggetti che avevano un'alimentazione pro-infiammatoria.

In conclusione quindi, i risultati degli studi presenti in letteratura sugli effetti della dieta mediterranea sui sintomi di fibromialgia sono variabili: tutti gli studi sopracitati riportano un minor punteggio del FIQR nei soggetti con una migliore aderenza alla dieta mediterranea, tranne lo studio sulla dieta anti-infiammatoria, che riporta risultati concordanti con quelli del presente studio. Per quanto riguarda la correlazione con la percezione di minore intensità di dolore, misurata tramite soglia di dolorabilità dei tender points, o con l'interferenza del dolore nella funzione fisica, valutata tramite i sottodomini del FIQR, gli studi sembrano concordare, anche se, sotto questo aspetto, lo studio sulla dieta anti-infiammatoria ha ottenuto una discordanza (correlazione significativa con soglia di dolorabilità dei tender points, ma non con score FIQR e sottodomini). Al contrario, gli esiti sui sintomi psicologici sono contrastanti, con un solo studio che ha osservato manifestazioni meno severe in soggetti con un'alta aderenza al modello alimentare mediterraneo, mentre gli altri due studi descritti, in accordo con il presente studio, non hanno riscontrato una correlazione significativa.

Le differenze tra i risultati ottenuti dai diversi studi potrebbero essere dovute, almeno in parte, ai diversi metodi utilizzati per quanto riguarda la raccolta delle abitudini alimentari, gli strumenti di misurazione della severità dei sintomi, il tipo di analisi statistiche applicate e i diversi fattori confondenti considerati. Inoltre, essendo la fibromialgia una sindrome con un'ampia gamma sintomatologica, i vari studi presi in esame si concentrano su aspetti diversi della malattia, nonostante l'impatto complessivo della condizione sia valutato in quasi tutti i casi. È interessante notare i risultati promettenti dell'unico studio interventistico individuato, nel quale, a differenza degli altri studi, la dieta seguita, oltre ad essere basata sul modello mediterraneo, era personalizza sul paziente.

Visti i risultati contrastanti e la scarsa disponibilità di studi interventistici, sono necessari ulteriori studi per valutare se una dieta mediterranea, soprattutto se personalizzata, possa essere indicata nella gestione dei sintomi di fibromialgia.

4.1.2. Confronto dei risultati con le evidenze note sul consumo di cibi ultra-processati

Il presupposto del presente studio sull'analisi del consumo di cibi ultra-processati (UPF) è che i loro effetti negativi dimostrati sull'organismo possano contribuire allo sviluppo e all'aggravamento dei sintomi della sindrome fibromialgica, dal momento che questa classe di alimenti è stata correlata ad un aumentato rischio di diverse patologie croniche, tra cui obesità, malattie cardiovascolari, ipertensione, sindrome metabolica, dislipidemie, alcuni tipi di cancro e depressione.

Come anticipato nei capitoli introduttivi, il meccanismo con cui gli UPF causano danno non è ancora completamente compreso. È stata dimostrata la correlazione tra l'aumento del consumo di questi alimenti e il deterioramento complessivo della qualità nutrizionale delle diete, ma si ritiene che gli effetti negativi non siano dovuti solamente all'alterato profilo nutrizionale (alto contenuto di zuccheri, grassi, sale e basso contenuto di fibre e micronutrienti). I processi a cui sono sottoposti al fine di renderli appetibili, duraturi, quindi pratici, e convenienti, causano infatti una alterazione della matrice alimentare e di conseguenza una riduzione della digeribilità e dell'assorbimento di nutrienti, ma anche un cambiamento nel microbiota intestinale, che, come abbiamo visto, può concorrere alla patogenesi della fibromialgia a causa dell'alterazione dell'asse microbiota intestinale-cervello. Inoltre, gli additivi contenuti nei cibi ultra-processati potrebbero avere un effetto pro-infiammatorio e, anche se in piccole quantità non sarebbero dannosi, rendendo questi alimenti molto appetibili, ne favoriscono un consumo abbondante. Un'alta assunzione di additivi potrebbe quindi alimentare il processo infiammatorio che si ipotizza essere, almeno in parte, alla base della sindrome.

Nei soggetti fibromialgici sono stati svolti degli studi sull'effetto di diete di eliminazione/restrizione di diversi alimenti sui sintomi della malattia.

Nel 2022 A. R. Silva et al. [109] hanno svolto uno studio clinico randomizzato controllato su 46 pazienti di sesso femminile con fibromialgia. Il gruppo di intervento (n = 22) ha adottato una dieta antinfiammatoria per 3 mesi, escludendo

glutine, latticini, zuccheri aggiunti e alimenti ultra-processati, insieme a una dieta a basso contenuto di FODMAP nel primo mese. Il gruppo di controllo (n = 24) ha seguito le raccomandazioni generali per una sana alimentazione. Prima e dopo l'intervento, i partecipanti sono stati valutati in termini di dolore, affaticamento, sintomi gastrointestinali, qualità del sonno e qualità della vita. Sono state quantificate inoltre la proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP) e la velocità di eritrosedimentazione (VES) su un campione di sangue. Lo studio ha concluso che la dieta antinfiammatoria e a basso contenuto di FODMAP ha migliorato tutte le caratteristiche cliniche dei pazienti con fibromialgia, mentre hs-CRP e VES sono rimaste invariate in entrambi i gruppi.

Alcuni studi hanno invece analizzato l'effetto in pazienti fibromialgici di diete di eliminazione degli additivi. Lo studio [110] di J.J. Lamb et al. del 2011 ha seguito 8 donne fibromialgiche per 8 settimane. Durante le prime 4 settimane le partecipanti hanno seguito una dieta a piramide alimentare modificata secondo il Dipartimento dell'Agricoltura degli Stati Uniti, con l'aggiunta di un integratore di proteine del riso in polvere che forniva un apporto di macronutrienti di base. Nelle ultime 4 settimane le partecipanti hanno seguito una dieta di eliminazione di additivi con l'aggiunta di un alimento medico ricco di fitonutrienti, composti bioattivi non essenziali, prodotti dalle piante, con proprietà antiossidanti e antinfiammatorie. Rispetto alla prima dieta, la seconda ha determinato una riduzione significativa dei punteggi del questionario FIQ per il dolore e per la rigidità. Le partecipanti hanno inoltre mostrato una migliore tolleranza al dolore in corrispondenza di cinque tender points.

Studi su diete di eliminazione delle eccitotossine in pazienti fibromialgici hanno riportato risultati contrastanti. Le eccitotossine, tra cui glutammato monosodico (MSG) e aspartame, sono spesso presenti nei cibi ultra-processati perché sono utilizzate per intensificare i sapori e mascherare gusti sgradevoli che potrebbero derivare da altri ingredienti o processi. Se consumate in eccesso agiscono come neurotrasmettitori eccitatori e possono provocare neurotossicità. In uno studio di J. D. Smith del 2001 [111] vengono descritti 4 pazienti con diagnosi di fibromialgia, che hanno avuto una risoluzione completa, o quasi, dei sintomi entro mesi dall'eliminazione del MSG o del MSG più aspartame dalla dieta. Tutti hanno avuto una recidiva dei sintomi una volta reintrodotto il MSG.

Lo studio [112] di K. F. Holton et al. del 2012 ha sottoposto 57 pazienti con fibromialgia, affetti anche da sindrome dell'intestino irritabile (IBS), a una dieta di 4 settimane che escludeva eccitotossine additive alimentari, tra cui glutammato monosodico (MSG) e aspartame. 37 hanno completato la dieta e l'84% di queste ha riferito che oltre il 30% dei sintomi si è risolto. I soggetti che hanno ottenuto miglioramenti con la dieta sono stati quindi randomizzati a un test di provocazione in doppio cieco controllato con placebo, della durata di 2 settimane, con glutammato monosodico o placebo per 3 giorni consecutivi ogni settimana. Il gruppo che assumeva MSG, rispetto al placebo, ha avuto un ritorno significativo dei sintomi, un peggioramento della gravità della fibromialgia determinato dal FIQR, una diminuzione della qualità della vita per quanto riguarda i sintomi della sindrome dell'intestino irritabile e una tendenza non significativa verso il peggioramento del dolore della fibromialgia in base alla Visual Analogue Scale.
Tuttavia lo studio [113] di Vellisca et al. dell'anno successivo ha ottenuto risultati contrastanti: un totale di 72 pazienti di sesso femminile con fibromialgia sono state randomizzate in due gruppi, uno sottoposto ad una dieta di eliminazione di MSG e aspartame e un gruppo di controllo. Alle pazienti è stato chiesto di valutare il dolore utilizzando una scala a sette punti. I confronti tra i due gruppi non hanno mostrato differenze significative nel dolore riferito alla misurazione basale e dopo la dieta di eliminazione.
Le evidenze presenti in letteratura sembrano quindi per la maggior parte suggerire che uno dei principali componenti degli UPF, ovvero gli additivi, abbia un effetto negativo sui sintomi di fibromialgia. Questi risultati sono apparentemente in contrasto con i risultati del presente studio, bisogna però fare delle precisazioni. Innanzitutto gli studi sopracitati non si focalizzano precisamente sul consumo di cibi ultra-processati come concepiti dalla classificazione NOVA. Nello studio di Silva et al. del 2022 in particolare, la dieta del gruppo di intervento prevedeva l'eliminazione di diversi alimenti, inclusi i FODMAP, non solamente degli UPF. Questo è uno degli aspetti che potrebbe spiegare la differenza di esito. Inoltre, gli studi di Lamb e di Smith sono interventistici ma non randomizzati e controllati e il campione di soggetti in esame è piuttosto limitato. I due studi RCT di eliminazione di MSG e aspartame hanno invece riportato risultati tra loro contrastanti.

Anche in questo caso quindi, nonostante il maggior numero di studi interventistici sull'argomento in confronto al tema della dieta mediterranea, per poter stabilire se una dieta a basso consumo di cibi ultra-processati possa essere consigliata ai soggetti affetti da fibromialgia al fine di controllare i sintomi della malattia, sono necessarie ulteriori ricerche.

4.1.3. Considerazioni sugli esiti dello studio e confronto con i risultati attesi

Un'osservazione interessante è che la dieta mediterranea, con il suo focus su cibi freschi e poco trasformati, è in linea con i principi della classificazione NOVA, che incoraggia un consumo equilibrato di alimenti naturali e minimamente lavorati, e una riduzione degli alimenti ultra-processati. La dieta mediterranea e una dieta di eliminazione di UPF hanno quindi delle caratteristiche in comune, sia da un punto di vista di tipologie e quantità di cibi consumati, sia in riferimento ai benefici che questi modelli alimentari possono avere sull'organismo e, nel caso specifico, sui sintomi di fibromialgia. La metodologia di raccolta dati scelta per il presente studio ha permesso di ottenere informazioni sia sul livello di aderenza alla dieta mediterranea che sul consumo di cibi ultra-processati contemporaneamente e il test di correlazione sui dati raccolti è risultato significativo, a indicare che i soggetti che fanno un minore uso di UPF hanno livelli di aderenza alla dieta mediterranea più elevati. Gli individui che hanno un ridotto consumo di UPF, e di conseguenza un ridotto intake di additivi ad effetto pro-infiammatorio, favoriscono contemporaneamente l'utilizzo di alimenti ricchi di nutrienti e con proprietà antinfiammatorie e antiossidanti. È su queste premesse che si basavano le aspettative dello studio di individuare livelli di severità di malattia inferiori in questi partecipanti. Ci sono una serie di fattori da considerare, che potrebbero aver influito sulla disparità tra i risultati attesi e quelli ottenuti. Il trattamento della fibromialgia prevede un approccio multidisciplinare volto ad alleviare i sintomi e a migliorare la qualità di vita. Consapevole di ciò, la maggior parte dei pazienti attua dei cambiamenti nello stile di vita che riguardano molti ambiti, in primis l'attività fisica e l'alimentazione. Come evidenziato dallo studio infatti, quasi la metà dei partecipanti ha dichiarato di seguire un regime alimentare specifico e circa tre quarti dei pazienti fa uso di integratori alimentari da accostare alla terapia farmacologica.

Come già ampiamente discusso, ci sono molte evidenze del beneficio che può avere la supplementazione di determinati nutrienti, come magnesio, vitamina D, vitamina B ed altri, sulla sintomatologia fibromialgica [50], [119], [120], [121], [122], [123], [124]. L'ampio utilizzo di integratori da parte di questi pazienti potrebbe aver compensato e mascherato una alimentazione povera di nutrienti e/o ricca di sostanze pro-infiammatorie. Inoltre, solo una piccola parte di pazienti si è rivelata consumare abitualmente un'alta percentuale di cibi ultra-processati e la maggior parte dei soggetti ha dimostrato di avere una aderenza alla dieta mediterranea da moderata ad elevata, forse proprio a causa dell'attenzione che gli individui affetti dedicano all'alimentazione. La distribuzione asimmetrica dei pazienti in base al consumo percentuale giornaliero di cibi ultra-processati e al basso livello di aderenza alla dieta mediterranea potrebbe aver influito sui risultati. Infine, un'osservazione da tenere in considerazione riguarda la classificazione NOVA degli alimenti: dal momento che attualmente in Italia non esiste una classificazione nazionale e quindi obiettiva dei singoli alimenti, la divisione nei quattro gruppi è stata effettuata sulla base delle direttive validate, ma può comunque essere stata oggetto di errori classificativi.

Ci sono quindi una serie di motivi per cui i risultati ottenuti potrebbero discostarsi da quelli attesi. È da notare però, che la direzione dell'associazione studiata, nonostante sia debole e non significativa, rispecchia le aspettative. Inoltre, anche i risultati noti in letteratura sono contrastanti, con alcune evidenze in linea con i nostri esiti, mentre altre in contrasto. Vista la validità delle basi teoriche e la presenza in letteratura di risultati promettenti, potrebbe essere utile effettuare ulteriori indagini sull'argomento.

4.2. ATTIVITÀ FISICA E PRINCIPALI SINTOMI DI FIBROMIALGIA

Uno dei principali trattamenti non farmacologici utilizzati nella gestione della sindrome fibromialgica è proprio un programma di esercizio fisico personalizzato sulle capacità e sulle esigenze del paziente. Il tipo di attività fisica consigliata è una attività aerobica a basso impatto alternata a periodi di riposo, che sembra avere un effetto sinergico con una alimentazione bilanciata. I risultati dei test di correlazione del presente studio sembrano sostenere questo principio, dal momento che mostrano un'associazione significativa tra livelli più alti di attività fisica e minore impatto dei sintomi, inclusi quelli psicologici. I risultati della regressione ordinale multivariata però, sembrano invece non confermare l'associazione se si tiene conto di una serie di fattori. Come descritto nella metanalisi [135], in letteratura sono presenti numerosi studi sui benefici dell'attività fisica nei soggetti fibromialgici, anche se la loro qualità è da bassa a moderata. Il sintomo principale su cui l'esercizio sembrerebbe avere effetti positivi è l'astenia/affaticabilità, attraverso l'inversione di alcune alterazioni che sono alla base della patogenesi della fibromialgia. L'attività fisica sembrerebbe infatti regolare i livelli di metaboliti, promuovere l'angiogenesi, la neurogenesi e la connettività dell'ippocampo e ridurre l'iperattività simpatica mediata dalla disautonomia. Bisogna precisare però che gli effetti riportati sono da lievi a moderati. Per quanto riguarda il beneficio sulla qualità del sonno, le evidenze sono meno numerose e meno chiare. L'efficacia dell'esercizio fisico, di qualsiasi tipo, nel migliorare la qualità del sonno nella fibromialgia sembra essere limitata. Tuttavia, i programmi di esercizi meditativi, come tai chi, yoga, qigong, possono offrire un approccio promettente, ma sono necessarie ulteriori ricerche per confermare o smentire i risultati. Questo tipo di attività non aerobica potrebbe avere effetto benefico sulla qualità del sonno grazie alla diminuzione del tono simpatico e lo spostamento verso l'attività parasimpatica, che può essere correlata al rilassamento muscolare e nervoso, portando a una riduzione dei livelli di stress. Inoltre, l'esercizio meditativo può facilitare il sonno REM aumentando i livelli di acido γ-amminobutirrico e serotonina, inibitori del sistema nervoso centrale.

La correlazione individuata nel presente studio concorda quindi con le evidenze note, riportando un impatto lievemente minore della malattia in soggetti con livelli

di attività fisica più alti. Anche nel nostro caso, i risultati di correlazione con la qualità del sonno sono meno promettenti. È opportuno fare però delle considerazioni su questa parte dell'indagine, che potrebbero spiegare anche la discordanza degli esiti di regressione ordinale. Innanzitutto, il questionario utilizzato per misurare i livelli di attività fisica (IPAQ) stratifica i pazienti in base all'intensità dell'esercizio che praticano, considerando come più attivi i soggetti che praticano attività intense. Come abbiamo visto, gli effetti benefici sui sintomi di fibromialgia non sono necessariamente portati da un'attività aerobica intensa, ma al contrario il tipo di esercizio consigliato è aerobico a basso impatto e l'alternanza con periodi di riposo è fondamentale. Inoltre, soprattutto per quanto riguarda i benefici sulla qualità del sonno, sembrano essere più efficaci le attività meditative o di stretching muscolare, che nella classificazione secondo l'IPAQ rientrano nella fascia di attività moderata o addirittura lieve. Pazienti che praticano questi esercizi potrebbero quindi essere stati etichettati come inattivi e l'associazione dell'attività fisica con la qualità del sonno potrebbe quindi non essere stata valutata correttamente. Inoltre, il questionario utilizzato non permette di distinguere tra soggetti che seguono un programma personalizzato da coloro che praticano attività fisica generica e anche questo è un fattore che potrebbe incidere sui risultati.

4.3. VANTAGGI E LIMITI DELLO STUDIO

Tra i vantaggi dello studio rientra in primis la numerosità del campione, che conta 548 partecipanti. La raccolta di una tale mole di dati è stata consentita dalla praticità del metodo scelto, ovvero il questionario anonimo online. Un ulteriore punto di forza è l'aver raccolto tutte le informazioni necessarie tramite test validati in numerosi Paesi, tra cui l'Italia, e ampiamente utilizzati nella letteratura internazionale, che hanno permesso di ottenere dei dati obiettivi e confrontabili.
Il primo limite dello studio invece riguarda la tipologia: trattandosi di uno studio trasversale, l'analisi dei dati raccolti permette di stabilire un'eventuale associazione tra le variabili in esame, ma non una relazione causa-effetto. Anche la scelta di utilizzare un questionario online ha degli svantaggi: il primo riguarda la selezione del campione, in particolare la diagnosi di fibromialgia, che è stata valutata solamente attraverso i criteri ACR 2016, senza la possibilità di effettuare una valutazione clinica del paziente; il secondo è che le domande dei questionari sono più soggette ad eventuali errori di interpretazione da parte dei partecipanti.

5. CONCLUSIONI

In conclusione, il presente studio trasversale ha raccolto informazioni sul livello di aderenza alla dieta mediterranea, sul consumo di cibi ultra-processati e sul livello di attività fisica in un gruppo numeroso di soggetti fibromialgici, attraverso un insieme di questionari validati e ampiamente utilizzati in letteratura. Analogamente, l'utilizzo di appositi questionari validati ha permesso di misurare in modo obiettivo la severità dei principali sintomi di fibromialgia. Diversamente dalle aspettative, la correlazione tra alta aderenza alla dieta mediterranea e un basso consumo di UPF con un minore impatto complessivo della fibromialgia (valutato tramite Fibromyalgia Severity Score (FSS) e Fibromyalgia Impact Questionnaire – Revised (FIQR)) non è risultata significativa. Lo stesso risultato è stato ottenuto per quanto concerne l'ipotizzata associazione con una sintomatologia psicologica più lieve, valutata tramite DASS-21 e le sue sottoscale (depressione, ansia e stress), con una migliore qualità del sonno, misurata tramite Pittsburgh Sleep Quality Questionnaire (PSQI), e con una migliore percezione dello stato di salute generale (score General Health). L'analisi di regressione ordinale multivariata ha confermato i suddetti risultati anche tenendo in considerazione i possibili fattori confondenti. La direzione delle associazioni, seppur debole e non significativa, rispecchia però quella attesa. Gli studi presenti in letteratura riportano evidenze contrastanti sull'argomento, con lavori che descrivono esiti promettenti e altri che mostrano risultati in linea con quelli ottenuti nel presente studio. Per poter stabilire l'effettivo ruolo dei modelli alimentari esaminati sui sintomi principali di fibromialgia ed eventualmente individuare una dieta specifica, preferibilmente personalizzata sul paziente, da affiancare agli altri trattamenti multidisciplinari già applicati per la gestione della sindrome, sono quindi necessari ulteriori studi, soprattutto interventistici randomizzati e controllati, che attualmente sono scarsamente disponibili. Di grande utilità sarebbe inoltre chiarire ulteriormente l'eziopatogenesi della sindrome fibromialgica, che, nonostante i passi avanti fatti negli ultimi tre decenni, rimane ancora da definire. I presupposti teorici su cui si basa l'idea di correggere l'alimentazione dei soggetti fibromialgici, andando a favorire il consumo di cibi ricchi di nutrienti e sostanze dalle proprietà antinfiammatorie e antiossidanti, a discapito di cibi ultra-processati ricchi di additivi, sembrano validi

e coerenti con le basi eziopatogenetiche della malattia. D'altra parte, l'esercizio fisico si conferma un valido approccio non farmacologico alla gestione della malattia, anche se i suoi effetti sono lievi-moderati.

In conclusione, i risultati del presente studio rafforzano l'evidenza che un trattamento multidisciplinare sia l'approccio da preferire nella sindrome fibromialgica.

BIBLIOGRAFIA

[1] L. N. Jurado-Priego, C. Cueto-Ureña, M. J. Ramírez-Expósito, e J. M. Martínez-Martos, «Fibromyalgia: A Review of the Pathophysiological Mechanisms and Multidisciplinary Treatment Strategies», *Biomedicines*, vol. 12, fasc. 7, p. 1543, lug. 2024, doi: 10.3390/biomedicines12071543.

[2] F. F. Inanici e M. B. Yunus, «History of fibromyalgia: Past to present», *Current Science Inc*, vol. 8, fasc. 5, pp. 369–378, ott. 2004, doi: 10.1007/s11916-996-0010-6.

[3] F. Wolfe *et al.*, «The american college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia», *Arthritis & Rheumatism*, vol. 33, fasc. 2, pp. 160–172, feb. 1990, doi: 10.1002/art.1780330203.

[4] C. S. Burckhardt, S. R. Clark, e R. M. Bennett, «The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation», *J Rheumatol*, vol. 18, fasc. 5, pp. 728–733, mag. 1991.

[5] R. M. Bennett, R. Friend, K. D. Jones, R. Ward, B. K. Han, e R. L. Ross, «The Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): validation and psychometric properties», *Arthritis Res Ther*, vol. 11, fasc. 4, p. R120, ago. 2009, doi: 10.1186/ar2783.

[6] P. Marson e G. Pasero, «Historical evolution of the concept of fibromyalgia: the main stages», *Reumatismo*, vol. 60, fasc. 4, pp. 301–304, set. 2011, doi: 10.4081/reumatismo.2008.301.

[7] F. Wolfe *et al.*, «The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity», *Arthritis Care & Research*, vol. 62, fasc. 5, pp. 600–610, mag. 2010, doi: 10.1002/acr.20140.

[8] F. Wolfe *et al.*, «2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria», *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, vol. 46, fasc. 3, pp. 319–329, dic. 2016, doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.012.

[9] «ICD-11 Coding Tool». [Online]. Disponibile su: https://icd.who.int/ct/icd11_mms/en/release

[10] J. C. Branco *et al.*, «Prevalence of Fibromyalgia: A Survey in Five European Countries», *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, vol. 39, fasc. 6, pp. 448–453, giu. 2010, doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.12.003.

[11] R. C. Lawrence *et al.*, «Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States», *Arthritis & Rheumatism*, vol. 41, fasc. 5, pp. 778–799, mag. 1998, doi: 10.1002/1529-0131(199805)41:5<778::AID-ART4>3.0.CO;2-V.

[12] L. Carmona, J. Ballina, R. Gabriel, e A. Laffon, «The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey», *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 60, fasc. 11, pp. 1040–1045, nov. 2001, doi: 10.1136/ard.60.11.1040.

[13] E. R. Senna *et al.*, «Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach», *J Rheumatol*, vol. 31, fasc. 3, pp. 594–597, mar. 2004.

[14] M. L. Coles, R. Weissmann, e Y. Uziel, «Juvenile primary Fibromyalgia Syndrome: epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis», *Pediatr Rheumatol Online J*, vol. 19, fasc. 1, p. 22, mar. 2021, doi: 10.1186/s12969-021-00493-6.

[15] M. Di Carlo *et al.*, «Fibromyalgia severity according to age categories: results of a cross-sectional study from a large national database», *Clinical and Experimental Rheumatology*, giu. 2021, doi: 10.55563/clinexprheumatol/od40pa.
[16] Società Italiana di Reumatologia. [Online]. Disponibile su: https://www.reumatologia.it/registro-fibromialgia
[17] R. Siracusa, R. D. Paola, S. Cuzzocrea, e D. Impellizzeri, «Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update», *IJMS*, vol. 22, fasc. 8, p. 3891, apr. 2021, doi: 10.3390/ijms22083891.
[18] fisioscience. [Online]. Disponibile su: https://www.fisioscience.it/blog/sensibilizzazione-centrale/
[19] R. Grayston *et al.*, «A systematic review and meta-analysis of the prevalence of small fiber pathology in fibromyalgia: Implications for a new paradigm in fibromyalgia etiopathogenesis», *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, vol. 48, fasc. 5, pp. 933–940, apr. 2019, doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.08.003.
[20] J. Serra *et al.*, «Hyperexcitable C nociceptors in fibromyalgia», *Annals of Neurology*, vol. 75, fasc. 2, pp. 196–208, feb. 2014, doi: 10.1002/ana.24065.
[21] R. Staud, E. E. Weyl, E. Bartley, D. D. Price, e M. E. Robinson, «Analgesic and anti-hyperalgesic effects of muscle injections with lidocaine or saline in patients with fibromyalgia syndrome», *European Journal of Pain*, vol. 18, fasc. 6, pp. 803–812, lug. 2014, doi: 10.1002/j.1532-2149.2013.00422.x.
[22] R. E. Harris *et al.*, «Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain», *Arthritis & Rheumatism*, vol. 60, fasc. 10, pp. 3146–3152, ott. 2009, doi: 10.1002/art.24849.
[23] N. Fayed *et al.*, «Localized 1H-NMR spectroscopy in patients with fibromyalgia: a controlled study of changes in cerebral glutamate/glutamine, inositol, choline, and N-acetylaspartate», *Arthritis Res Ther*, vol. 12, fasc. 4, p. R134, lug. 2010, doi: 10.1186/ar3072.
[24] L. F. S. Da Silva, R. Y. Walder, B. L. Davidson, S. P. Wilson, e K. A. Sluka, «Changes in expression of NMDA-NR1 receptor subunits in the rostral ventromedial medulla modulate pain behaviors», *Pain*, vol. 151, fasc. 1, pp. 155–161, ott. 2010, doi: 10.1016/j.pain.2010.06.037.
[25] M. K. Hoeger-Bement e K. A. Sluka, «Phosphorylation of CREB and mechanical hyperalgesia is reversed by blockade of the cAMP pathway in a time-dependent manner after repeated intramuscular acid injections», *J Neurosci*, vol. 23, fasc. 13, pp. 5437–5445, lug. 2003, doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-13-05437.2003.
[26] W.-K. Chen *et al.*, «Ca_v 3.2 T-Type Ca^{2+} Channel-Dependent Activation of ERK in Paraventricular Thalamus Modulates Acid-Induced Chronic Muscle Pain», *J. Neurosci.*, vol. 30, fasc. 31, pp. 10360–10368, ago. 2010, doi: 10.1523/JNEUROSCI.1041-10.2010.
[27] D. Kadetoff, J. Lampa, M. Westman, M. Andersson, e E. Kosek, «Evidence of central inflammation in fibromyalgia — Increased cerebrospinal fluid interleukin-8 levels», *Journal of Neuroimmunology*, vol. 242, fasc. 1–2, pp. 33–38, gen. 2012, doi: 10.1016/j.jneuroim.2011.10.013.
[28] E. Kosek *et al.*, «Evidence of different mediators of central inflammation in dysfunctional and inflammatory pain — Interleukin-8 in fibromyalgia and interleukin-1 β in rheumatoid arthritis», *Journal of Neuroimmunology*, vol. 280, pp. 49–55, mar. 2015, doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.02.002.

[29] D. Mendieta *et al.*, «IL-8 and IL-6 primarily mediate the inflammatory response in fibromyalgia patients», *Journal of Neuroimmunology*, vol. 290, pp. 22–25, gen. 2016, doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.11.011.
[30] M. E. Bote, J. J. García, M. D. Hinchado, e E. Ortega, «Inflammatory/Stress Feedback Dysregulation in Women with Fibromyalgia», *Neuroimmunomodulation*, vol. 19, fasc. 6, pp. 343–351, 2012, doi: 10.1159/000341664.
[31] F. M. Alfieri *et al.*, «Concentration of cytokines in patients with osteoarthritis of the knee and fibromyalgia», *CIA*, p. 939, giu. 2014, doi: 10.2147/CIA.S60330.
[32] A. Ranzolin *et al.*, «Evaluation of cytokines, oxidative stress markers and brain-derived neurotrophic factor in patients with fibromyalgia – A controlled cross-sectional study», *Cytokine*, vol. 84, pp. 25–28, ago. 2016, doi: 10.1016/j.cyto.2016.05.011.
[33] I. Coskun Benlidayi, «Role of inflammation in the pathogenesis and treatment of fibromyalgia», *Rheumatol Int*, vol. 39, fasc. 5, pp. 781–791, mag. 2019, doi: 10.1007/s00296-019-04251-6.
[34] S. Aktürk e R. Büyükavcı, «Evaluation of blood neutrophil-lymphocyte ratio and platelet distribution width as inflammatory markers in patients with fibromyalgia», *Clin Rheumatol*, vol. 36, fasc. 8, pp. 1885–1889, ago. 2017, doi: 10.1007/s10067-017-3647-0.
[35] M. S. M. Al-Nimer e T. A. M. Mohammad, «Correlation of hematological indices and ratios derived from them with FIQR scores in fibromyalgia», *Pak J Med Sci*, vol. 34, fasc. 5, set. 2018, doi: 10.12669/pjms.345.15169.
[36] E. Krock *et al.*, «Fibromyalgia patients with elevated levels of anti–satellite glia cell immunoglobulin G antibodies present with more severe symptoms», *Pain*, vol. 164, fasc. 8, pp. 1828–1840, ago. 2023, doi: 10.1097/j.pain.0000000000002881.
[37] J. Jeong, D. H. Kim, G. Park, S. Park, e H.-S. Kim, «Clinical significance of anti-dense fine speckled 70 antibody in patients with fibromyalgia», *Korean J Intern Med*, vol. 34, fasc. 2, pp. 426–433, mar. 2019, doi: 10.3904/kjim.2016.276.
[38] L. Bazzichi *et al.*, «Antipolymer antibody in Italian fibromyalgic patients», *Arthritis Res Ther*, vol. 9, fasc. 5, p. R86, set. 2007, doi: 10.1186/ar2285.
[39] D. Clauw, P. Sarzi-Puttini, G. Pellegrino, e Y. Shoenfeld, «Is fibromyalgia an autoimmune disorder?», *Autoimmunity Reviews*, vol. 23, fasc. 1, p. 103424, gen. 2024, doi: 10.1016/j.autrev.2023.103424.
[40] A. R. Costa, A. Freire, J. A. Parraca, V. Silva, P. Tomas-Carus, e S. Villafaina, «Heart Rate Variability and Salivary Biomarkers Differences between Fibromyalgia and Healthy Participants after an Exercise Fatigue Protocol: An Experimental Study», *Diagnostics*, vol. 12, fasc. 9, p. 2220, set. 2022, doi: 10.3390/diagnostics12092220.
[41] S. R. Raj, D. Brouillard, C. S. Simpson, W. M. Hopman, e H. Abdollah, «Dysautonomia among patients with fibromyalgia: a noninvasive assessment», *J Rheumatol*, vol. 27, fasc. 11, pp. 2660–2665, nov. 2000.
[42] U. H. Ulas, E. Unlu, K. Hamamcioglu, Z. Odabasi, A. Cakci, e O. Vural, «Dysautonomia in fibromyalgia syndrome: sympathetic skin responses and RR Interval analysis», *Rheumatol Int*, vol. 26, fasc. 5, pp. 383–387, mar. 2006, doi: 10.1007/s00296-005-0007-1.

[43] C. Solano *et al.*, «Autonomic Dysfunction in Fibromyalgia Assessed by the Composite Autonomic Symptoms Scale (COMPASS)», *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, vol. 15, fasc. 4, pp. 172–176, giu. 2009, doi: 10.1097/RHU.0b013e3181a1083d.

[44] M. Martínez-Lavín e A. G. Hermosillo, «Autonomic nervous system dysfunction may explain the multisystem features of fibromyalgia», *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, vol. 29, fasc. 4, pp. 197–199, feb. 2000, doi: 10.1016/S0049-0172(00)80008-6.

[45] F. Ciregia *et al.*, «Putative salivary biomarkers useful to differentiate patients with fibromyalgia», *Journal of Proteomics*, vol. 190, pp. 44–54, gen. 2019, doi: 10.1016/j.jprot.2018.04.012.

[46] L. Bazzichi *et al.*, «Detection of potential markers of primary fibromyalgia syndrome in human saliva», *Proteomics Clinical Apps*, vol. 3, fasc. 11, pp. 1296–1304, nov. 2009, doi: 10.1002/prca.200900076.

[47] S. Bagis *et al.*, «Free radicals and antioxidants in primary fibromyalgia: an oxidative stress disorder?», *Rheumatol Int*, vol. 25, fasc. 3, pp. 188–190, apr. 2005, doi: 10.1007/s00296-003-0427-8.

[48] B. Sarıfakıoğlu, A. Y. Güzelant, E. Ç. Güzel, S. Güzel, e A. R. Kızıler, «Effects of 12-week combined exercise therapy on oxidative stress in female fibromyalgia patients», *Rheumatol Int*, vol. 34, fasc. 10, pp. 1361–1367, ott. 2014, doi: 10.1007/s00296-014-2978-2.

[49] V. Shukla, S. K. Das, A. A. Mahdi, S. Agarwal, e S. Khandpur, «Nitric oxide, lipid peroxidation products, and antioxidants in primary fibromyalgia and correlation with disease severity», *Journal of Medical Biochemistry*, vol. 0, fasc. 0, lug. 2019, doi: 10.2478/jomb-2019-0033.

[50] A. Badaeva *et al.*, «Neuronutritional Approach to Fibromyalgia Management: A Narrative Review», *Pain Ther*, vol. 13, fasc. 5, pp. 1047–1061, ott. 2024, doi: 10.1007/s40122-024-00641-2.

[51] L. J. Crofford *et al.*, «Hypothalamic–pituitary–adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia», *Arthritis & Rheumatism*, vol. 37, fasc. 11, pp. 1583–1592, nov. 1994, doi: 10.1002/art.1780371105.

[52] G. A. McCain e K. S. Tilbe, «Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis», *J Rheumatol Suppl*, vol. 19, pp. 154–157, nov. 1989.

[53] S. A. McLean *et al.*, «Momentary relationship between cortisol secretion and symptoms in patients with fibromyalgia», *Arthritis & Rheumatism*, vol. 52, fasc. 11, pp. 3660–3669, nov. 2005, doi: 10.1002/art.21372.

[54] L. J. Crofford *et al.*, «Basal circadian and pulsatile ACTH and cortisol secretion in patients with fibromyalgia and/or chronic fatigue syndrome», *Brain, Behavior, and Immunity*, vol. 18, fasc. 4, pp. 314–325, lug. 2004, doi: 10.1016/j.bbi.2003.12.011.

[55] A. M. Abeles, M. H. Pillinger, B. M. Solitar, e M. Abeles, «Narrative Review: The Pathophysiology of Fibromyalgia», *Ann Intern Med*, vol. 146, fasc. 10, pp. 726–734, mag. 2007, doi: 10.7326/0003-4819-146-10-200705150-00006.

[56] D. Catley, A. T. Kaell, C. Kirschbaum, e A. A. Stone, «A naturalistic evaluation of cortisol secretion in persons with fibromyalgia and rheumatoid arthritis», *Arthritis & Rheumatism*, vol. 13, fasc. 1, pp. 51–61, feb. 2000, doi: 10.1002/1529-0131(200002)13:1<51::AID-ART8>3.0.CO;2-Q.

[57] K. Wingenfeld, C. Heim, I. Schmidt, D. Wagner, G. Meinlschmidt, e D. H. Hellhammer, «HPA Axis Reactivity and Lymphocyte Glucocorticoid Sensitivity in Fibromyalgia Syndrome and Chronic Pelvic Pain», *Psychosomatic Medicine*, vol. 70, fasc. 1, pp. 65–72, gen. 2008, doi: 10.1097/PSY.0b013e31815ff3ce.

[58] R. Riva, P. J. Mork, R. H. Westgaard, M. Rø, e U. Lundberg, «Fibromyalgia Syndrome is Associated with Hypocortisolism», *Int.J. Behav. Med.*, vol. 17, fasc. 3, pp. 223–233, set. 2010, doi: 10.1007/s12529-010-9097-6.

[59] E. Coppens *et al.*, «Cortisol and Subjective Stress Responses to Acute Psychosocial Stress in Fibromyalgia Patients and Control Participants», *Psychosom Med*, vol. 80, fasc. 3, pp. 317–326, apr. 2018, doi: 10.1097/PSY.0000000000000551.

[60] A. Geiss, N. Rohleder, e F. Anton, «Evidence for an association between an enhanced reactivity of interleukin-6 levels and reduced glucocorticoid sensitivity in patients with fibromyalgia», *Psychoneuroendocrinology*, vol. 37, fasc. 5, pp. 671–684, mag. 2012, doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.07.021.

[61] T. Giesecke, R. H. Gracely, D. A. Williams, M. E. Geisser, F. W. Petzke, e D. J. Clauw, «The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort», *Arthritis & Rheumatism*, vol. 52, fasc. 5, pp. 1577–1584, mag. 2005, doi: 10.1002/art.21008.

[62] P. H. Finan, B. R. Goodin, e M. T. Smith, «The association of sleep and pain: an update and a path forward», *J Pain*, vol. 14, fasc. 12, pp. 1539–1552, dic. 2013, doi: 10.1016/j.jpain.2013.08.007.

[63] I. Mundal, R. W. Gråwe, J. H. Bjørngaard, O. M. Linaker, e E. A. Fors, «Prevalence and long-term predictors of persistent chronic widespread pain in the general population in an 11-year prospective study: the HUNT study», *BMC Musculoskelet Disord*, vol. 15, fasc. 1, p. 213, dic. 2014, doi: 10.1186/1471-2474-15-213.

[64] M. Haack, E. Sanchez, e J. M. Mullington, «Elevated Inflammatory Markers in Response to Prolonged Sleep Restriction Are Associated With Increased Pain Experience in Healthy Volunteers», *Sleep*, vol. 30, fasc. 9, pp. 1145–1152, set. 2007, doi: 10.1093/sleep/30.9.1145.

[65] M. T. Smith, R. R. Edwards, U. D. McCann, e J. A. Haythornthwaite, «The Effects of Sleep Deprivation on Pain Inhibition and Spontaneous Pain in Women», *Sleep*, vol. 30, fasc. 4, pp. 494–505, apr. 2007, doi: 10.1093/sleep/30.4.494.

[66] M. Rizzi *et al.*, «Cyclic alternating pattern: a new marker of sleep alteration in patients with fibromyalgia?», *J Rheumatol*, vol. 31, fasc. 6, pp. 1193–1199, giu. 2004.

[67] L. Liu *et al.*, «Gut microbiota in chronic pain: Novel insights into mechanisms and promising therapeutic strategies», *International Immunopharmacology*, vol. 115, p. 109685, feb. 2023, doi: 10.1016/j.intimp.2023.109685.

[68] G. Cassisi, P. Sarzi-Puttini, e M. Cazzola, «Chronic widespread pain and fibromyalgia: could there be some relationships with infections and vaccinations?», *Clin Exp Rheumatol*, vol. 29, fasc. 6 Suppl 69, pp. S118-126, 2011.

[69] B. F. Kocyigit e A. Akyol, «The relationship between COVID-19 and fibromyalgia syndrome: prevalence, pandemic effects, symptom mechanisms,

and COVID-19 vaccines», *Clin Rheumatol*, vol. 41, fasc. 10, pp. 3245–3252, ott. 2022, doi: 10.1007/s10067-022-06279-9.
[70] S. D'Agnelli *et al.*, «Fibromyalgia: Genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers», *Mol Pain*, vol. 15, p. 1744806918819944, 2019, doi: 10.1177/1744806918819944.
[71] L. M. Arnold *et al.*, «The fibromyalgia family study: a genome-wide linkage scan study», *Arthritis Rheum*, vol. 65, fasc. 4, pp. 1122–1128, apr. 2013, doi: 10.1002/art.37842.
[72] Y. H. Lee, S. J. Choi, J. D. Ji, e G. G. Song, «Candidate gene studies of fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis», *Rheumatol Int*, vol. 32, fasc. 2, pp. 417–426, feb. 2012, doi: 10.1007/s00296-010-1678-9.
[73] E. Docampo *et al.*, «Genome-wide analysis of single nucleotide polymorphisms and copy number variants in fibromyalgia suggest a role for the central nervous system», *Pain*, vol. 155, fasc. 6, pp. 1102–1109, giu. 2014, doi: 10.1016/j.pain.2014.02.016.
[74] P. Sarzi-Puttini, V. Giorgi, D. Marotto, e F. Atzeni, «Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment», *Nat Rev Rheumatol*, vol. 16, fasc. 11, pp. 645–660, nov. 2020, doi: 10.1038/s41584-020-00506-w.
[75] R. V. Aaron *et al.*, «Prevalence of Depression and Anxiety Among Adults With Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis», *JAMA Netw Open*, vol. 8, fasc. 3, p. e250268, mar. 2025, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.0268.
[76] T. V. Ting, K. Barnett, A. Lynch-Jordan, C. Whitacre, M. Henrickson, e S. Kashikar-Zuck, «2010 American College of Rheumatology Adult Fibromyalgia Criteria for Use in an Adolescent Female Population with Juvenile Fibromyalgia», *The Journal of Pediatrics*, vol. 169, pp. 181-187.e1, feb. 2016, doi: 10.1016/j.jpeds.2015.10.011.
[77] A. Gkouvi, S. G. Tsiogkas, D. P. Bogdanos, H. Gika, D. G. Goulis, e M. G. Grammatikopoulou, «Proteomics in Patients with Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review of Observational Studies», *Curr Pain Headache Rep*, vol. 28, fasc. 7, pp. 565–586, lug. 2024, doi: 10.1007/s11916-024-01244-4.
[78] E. K. Maddox, S. C. Massoni, C. M. Hoffart, e Y. Takata, «Dietary Effects on Pain Symptoms in Patients with Fibromyalgia Syndrome: Systematic Review and Future Directions», *Nutrients*, vol. 15, fasc. 3, p. 716, gen. 2023, doi: 10.3390/nu15030716.
[79] M. Guasch-Ferré e W. C. Willett, «The Mediterranean diet and health: a comprehensive overview», *J Intern Med*, vol. 290, fasc. 3, pp. 549–566, set. 2021, doi: 10.1111/joim.13333.
[80] K. V. Gantenbein e C. Kanaka-Gantenbein, «Mediterranean Diet as an Antioxidant: The Impact on Metabolic Health and Overall Wellbeing», *Nutrients*, vol. 13, fasc. 6, p. 1951, giu. 2021, doi: 10.3390/nu13061951.
[81] A. Keys *et al.*, «THE DIET AND 15-YEAR DEATH RATE IN THE SEVEN COUNTRIES STUDY», *American Journal of Epidemiology*, vol. 124, fasc. 6, pp. 903–915, dic. 1986, doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114480.
[82] R. Estruch *et al.*, «Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts», *N Engl J Med*, vol. 378, fasc. 25, giu. 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1800389.
[83] L. Sköldstam, L. Hagfors, e G. Johansson, «An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis», *Annals*

of the Rheumatic Diseases, vol. 62, fasc. 3, pp. 208–214, mar. 2003, doi: 10.1136/ard.62.3.208.

[84] G. McKellar *et al.*, «A pilot study of a Mediterranean-type diet intervention in female patients with rheumatoid arthritis living in areas of social deprivation in Glasgow», *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 66, fasc. 9, pp. 1239–1243, set. 2007, doi: 10.1136/ard.2006.065151.

[85] E. Proietti *et al.*, «Online Questionnaire with Fibromyalgia Patients Shows Negative Correlations between Disease Severity and Adherence to Mediterranean Diet», *Nutrients*, vol. 16, fasc. 7, p. 1078, apr. 2024, doi: 10.3390/nu16071078.

[86] P. Ruiz-Cabello *et al.*, «Association of Dietary Habits with Psychosocial Outcomes in Women with Fibromyalgia: The al-Ándalus Project», *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, vol. 117, fasc. 3, pp. 422-432.e1, mar. 2017, doi: 10.1016/j.jand.2016.09.023.

[87] M. Correa-Rodríguez *et al.*, «Mediterranean Diet, Body Composition, and Activity Associated With Bone Health in Women With Fibromyalgia Syndrome», *Nursing Research*, vol. 68, fasc. 5, pp. 358–364, set. 2019, doi: 10.1097/NNR.0000000000000361.

[88] I. Casini *et al.*, «A Personalized Mediterranean Diet Improves Pain and Quality of Life in Patients with Fibromyalgia», *Pain Ther*, vol. 13, fasc. 3, pp. 609–620, giu. 2024, doi: 10.1007/s40122-024-00598-2.

[89] N. Slimani *et al.*, «Contribution of highly industrially processed foods to the nutrient intakes and patterns of middle-aged populations in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study», *Eur J Clin Nutr*, vol. 63, fasc. S4, pp. S206–S225, nov. 2009, doi: 10.1038/ejcn.2009.82.

[90] C. A. Monteiro, R. B. Levy, R. M. Claro, I. R. R. D. Castro, e G. Cannon, «A new classification of foods based on the extent and purpose of their processing», *Cad. Saúde Pública*, vol. 26, fasc. 11, pp. 2039–2049, nov. 2010, doi: 10.1590/S0102-311X2010001100005.

[91] D. González-Castell, T. González-Cossío, S. Barquera, e J. A. Rivera, «Alimentos industrializados en la dieta de los preescolares mexicanos», *Salud pública Méx*, vol. 49, fasc. 5, ott. 2007, doi: 10.1590/S0036-36342007000500005.

[92] A. Asfaw, «Does consumption of processed foods explain disparities in the body weight of individuals? The case of Guatemala», *Health Econ.*, vol. 20, fasc. 2, pp. 184–195, feb. 2011, doi: 10.1002/hec.1579.

[93] H. A. Eicher-Miller, V. L. Fulgoni, e D. R. Keast, «Contributions of Processed Foods to Dietary Intake in the US from 20032008: A Report of the Food and Nutrition Science Solutions Joint Task Force of the Academy of Nutrition and Dietetics, American Society for Nutrition, Institute of Food Technologists, and International Food Information Council4», *The Journal of Nutrition*, vol. 142, fasc. 11, pp. 2065S-2072S, nov. 2012, doi: 10.3945/jn.112.164442.

[94] C. A. Monteiro, Cannon, G., Lawrence, M., Costa Louzada, M.L., e Pereira Machado, P, «Ultra-processed foods, diet quality, and health using the NOVA classification system.», *Ultra-processed foods, diet quality, and health using the NOVA classification system.*, 2019.

[95] M. L. D. C. Louzada *et al.*, «Consumption of ultra-processed foods and obesity in Brazilian adolescents and adults», *Preventive Medicine*, vol. 81, pp. 9–15, dic. 2015, doi: 10.1016/j.ypmed.2015.07.018.

[96] J. Adams e M. White, «Characterisation of UK diets according to degree of food processing and associations with socio-demographics and obesity: cross-sectional analysis of UK National Diet and Nutrition Survey (2008–12)», *Int J Behav Nutr Phys Act*, vol. 12, fasc. 1, p. 160, dic. 2015, doi: 10.1186/s12966-015-0317-y.

[97] R. D. D. Mendonça *et al.*, «Ultraprocessed food consumption and risk of overweight and obesity: the University of Navarra Follow-Up (SUN) cohort study», *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 104, fasc. 5, pp. 1433–1440, nov. 2016, doi: 10.3945/ajcn.116.135004.

[98] C. A. Monteiro, J.-C. Moubarac, R. B. Levy, D. S. Canella, M. L. D. C. Louzada, e G. Cannon, «Household availability of ultra-processed foods and obesity in nineteen European countries», *Public Health Nutr.*, vol. 21, fasc. 1, pp. 18–26, gen. 2018, doi: 10.1017/S1368980017001379.

[99] B. Srour *et al.*, «Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé)», *BMJ*, p. l1451, mag. 2019, doi: 10.1136/bmj.l1451.

[100] R. D. D. Mendonça, A. C. S. Lopes, A. M. Pimenta, A. Gea, M. A. Martinez-Gonzalez, e M. Bes-Rastrollo, «Ultra-Processed Food Consumption and the Incidence of Hypertension in a Mediterranean Cohort: The Seguimiento Universidad de Navarra Project», *American Journal of Hypertension*, vol. 30, fasc. 4, pp. 358–366, apr. 2017, doi: 10.1093/ajh/hpw137.

[101] E. Martínez Steele, F. Juul, D. Neri, F. Rauber, e C. A. Monteiro, «Dietary share of ultra-processed foods and metabolic syndrome in the US adult population», *Preventive Medicine*, vol. 125, pp. 40–48, ago. 2019, doi: 10.1016/j.ypmed.2019.05.004.

[102] F. Rauber, P. D. B. Campagnolo, D. J. Hoffman, e M. R. Vitolo, «Consumption of ultra-processed food products and its effects on children's lipid profiles: A longitudinal study», *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, vol. 25, fasc. 1, pp. 116–122, gen. 2015, doi: 10.1016/j.numecd.2014.08.001.

[103] T. Fiolet *et al.*, «Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort», *BMJ*, p. k322, feb. 2018, doi: 10.1136/bmj.k322.

[104] C. Gómez-Donoso *et al.*, «Ultra-processed food consumption and the incidence of depression in a Mediterranean cohort: the SUN Project», *Eur J Nutr*, vol. 59, fasc. 3, pp. 1093–1103, apr. 2020, doi: 10.1007/s00394-019-01970-1.

[105] M. Adjibade *et al.*, «Prospective association between ultra-processed food consumption and incident depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort», *BMC Med*, vol. 17, fasc. 1, p. 78, dic. 2019, doi: 10.1186/s12916-019-1312-y.

[106] S. Esposito *et al.*, «Ultra-processed food consumption is associated with the acceleration of biological aging in the Moli-sani Study», *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 120, fasc. 6, pp. 1432–1440, dic. 2024, doi: 10.1016/j.ajcnut.2024.10.006.

[107] L. Schnabel *et al.*, «Association Between Ultraprocessed Food Consumption and Risk of Mortality Among Middle-aged Adults in France», *JAMA Intern Med*, vol. 179, fasc. 4, p. 490, apr. 2019, doi: 10.1001/jamainternmed.2018.7289.

[108] A. Rico-Campà *et al.*, «Association between consumption of ultra-processed foods and all cause mortality: SUN prospective cohort study», *BMJ*, p. l1949, mag. 2019, doi: 10.1136/bmj.l1949.
[109] A. R. Silva *et al.*, «An anti-inflammatory and low fermentable oligo, di, and monosaccharides and polyols diet improved patient reported outcomes in fibromyalgia: A randomized controlled trial», *Front. Nutr.*, vol. 9, p. 856216, ago. 2022, doi: 10.3389/fnut.2022.856216.
[110] J. J. Lamb *et al.*, «A program consisting of a phytonutrient-rich medical food and an elimination diet ameliorated fibromyalgia symptoms and promoted toxic-element detoxification in a pilot trial», *Altern Ther Health Med*, vol. 17, fasc. 2, pp. 36–44, 2011.
[111] J. D. Smith, C. M. Terpening, S. O. Schmidt, e J. G. Gums, «Relief of Fibromyalgia Symptoms following Discontinuation of Dietary Excitotoxins», *Ann Pharmacother*, vol. 35, fasc. 6, pp. 702–706, giu. 2001, doi: 10.1345/aph.10254.
[112] K. F. Holton, D. L. Taren, C. A. Thomson, R. M. Bennett, e K. D. Jones, «The effect of dietary glutamate on fibromyalgia and irritable bowel symptoms», *Clin Exp Rheumatol*, vol. 30, fasc. 6 Suppl 74, pp. 10–17, 2012.
[113] M. Y. Vellisca e J. I. Latorre, «Monosodium glutamate and aspartame in perceived pain in fibromyalgia», *Rheumatol Int*, vol. 34, fasc. 7, pp. 1011–1013, lug. 2014, doi: 10.1007/s00296-013-2801-5.
[114] M. S. Donaldson, N. Speight, e S. Loomis, «Fibromyalgia syndrome improved using a mostly raw vegetarian diet: An observational study», *BMC Complement Altern Med*, vol. 1, fasc. 1, p. 7, set. 2001, doi: 10.1186/1472-6882-1-7.
[115] K. Kaartinen, K. Lammi, M. Hypen, M, «Vegan diet alleviates fibromyalgia symptoms», *Scandinavian Journal of Rheumatology*, vol. 29, fasc. 5, pp. 308–313, gen. 2000, doi: 10.1080/030097400447697.
[116] O. Hänninen, «Antioxidants in vegan diet and rheumatic disorders», *Toxicology*, vol. 155, fasc. 1–3, pp. 45–53, nov. 2000, doi: 10.1016/S0300-483X(00)00276-6.
[117] A. P. Marum, C. Moreira, F. Saraiva, P. Tomas-Carus, e C. Sousa-Guerreiro, «A low fermentable oligo-di-mono saccharides and polyols(FODMAP) diet reduced pain and improve ddaily life in fibromyalgia patients», *Scandinavian Journal of Pain*, vol. 13, fasc. 1, pp. 166–172, ott. 2016, doi: 10.1016/j.sjpain.2016.07.004.
[118] C. Lambiase *et al.*, «Adapted Low-FODMAP Diet in IBS Patients with and without Fibromyalgia: Long-Term Adherence and Outcomes», *Nutrients*, vol. 16, fasc. 19, p. 3419, ott. 2024, doi: 10.3390/nu16193419.
[119] M. Correa-Rodríguez, B. Rueda-Medina, A. Casas-Barragán, R. M. Tapia-Haro, F. Molina, e M. E. Aguilar-Ferrándiz, «Dietary Intake Assessment, Severity of Symptoms, and Pain in Women with Fibromyalgia», *Clin Nurs Res*, vol. 30, fasc. 8, pp. 1164–1173, nov. 2021, doi: 10.1177/10547738211012464.
[120] E. D. Batista, A. Andretta, R. C. De Miranda, J. Nehring, E. Dos Santos Paiva, e M. E. M. Schieferdecker, «Food intake assessment and quality of life in women with fibromyalgia», *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*, vol. 56, fasc. 2, pp. 105–110, mar. 2016, doi: 10.1016/j.rbre.2015.08.015.

[121] F. Wepner *et al.*, «Effects of vitamin D on patients with fibromyalgia syndrome: A randomized placebo-controlled trial», *Pain*, vol. 155, fasc. 2, pp. 261–268, feb. 2014, doi: 10.1016/j.pain.2013.10.002.
[122] A. Mirzaei, M. Zabihiyeganeh, S. A. Jahed, E. Khiabani, M. Nojomi, e S. Ghaffari, «Effects of vitamin D optimization on quality of life of patients with fibromyalgia: A randomized controlled trial», *Med. J. Islam. Republic Iran*, vol. 32, fasc. 1, pp. 167–172, ott. 2018, doi: 10.14196/mjiri.32.29.
[123] N. Macian *et al.*, «Short-Term Magnesium Therapy Alleviates Moderate Stress in Patients with Fibromyalgia: A Randomized Double-Blind Clinical Trial», *Nutrients*, vol. 14, fasc. 10, p. 2088, mag. 2022, doi: 10.3390/nu14102088.
[124] S. Bagis, M. Karabiber, İ. As, L. Tamer, C. Erdogan, e A. Atalay, «Is magnesium citrate treatment effective on pain, clinical parameters and functional status in patients with fibromyalgia?», *Rheumatol Int*, vol. 33, fasc. 1, pp. 167–172, gen. 2013, doi: 10.1007/s00296-011-2334-8.
[125] M.-T. García-Conesa *et al.*, «Exploring the Validity of the 14-Item Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS): A Cross-National Study in Seven European Countries around the Mediterranean Region», *Nutrients*, vol. 12, fasc. 10, p. 2960, set. 2020, doi: 10.3390/nu12102960.
[126] H. Schröder *et al.*, «A Short Screener Is Valid for Assessing Mediterranean Diet Adherence among Older Spanish Men and Women», *The Journal of Nutrition*, vol. 141, fasc. 6, pp. 1140–1145, giu. 2011, doi: 10.3945/jn.110.135566.
[127] M. Dinu *et al.*, «Reproducibility and validity of a food-frequency questionnaire (NFFQ) to assess food consumption based on the NOVA classification in adults», *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, vol. 72, fasc. 6, pp. 861–869, ago. 2021, doi: 10.1080/09637486.2021.1880552.
[128] C. L. Craig *et al.*, «International Physical Activity Questionnaire: 12-Country Reliability and Validity»:, *Medicine & Science in Sports & Exercise*, vol. 35, fasc. 8, pp. 1381–1395, ago. 2003, doi: 10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB.
[129] A. Mannocci, D. Di Thiene, A. Del Cimmuto, D. Masala, A. Boccia, e E. De Vito, «International Physical Activity Questionnaire: validation and assessment in an Italian sample», *ijph*, vol. 7, fasc. 4, dic. 2010, doi: 10.2427/5694.
[130] P. F. Lovibond e S. H. Lovibond, «The structure of negative emotional states: Comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety Inventories», *Behaviour Research and Therapy*, vol. 33, fasc. 3, pp. 335–343, mar. 1995, doi: 10.1016/0005-7967(94)00075-U.
[131] G. Bottesi, M. Ghisi, G. Altoè, E. Conforti, G. Melli, e C. Sica, «The Italian version of the Depression Anxiety Stress Scales-21: Factor structure and psychometric properties on community and clinical samples», *Comprehensive Psychiatry*, vol. 60, pp. 170–181, lug. 2015, doi: 10.1016/j.comppsych.2015.04.005.
[132] D. J. Buysse, C. F. Reynolds, T. H. Monk, S. R. Berman, e D. J. Kupfer, «The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research», *Psychiatry Research*, vol. 28, fasc. 2, pp. 193–213, mag. 1989, doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4.
[133] G. Curcio *et al.*, «Validity of the Italian Version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)», *Neurol Sci*, vol. 34, fasc. 4, pp. 511–519, apr. 2013, doi: 10.1007/s10072-012-1085-y.

[134] M. Correa-Rodríguez, A. Casas-Barragán, E. González-Jiménez, J. Schmidt-RioValle, F. Molina, e M. E. Aguilar-Ferrándiz, «Dietary Inflammatory Index Scores Are Associated with Pressure Pain Hypersensitivity in Women with Fibromyalgia», *Pain Medicine*, vol. 21, fasc. 3, pp. 586–594, mar. 2020, doi: 10.1093/pm/pnz238.

[135] F. Estévez-López *et al.*, «Effectiveness of Exercise on Fatigue and Sleep Quality in Fibromyalgia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials», *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 102, fasc. 4, pp. 752–761, apr. 2021, doi: 10.1016/j.apmr.2020.06.019.

ALLEGATO A. QUESTIONARIO MEDITERRANEAN DIET ADHERENCE SCREENER (MEDAS)

Domande	**Punteggio**	
	0	**1**
1. Utilizza l'olio di oliva come principale grasso per cucinare?	No	Sì
2. Quanti cucchiai di **olio di oliva** consuma al giorno (inclusi fritture, insalate, pasti fuori casa, ecc.)? (1 cucchiaio: 13,5g circa)	< 4	≥ 4
3. Quante porzioni di **verdura** consuma al giorno? Incluse verdure cotte e crude, esclusi patate e legumi (1 porzione: 200g = una ciotola o mezzo piatto grande. Il contorno è mezza porzione: 100g)	< 2	≥ 2
4. Quante porzioni di **frutta** consuma al giorno, inclusi i succhi di frutta naturali? (1 porzione: 200g = 1 frutto medio o 1 ciotola di frutta a pezzi o 1 fetta di anguria o melone medi o 1 tazza di spremuta)	< 3	≥ 3
5. Quante porzioni di **carne rossa** (come vitello, manzo, maiale, agnello) e **derivati** (hamburger o insaccati) consuma al giorno? (1 porzione: 100-150g = un quarto o metà piatto)	≥ 1	< 1
6. Quante porzioni di **burro, margarina o panna** consuma al giorno? (1 porzione: 12g = 1 cucchiaino di burro o margarina o 2 cucchiaini di panna)	≥ 1	< 1
7. Quante **bevande zuccherate/gassate** consuma al giorno (come succhi di frutta zuccherati, aranciata, ecc.)? (1 porzione: 200ml)	≥ 1	< 1
8. Quanto **vino** consuma alla settimana? (1 bicchiere: 125ml)	< 7	≥ 7
9. Quante porzioni di **legumi** consuma alla settimana? (1 porzione: 150g = 1 piatto o 1 ciotola)	< 3	≥ 3
10. Quante porzioni di **pesce e frutti di mare** consuma alla settimana? (1 porzione di pesce: 100-150g; 1 porzione di frutti di mare: 200g = un quarto o metà piatto)	< 3	≥ 3
11. Quante volte alla settimana consuma **dolci confezionati** (inclusi torte, biscotti, gelati, ecc.)?	≥ 3	< 3
12. Quante porzioni di **frutta secca** non salata (noci, arachidi, ecc.) consuma alla settimana? (1 porzione: 30g)	< 3	≥ 3
13. Consuma preferenzialmente **carni bianche** (come pollo, tacchino e coniglio) o sostituti vegetali della carne al posto delle carni rosse (come vitello, maiale, manzo, hamburger)?	No	Sì
14. Quante volte alla settimana usa **soffritto** (cipolla o aglio saltati in olio d'oliva) per cucinare verdure, sugo di pomodoro o condire riso e pasta?	< 2	≥ 2

Punteggio totale:
≤ 5 → scarsa aderenza
6 - 9 → media aderenza
≥ 10 → alta aderenza

ALLEGATO B. ELENCO DEGLI ALIMENTI DEL FOOD FREQUENCY QUESTIONNAIRE (FFQ)

Frutta e noci	Frutta fresca Succhi 100% frutta Nettari e succhi di frutta zuccherati Frutta sciroppata Frutta essiccata Frutta secca e semi senza aggiunta di sale Frutta secca e semi con aggiunta di sale Olive da tavola
Verdura e legumi	Verdure e funghi Verdure pronte da scaldare Insalata Succhi 100% verdura Verdure in lattina Verdure sott'olio Legumi freschi Legumi secchi Legumi in lattina
Cereali e tuberi	Cereali in chicco Pasta Pasta fresca Pasta ripiena fatta in casa/artigianale Lasagne fatte in casa Pasta pronta da scaldare Polenta Couscous/semolino Pane fresco e panini Pane e panini confezionati Sostituti del pane Tramezzini Pizza/focaccia fresca Pizza/ focaccia confezionate Torte salate/rustici fatte in casa Torte salate/rustici confezionate Noodles, riso o zuppe istantanei Fiocchi di cerali o granola di cereali con frutta secca o essiccata senza zuccheri aggiunti Cereali per la colazione e barrette di cereali (con zucchero o altri ingredienti) Tuberi e radici amidacee (es. patata, cassava) Patatine, crocchette di patate e simili (pronte da scaldare/cuocere) Gnocchi freschi Gnocchi confezionati

Carne e pesce	Carne e pollame fresca o surgelata senza altri ingredienti Affettati, salumi e carne affumicata (inclusi per panini) Cotoletta, nuggets e bastoncini di carne Salsicce, wurstel, hamburger e altri prodotti a base di carne ricostituita Pesce, crostacei e molluschi Pesce affumicato, essiccato o in salamoia Pesce in lattina o in vetro al naturale (con o senza conservanti) Pesce in lattina o in vetro in olio (con o senza conservanti) Bastoncini di pesce, nuggets
Latte, latticini e uova	Latte (pastorizzato o a lunga conservazione) Bevande a base di latte Yogurt bianco Yogurt alla frutta o altri gusti Formaggi molli (inclusi per panini, es. mozzarella) Formaggi duri (inclusi per panini) Formaggi fusi (inclusi per panini) Formaggio per condimento (es. grana, parmigiano, pecorino) Panna Uova (incluse frittate e per panini)
Oli, grassi e condimenti	Olio di oliva o semi Burro (incluso per pasta) Lardo Margarina Salse fatte in casa (es. maionese, ketchup) Salse pronte (es. maionese, ketchup) Sughi fatti in casa (es. pesto, ragù) Sughi pronti
Dolci e dolcificanti	Biscotti fatti in casa/artigianali Biscotti confezionati Torte, dolci al cucchiaio fatte in casa/artigianali Torte, dolci al cucchiaio confezionati Croissant, merendine confezionate Gelati artigianali Gelati confezionati Cioccolato Caramelle Creme spalmabili Marmellate e confetture Zucchero, melassa Miele, sciroppo d'acero
Bevande	Tè, infusi o tisane Caffè Soft drinks (es. tè freddo, cola, chinotto, analcolici per aperitivo) Bevande energetiche

	Bevande a base di cacao (es. cioccolata calda) Vino Birra Altre bevande alcoliche (gin, rum, grappa)
Altro	Snack dolci o salati confezionati Bevande vegetali (es. a base di soia) Yogurt vegetali Sostituti vegetali dei formaggi (es. tofu) Sostituti vegetali della carne Bevande, shake in polvere o altri prodotti sostitutivi del pasto (incluse barrette) Altri alimenti

ALLEGATO C. INTERNATIONAL PHYSICAL ACTIVITY QUESTIONNAIRE (IPAQ) – SHORT VERSION

Questo questionario misura il tipo e la quantità di attività fisica che fa normalmente. Le domande si riferiscono all'attività svolta negli ultimi 7 giorni al lavoro, per spostarsi da un posto all'altro e nel tempo libero. Nel rispondere alle domande, tenga conto solo di quelle attività che l'hanno impegnata per almeno 10 minuti consecutivi.

ATTIVITÀ INTENSE

Per attività fisica INTENSA si intende un'attività che La costringe a respirare con un ritmo molto più elevato del normale (durante tale attività si suda e non si riesce a parlare).

1. Negli **ultimi 7 giorni**, per quanti giorni ha compiuto attività fisiche **INTENSE**? (ad es. sollevamento di pesi, lavori pesanti in giardino, attività aerobiche come corse o giri in bicicletta a velocità sostenuta).

0	1	2	3	4	5	6	7

2. Quanto tempo in media ha trascorso compiendo attività fisiche **INTENSE** in **uno** di questi giorni? Indicare i minuti: _____

ATTIVITÀ MODERATE

Per attività fisica MODERATA si intende un'attività che La costringe a respirare con un ritmo solo moderatamente più elevato del normale (durante tale attività non riuscirebbe a cantare ma le sarebbe ancora possibile parlare).

1. Negli **ultimi 7 giorni**, per quanti giorni ha compiuto attività fisiche **MODERATE**? **(**ad es. trasporto di pesi leggeri, giri in bicicletta ad una velocità regolare, attività in palestra, lavoro in giardino, lavoro fisico prolungato in casa) **Non consideri le camminate.**

0	1	2	3	4	5	6	7

2. Quanto tempo in media ha trascorso compiendo attività fisiche **MODERATE** in **uno** di questi giorni? Indicare i minuti: _____

CAMMINATA

1. Negli **ultimi 7 giorni**, per quanti giorni ha **camminato** per almeno 10 minuti? (Consideri le camminate compiute al lavoro e a casa, quelle per spostarsi da un posto ad un altro ed ogni altra camminata che le è capitato di fare per piacere, esercizio o sport)

0	1	2	3	4	5	6	7

2. Per quanto tempo in media ha camminato in **uno** di questi giorni? Indicare i minuti: _____
3. A che passo ha camminato prevalentemente?
   - ☐ passo INTENSO, che l'ha fatta respirare ad un ritmo molto più elevato del normale
   - ☐ passo MODERATO, che l'ha fatta respirare ad un ritmo solo moderatamente più elevato del normale
   - ☐ passo LENTO, senza alcun cambiamento nel suo ritmo di respiro

SEDENTARIETÀ

1. Negli **ultimi 7 giorni**, quanto tempo in media ha trascorso rimanendo **seduto**, durante **un giorno lavorativo**? (includa attività svolte al lavoro, a casa, mentre si recava al lavoro e durante il tempo libero: es. ad una scrivania, a tavola, mentre stava visitando degli amici, alla TV, leggendo) Indicare i minuti: _____
2. Negli **ultimi 7 giorni**, quanto tempo in totale ha trascorso rimanendo **seduto**, durante **un giorno del fine settimana**? Indicare i minuti: _____

CALCOLO DEL PUNTEGGIO

Calcolare i MET per ciascuna delle tre categorie di attività fisica e i MET totali come descritto in seguito. I MET-minuti/settimana (Metabolic Equivalent of Task-minutes per week) sono un'unità di misura del dispendio energetico dell'attività fisica.

MET attività intense	minuti/die × giorni/settimana × 8 MET
MET attività moderate	minuti/die × giorni/settimana × 4 MET
MET camminata	minuti/die × giorni/settimana × 3,3 MET se intenso × 3 MET se moderato × 2,5 MET se lento
MET totali	MET att. intense + MET att. moderate + MET camminata

Livello di attività fisica:

- MET totali < 700 → inattivo
- MET totali ≥ 700 e < 2520 → sufficientemente attivo
- MET totali ≥ 2520 → attivo/molto attivo

ALLEGATO D. FIBROMYALGIA IMPACT QUESTIONNAIRE - REVISED (FIQR)

DOMINIO 1: FUNZIONE FISICA

Per ognuna delle seguenti nove domande segni la casella che meglio indica il grado di difficoltà da Lei avvertito, nel corso dell'**ultima settimana**, nel compiere ciascuna delle attività elencate, a causa della fibromialgia (scegliere un solo numero).

1. Spazzolare o pettinare i capelli

Nessuna difficoltà												Estrema difficoltà
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

2. Camminare ininterrottamente per 20 minuti

Nessuna difficoltà												Estrema difficoltà
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

3. Preparare i pasti

Nessuna difficoltà												Estrema difficoltà
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

4. Passare l'aspirapolvere e lavare i pavimenti

Nessuna difficoltà												Estrema difficoltà
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

5. Sollevare e portare le borse della spesa

Nessuna difficoltà												Estrema difficoltà
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

6. Salire un piano di scale

Nessuna difficoltà												Estrema difficoltà
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

7. Cambiare le lenzuola del letto

Nessuna difficoltà												Estrema difficoltà
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

8. Stare seduto su una sedia per almeno 45 minuti

Nessuna difficoltà												Estrema difficoltà
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

9. Andare a fare la spesa

Nessuna difficoltà												Estrema difficoltà
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

DOMINIO 1 – SUBTOTALE: _____

DOMINIO 2: STATO DI SALUTE GENERALE

Per ognuna delle seguenti due domande, segni la casella che ritiene più opportuna, facendo riferimento **all'ultima settimana** (scegliere un solo numero).

10. La fibromialgia mi ha impedito di portare a termine i lavori/compiti della settimana

Mai												Sempre
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

11. Sono stato/a completamente sopraffatto/a dai sintomi della fibromialgia

Mai												Sempre
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

DOMINIO 2 – SUBTOTALE: _____

DOMINIO 3: SINTOMI

Per ognuna delle seguenti dieci domande, segni la casella che ritiene più opportuna, facendo riferimento **all'ultima settimana** (scegliere un solo numero).

12. Assegni un punteggio al suo livello di dolore

Nessun dolore												Estremo dolore
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

13. Assegni un punteggio al suo livello di stanchezza

Nessuna stanchezza												Estrema stanchezza
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

14. Assegni un punteggio al sul livello di rigidità

Nessuna rigidità												Estrema rigidità
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

15. Assegni un punteggio alla qualità del suo sonno

Ben riposato al risveglio												Estremamente stanco al risveglio
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

16. Assegni un punteggio al suo grado di depressione

Per nulla depresso												Estremamente depresso
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

17. Assegni un punteggio ai suoi problemi di memoria

Buona memoria												Scarsissima memoria
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

18. Assegni un punteggio al suo grado di ansia

Per nulla ansioso												Estremamente ansioso
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

19. Assegni un punteggio al suo livello di dolorabilità (dolore percepito al tatto)

Nessuna dolorabilità												Estrema dolorabilità
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

20. Assegni un punteggio al suo grado di equilibrio

Nessun problema di equilibrio												Scarsissimo equilibrio
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

21. Assegni un punteggio al livello della sua sensibilità ai rumori, alle luci, agli odori ed al freddo

Nessuna sensibilità												Estrema sensibilità
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

DOMINIO 3 – SUBTOTALE: _____

<u>PUNTEGGIO</u>

1. Sommare i punteggi di ogni singolo item per i tre domini (funzione fisica, stato di salute generale e sintomi).
2. Dividere per 3 il punteggio relativo al dominio FUNZIONE FISICA, lasciare il punteggio inalterato per il dominio STATO GENERALE DI SALUTE e dividere per 2 il punteggio del dominio SINTOMI.
3. Sommare i risultanti punteggi dei 3 domini per ottenere il totale.

PUNTEGGIO TOTALE FIQR: _____

SCALA DI SEVERITÀ DELLA FIBROMIALGIA

- Remissione: ≤ 23
- Lieve: > 23 e ≤ 40
- Moderata: > 40 e ≤ 63
- Grave: > 63 e ≤ 82
- Molto Grave: > 82

ALLEGATO E. DEPRESSION ANXIETY STRESS SCALE-21 (DASS–21)

Per favore, legga ogni frase e poi indichi con quale frequenza la situazione descritta si è verificata negli **ultimi sette giorni**. Esprima la sua valutazione segnando il numero 0, 1, 2 o 3 secondo la scala di valutazione seguente. Tenga presente che non esistono risposte giuste o sbagliate. Non impieghi troppo tempo per rispondere a ciascuna affermazione, spesso la prima risposta è la più accurata.

Scala di valutazione:

0 = Non mi è mai accaduto

1 = Mi è capitato qualche volta

2 = Mi è capitato con una certa frequenza

3 = Mi è capitato quasi sempre

	0	1	2	3
1. Ho provato molta tensione e ho avuto difficoltà a recuperare uno stato di calma.				
2. Mi sono accorto di avere la bocca secca.				
3. Non riuscivo proprio a provare delle emozioni positive.				
4. Mi sono sentito molto in affanno con difficoltà a respirare (per es. respiro molto accelerato, sensazione di forte affanno in assenza di sforzo fisico).				
5. Ho avuto un'estrema difficoltà nel cominciare quello che dovevo fare.				
6. Ho avuto la tendenza a reagire in maniera eccessiva alle situazioni.				
7. Ho avuto tremori (per es. alle mani).				
8. Ho sentito che stavo impiegando molta energia nervosa.				
9. Ho temuto di trovarmi in situazioni in cui sarei potuto andare nel panico e rendermi ridicolo.				
10. Non vedevo nulla di buono nel mio futuro.				
11. Mi sono sentito stressato.				
12. Ho avuto difficoltà a rilassarmi.				
13. Mi sono sentito scoraggiato e depresso.				
14. Non riuscivo a tollerare per nulla eventi o situazioni che mi impedivano di portare avanti ciò che stavo facendo.				
15. Ho sentito di essere vicino ad avere un attacco di panico.				
16. Non c'era nulla che mi dava entusiasmo.				
17. Sentivo di valere poco come persona.				
18. Mi sono sentito piuttosto irritabile.				
19. Ho percepito distintamente il battito del mio cuore senza aver fatto uno sforzo fisico (per es. battito cardiaco accelerato o perdita di un battito).				
20. Mi sono sentito spaventato senza ragione.				
21. Sentivo la vita priva di significato.				

I punteggi grezzi di ogni sottoscala (Depressione, Ansia, Stress) devono essere moltiplicati per due, perché il DASS-21 è una versione abbreviata del DASS-42 e il raddoppio dei punteggi permette di renderli confrontabili con i punteggi della versione più lunga.

Calcolo dei punteggi e scala di severità, dopo aver moltiplicato il punteggio grezzo per due		
Depressione: somma item 3, 5, 10, 13, 16, 17, 21 (punteggio massimo 42)	**Ansia**: somma item 2, 4, 7, 9, 15, 19, 20 (punteggio massimo 42)	**Stress**: somma item 1, 6, 8, 11, 12, 14, 18 (punteggio massimo 42)
Normale: 0 - 9 Lieve: 10 - 13 Moderata: 14 - 20 Grave: 21 - 27 Estremamente Grave: 28+	Normale: 0 - 7 Lieve: 8 - 9 Moderata: 10 - 14 Grave: 15 - 19 Estremamente Grave: 20+	Normale: 0 - 14 Lieve: 15 - 18 Moderata: 19 - 25 Grave: 26 - 33 Estremamente Grave: 34+
DASS-21 totale: somma item 1-21 (punteggio massimo 126)		

ALLEGATO F. PITTSBURGH SLEEP QUALITY INDEX (PSQI)

Le seguenti domande servono a valutare com'è stato il sonno **nell'ultimo mese**. Per ciascuna domanda scelga la risposta che meglio descrive la maggioranza dei giorni e delle notti dell'ultimo mese. Le chiediamo gentilmente di rispondere a tutte le domande.

1. Nell'ultimo mese, di solito, a che ora è andato/a a letto la sera?
   Ora a cui si dispone a letto: _____
2. Nell'ultimo mese, di solito, quanto tempo ha impiegato per addormentarsi ogni notte? Durata dell'addormentamento in minuti: _____
3. Nell'ultimo mese, di solito, a che ora si è alzato/a al mattino?
   Orario in cui si alza dal letto: _____
4. Nell'ultimo mese, quante ore ha effettivamente dormito per notte? (potrebbero essere diverse dal numero di ore passate a letto)
   Ore di sonno per notte: _____
5. Nell'ultimo mese, quanto spesso ha avuto problemi di sonno dovuti a…
   a. non riuscire ad addormentarsi entro 30 minuti?
      - ☐ Non durante l'ultimo mese
      - ☐ Meno di 1 volta a settimana
      - ☐ 1 o 2 volte a settimana
      - ☐ 3 o più volte a settimana
   b. svegliarsi nel mezzo della notte o al mattino presto senza riaddormentarsi subito?
      - ☐ Non durante l'ultimo mese
      - ☐ Meno di 1 volta a settimana
      - ☐ 1 o 2 volte a settimana
      - ☐ 3 o più volte a settimana
   c. alzarsi nel mezzo della notte per andare in bagno?
      - ☐ Non durante l'ultimo mese
      - ☐ Meno di 1 volta a settimana
      - ☐ 1 o 2 volte a settimana
      - ☐ 3 o più volte a settimana

d. non riuscire a respirare bene?

- ☐ Non durante l'ultimo mese
- ☐ Meno di 1 volta a settimana
- ☐ 1 o 2 volte a settimana
- ☐ 3 o più volte a settimana

e. tossire o russare forte?

- ☐ Non durante l'ultimo mese
- ☐ Meno di 1 volta a settimana
- ☐ 1 o 2 volte a settimana
- ☐ 3 o più volte a settimana

f. sentire troppo freddo?

- ☐ Non durante l'ultimo mese
- ☐ Meno di 1 volta a settimana
- ☐ 1 o 2 volte a settimana
- ☐ 3 o più volte a settimana

g. sentire troppo caldo?

- ☐ Non durante l'ultimo mese
- ☐ Meno di 1 volta a settimana
- ☐ 1 o 2 volte a settimana
- ☐ 3 o più volte a settimana

h. fare brutti sogni?

- ☐ Non durante l'ultimo mese
- ☐ Meno di 1 volta a settimana
- ☐ 1 o 2 volte a settimana
- ☐ 3 o più volte a settimana

i. avere dolori?

j. altri motivi? Specificare quali: _____

- ☐ Non durante l'ultimo mese
- ☐ Meno di 1 volta a settimana
- ☐ 1 o 2 volte a settimana
- ☐ 3 o più volte a settimana

6. Nell'ultimo mese, come valuta complessivamente la qualità del suo sonno?
   - ☐ Molto buona
   - ☐ Abbastanza buona
   - ☐ Abbastanza cattiva
   - ☐ Molto cattiva
7. Nell'ultimo mese, quanto spesso ha preso farmaci (prescritti dal medico o meno) per aiutarsi a dormire?
   - ☐ Non durante l'ultimo mese
   - ☐ Meno di 1 volta a settimana
   - ☐ 1 o 2 volte a settimana
   - ☐ 3 o più volte a settimana
8. Nell'ultimo mese, quanto spesso ha avuto difficoltà a rimanere sveglio/a alla guida o nel corso di attività sociali?
   - ☐ Non durante l'ultimo mese
   - ☐ Meno di 1 volta a settimana
   - ☐ 1 o 2 volte a settimana
   - ☐ 3 o più volte a settimana
9. Nell'ultimo mese, ha avuto problemi ad avere energie sufficienti per concludere le sue normali attività?
   - ☐ Per niente
   - ☐ Poco
   - ☐ Abbastanza
   - ☐ Molto

CALCOLO DEL PUNTEGGIO:

Il Pittsburgh Sleep Quality Index è composto da 19 domande auto-somministrate e in alcune versioni ci sono 5 domande aggiuntive per il partner di letto, che non sono però comprese nel punteggio finale. Le 19 risposte vengono combinate in 7 componenti. Per ogni componente viene calcolato un punteggio da 0 (nessuna difficoltà) a 3 (estrema difficoltà) e i punteggi delle 7 componenti vengono sommati per ottenere il punteggio globale del PSQI, che può variare quindi da 0 (nessuna difficoltà) a 21 (difficoltà in tutte le aree).

Componente 1: qualità soggettiva del sonno

Esamina la domanda 6 e assegna i punteggi come segue:

Risposta	Score
Molto buona	0
Abbastanza buona	1
Abbastanza cattiva	2
Molto cattiva	3

Score componente 1: _____

Componente 2: latenza del sonno

1. Esamina la domanda 2 e assegna i punteggi come segue:

Risposta	Score
Meno di 15 minuti	0
Tra 16 e 30 minuti	1
Tra 31 e 60 minuti	2
Più di 60 minuti	3

Score domanda 2: _____

2. Esamina la domanda 5.a e assegna i punteggi come segue:

Risposta	Score
Non durante l'ultimo mese	0
Meno di 1 volta a settimana	1
1 o 2 volte a settimana	2
3 o più volte a settimana	3

Score domanda 5.a: _____

3. Somma lo score domanda 2 e lo score domanda 5.a.

Somma score 2 + 5.a: _____

4. Assegna alla componente 2 il punteggio come segue:

Somma score 2 + 5.a	Score
0	0
1-2	1
3-4	2
5-6	3

Score componente 2: _____

Componente 3: durata del sonno

Esamina la domanda 4 e assegna i punteggi come segue:

Risposta	Score
>7 ore	0
6-7 ore	1
5-<6 ore	2
<5 ore	3

Score componente 3: _____

Componente 4: Efficienza abituale del sonno

1. Scrivi qui il numero di ore dormite (domanda 4): _____
2. Calcola il numero di ore spese a letto:

   (domanda 3: _____) – (domanda 1: _____) = _____
3. Calcola l'efficienza abituale del sonno come segue:

   (numero di ore dormite / numero di ore spese a letto) x 100 = _____ %
4. Assegna alla componente 4 il punteggio come segue:

Efficienza abituale del sonno	Score
>85%	0
75-84%	1
65-74%	2
<65%	3

Score componente 4: _____

Componente 5: disturbi del sonno

1. Esamina le domande da 5.b a 5.j e per <u>ogni</u> domanda assegna i punteggi come segue:

Risposta	Score
Non durante l'ultimo mese	0
Meno di 1 volta a settimana	1
1 o 2 volte a settimana	2
3 o più volte a settimana	3

Score domanda 5.b: _____

Score domanda 5.c: _____

Score domanda 5.d: _____

Score domanda 5.e: _____

Score domanda 5.f: _____

Score domanda 5.g: _____

Score domanda 5.h: _____

Score domanda 5.i: _____

Score domanda 5.j: _____

2. Somma gli score delle domande da 5.b a 5.j:

Somma score 5.b – 5.j: _____

3. Assegna alla componente 5 il punteggio come segue:

Somma score 5.b - 5.j	Score
0	0
1-9	1
10-18	2
19-27	3

Score componente 5: _____

Componente 6: uso di farmaci per dormire

Esamina la domanda 7 e assegna i punteggi come segue:

Risposta	Score
Non durante l'ultimo mese	0
Meno di 1 volta a settimana	1
1 o 2 volte a settimana	2
3 o più volte a settimana	3

Score componente 6: _____

Componente 7: disfunzione diurna

1. Esamina la domanda 8 e assegna i punteggi come segue:

Risposta	Score
Non durante l'ultimo mese	0
Meno di 1 volta a settimana	1
1 o 2 volte a settimana	2
3 o più volte a settimana	3

Score domanda 8: _____

2. Esamina la domanda 9 e assegna i punteggi come segue:

Risposta	Score
Per niente	0
Poco	1
Abbastanza	2
Molto	3

Score domanda 9: _____

3. Somma lo score domanda 8 e lo score domanda 9:

Somma score 8 + 9: _____

4. Assegna alla componente 7 il punteggio come segue:

Somma score 8 + 9	Score
0	0
1-2	1
3-4	2
5-6	3

Score componente 7: _____

Punteggio totale PSQI

Somma gli score delle sette componenti:

Score PSQI totale: _____

PSQI totale ≤ 5 → buona qualità del sonno

PSQI totale > 5 → scarsa qualità del sonno