



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Scienze Biomediche

Corso di Laurea in Scienze Motorie

**RUOLO DELL'ESERCIZIO FISICO NELLA GESTIONE DELL'ARTRITE
REUMATOIDE**

Relatrice: Prof.ssa Michela Rigoni

Laureando: Paolo Pinton

Matricola: 2080701

Anno Accademico 2025/2026

Sommario

Abstract.....	2
Introduzione	3
L'esercizio di resistenza come modulatore biologico: contrasto a cachessia e infiammazione	7
<i>Articolo 1: Effect of resistance exercise on serum leptin levels in a prospective longitudinal study of women patients with rheumatoid arthritis: Young Bin Joo et al. Arthritis Res Ther (2022)</i>	
	<i>7</i>
<i>Articolo 2: Effects of High-Intensity Resistance Training in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial Andrew B. Lemmey, Samuele M. Marcora et al. Arthritis Rheum (2009)</i>	
	<i>10</i>
Sicurezza dell'alta intensità e gestione della fatica nelle diverse fasce d'età.....	14
<i>Articolo 3: High-intensity exercise improves multidimensional fatigue and health-related quality of life in rheumatoid arthritis: a randomized controlled study Annelie Bilberg et al. Arthritis Res Ther (2025)</i>	
	<i>14</i>
<i>Articolo 4: Effects of Aerobic and Resistance Exercise in Older Adults With Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial Elvira Lange et al. Arthritis Care Res (2019)</i>	
	<i>19</i>
La gestione del paziente difficile da trattare (D2T) tramite l'attività fisica	23
<i>Articolo 5: Effectiveness of longstanding exercise therapy compared with usual care for people with rheumatoid arthritis and severe functional limitations: a randomised controlled trial Max M H Teuwen et al. Ann Rheum Dis (2024)</i>	
	<i>23</i>
Conclusioni	27
Bibliografia	29

Abstract

L'Artrite Reumatoide è una patologia autoimmune cronica che causa danni articolari, dolore e una persistente fatica cronica che colpisce fino all'80% dei pazienti. Questa tesi si propone di indagare se l'esercizio fisico, in particolare l'allenamento di resistenza (*Resistance Training*), possa rappresentare un rischio per le articolazioni oppure una risorsa terapeutica.

A livello biologico, l'allenamento funge da "modulatore" della malattia: riduce l'infiammazione sistemica abbassando i livelli di leptina e contrasta la perdita di massa muscolare (cachessia reumatoide) attivando il *pathway* intracellulare innescato dall'*insulin-like growth factor* (IGF-1). L'analisi degli studi evidenzia come i protocolli ad alta intensità (HIIT) siano sicuri ed efficaci nel ridurre la fatica cronica sia nei pazienti di mezza età che negli anziani, portando a miglioramenti di parametri muscolari e mitocondriali equivalenti a quelli osservabili in individui fino a circa 20 anni più giovani.

Infine, l'indagine sottolinea l'importanza di un approccio personalizzato (*patient-centered*) nel migliorare l'autonomia quotidiana e la qualità della vita anche nei pazienti più complessi.

In sintesi, l'attività fisica specifica permette al paziente reumatico di migliorare il proprio profilo metabolico e la percezione della propria salute a ogni età.

Introduzione

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia autoimmune cronica che causa infiammazione delle articolazioni e, se non curata, porta a disabilità irreversibile. (1)

La malattia è caratterizzata dalla presenza di autoanticorpi come il Fattore Reumatoide (RF) e gli ACPA (anticorpi anti-proteine citrullinate), e deriva dall'interazione tra fattori genetici e ambientali, come fumo o obesità.

Gli strumenti odierni permettono di riconoscere e gestire la malattia molto precocemente, anche se non esiste ancora una cura definitiva per guarire l'AR. L'obiettivo principale quindi è la remissione della malattia, risultato raggiungibile per la maggior parte dei pazienti.

La prevalenza dell'AR nel mondo si aggira tra lo 0,5% e l'1% nella popolazione adulta e la componente genetica della malattia è molto forte (circa il 60%).

L'ambiente tuttavia può produrre cambiamenti epigenetici, ad esempio nei fumatori queste modifiche sono più evidenti in chi ha già una predisposizione alla malattia.

Le donne hanno una probabilità da 2 a 3 volte superiore rispetto agli uomini di sviluppare l'AR; questo è dato in parte all'effetto degli estrogeni sul sistema immunitario, i quali potenziano la risposta autoimmune.

L'inalazione del fumo di tabacco, polveri di silice o amianto può agire a livello delle mucose (polmoni), innescando le prime fasi della reazione autoimmune.

La patogenesi dell'AR è un processo complesso che si sviluppa attraverso diverse fasi, iniziando spesso anni prima della comparsa dei sintomi clinici.

1. **Fase di suscettibilità** (fattori di rischio): la malattia nasce dall'interazione tra una predisposizione genetica e fattori ambientali.
2. **Modificazioni proteiche e perdita di tolleranza**: gli stress ambientali innescano dei processi che portano alla modificazione di alcune proteine (citrullinazione - trasformazione della arginina in citrullina) a livello dei polmoni, bocca o intestino. Il sistema immunitario non riconosce queste proteine come "proprie" e inizia a produrre autoanticorpi (ACPA e RF).
3. **Infiammazione articolare**: perché le cellule infiammatorie raggiungano le articolazioni è necessario un secondo evento scatenante (insulto microvascolare o l'attivazione del sistema del complemento). Questo processo porta all'ingresso di cellule immunitarie nella membrana sinoviale, causando la sinovite.

4. **La sinovia e la formazione del *pannus*:** in una articolazione malata la sinovia subisce due cambiamenti significativi:

1. Iperplasia: espansione della membrana a causa dell'attivazione dei sinoviociti.
2. Infiltrazione: di cellule T, B e macrofagi, che producono citochine pro-infiammatorie come il TNF, IL-6 e IL-1. Questo tessuto infiammato viene chiamato *pannus*.

5. **Distruzione di cartilagine e osso:** il *pannus* aggredisce l'articolazione provocando:

1. Danno alla cartilagine: i sinoviociti di tipo fibroblastico (FLS) producono proteasi che degradano la matrice cartilaginea.
2. Danno osseo: le citochine infiammatorie prodotte dall'infiltrazione dal sistema immunitario attivano gli osteoclasti, portando erosione ossea.

Per diagnosticare la malattia un sintomo chiave è il gonfiore “morbido” delle articolazioni, spesso accompagnato da rigidità mattutina. Le articolazioni più colpite sono quelle piccole di mani e piedi, ma anche polsi e ginocchia (1–3).

Essendo una malattia sistemica, l'AR può colpire anche occhi, polmoni e cuore; l'infiammazione cronica infatti viaggia attraverso il sangue e può aggredire diversi tessuti dell'organismo.

La complicanza più critica riguarda il sistema cardio-vascolare: l'infiammazione costante accelera l'aterosclerosi e aumenta il rischio di infarto e ictus.

Nei polmoni, la complicanza più grave è la malattia polmonare interstiziale, che rappresenta la seconda causa di morte dopo quella cardiovascolare.

L'attuale gestione medica dell'AR si basa sulla strategia "*Treat-to-Target*", che mira alla remissione clinica tramite l'uso di farmaci DMARDs (*Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*). Essi sono farmaci che modificano il decorso dell'AR, e agiscono interferendo con i processi infiammatori per prevenire danni articolari irreversibili e disabilità. Si dividono in sintetici (es. metotrexato) e biologici mirati che colpiscono bersagli immunitari specifici. Questi ultimi bloccano citochine chiave come il TNF e l'IL-6 o inibiscono segnali cellulari come le JAK (Janus chinasi), proteine intracellulari che fungono da trasduttori del segnale per citochine e fattori di crescita, regolando la crescita cellulare, lo sviluppo immunitario, l'ematopoiesi ma anche l'infiammazione.

In questo scenario, l'esercizio fisico si propone come una risorsa terapeutica vitale per proteggere la salute sistemica del paziente e migliorare una qualità della vita che, altrimenti, risulterebbe pesantemente compromessa.

Esistono vari indici per misurare l'andamento della malattia, tra cui il DAS28 (*Disease Activity Score*). Per calcolare questo parametro si misurano 4 specifici parametri:

- Il numero di articolazioni dolenti (su 28 selezionate)
- Il numero di articolazioni tumefatte (su 28 selezionate)
- La valutazione globale della salute da parte del paziente (*Visual Analogue Scale* 0-100)
- Un indice di infiammazione ematico (VES o PCR)

L'*Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI) è lo strumento principale per misurare la disabilità funzionale nei pazienti con AR. Questo test valuta le limitazioni nelle attività della vita quotidiana, come le faccende domestiche che richiedono mobilità generale.

Il punteggio varia da 0, che indica l'assenza di disabilità, a 3, che rappresenta una disabilità grave.

Variazioni di 0,2 di questo indice sono clinicamente rilevanti per monitorare lo stato della malattia.

Un altro aspetto della patologia che comporta cambiamenti di stile di vita del soggetto affetto, è la fatica cronica, la quale colpisce dal 40% al 80% dei pazienti.

L'obiettivo di questa tesi è indagare se e come l'allenamento interferisce con la malattia, ad esempio attraverso un miglioramento della qualità della vita del paziente, e se è in grado di ripristinare un certo livello di funzionalità motoria.

In particolare si analizza come l'esercizio fisico (*Resistance Training*) (2) sia coinvolto nell'omeostasi ormonale, se abbia un effetto antinfiammatorio e riduca la massa grassa.

L'allenamento ha un duplice effetto sulla malattia: da un lato riduce la massa grassa, abbassando i livelli di leptina e quindi riducendo l'infiammazione sistemica, dall'altro promuove l'ipertrofia contrastando il fenomeno di cachessia reumatoide tramite la via di segnalazione dell'IGF-1 (5).

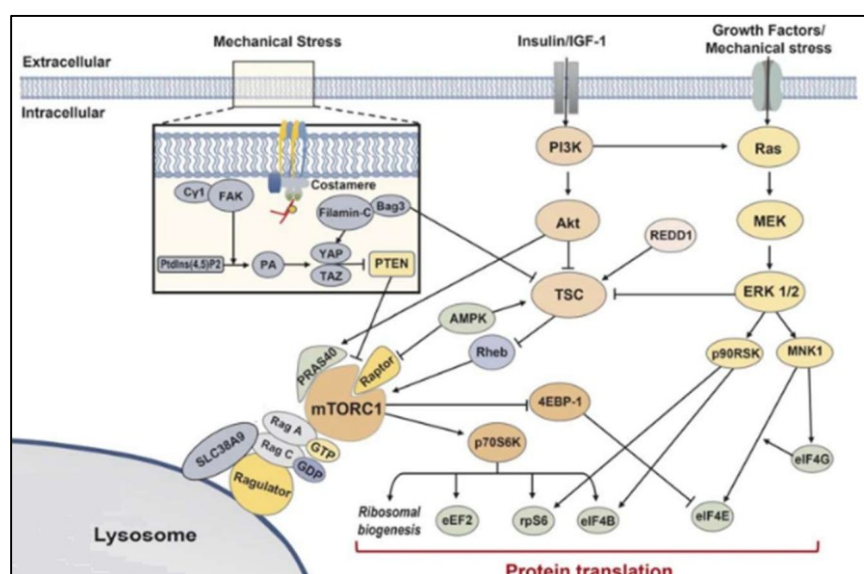


Figura 1: rappresentazione della via di segnalazione dell'IGF-1 nel muscolo scheletrico. (6)

La letteratura offre un paragone tra pazienti con AR di varie fasce d'età, con risultati che indicano l'allenamento ad alta intensità come sicuro per pazienti di mezza età (3) e pazienti anziani (7). Dai risultati dei diversi studi si denota come *l'High Intensity Interval Training (HIIT)* riduca la fatica cronica a lungo termine nei pazienti di mezza età, migliorando la qualità della vita a diverse età e con una sicurezza del protocollo alta.

I pazienti affetti da AR reclutati in questi studi presentano in genere un grado di disabilità basso o moderato; si è voluto perciò inserire anche un articolo che analizza soggetti con un punteggio DAS-28 elevato e/o con comorbidità presenti.

Secondo *Teuwen et al. (2024)(2)*, l'allenamento personalizzato rappresenta uno strumento efficace per recuperare l'autonomia nelle attività giornaliere, perfino nei soggetti con AR classificata come difficile da trattare (D2T).

In sintesi, da questa tesi emerge come l'esercizio fisico non sia considerato un rischio per le articolazioni, ma una risorsa terapeutica essenziale per il paziente reumatico. L'obiettivo è analizzare come programmi di allenamento specifici possano agire come modulatori della malattia, migliorando non solo la forza muscolare, ma l'intero profilo metabolico e la percezione della qualità della vita.

L'esercizio di resistenza come modulatore biologico: contrasto a cachessia e infiammazione.

L'obiettivo di questo capitolo è indagare come l'allenamento contrasti la malattia a livello biologico e ormonale, se sia cioè in grado di ridurre i livelli di citochine proinfiammatorie (in particolare della leptina una adipochina proinfiammatoria) e contrastare la cachessia reumatica, conseguente la limitata attività fisica e/o lo squilibrio ormonale (misurando i livelli insulinici intramuscolari).

Articolo 1: Effect of resistance exercise on serum leptin levels in a prospective longitudinal study of women patients with rheumatoid arthritis: *Young Bin Joo et al. Arthritis Res Ther (2022)*

L'esercizio fisico ha un effetto antinfiammatorio e riduce la massa grassa. È noto che la leptina è un'adipochina proinfiammatoria prodotta principalmente dagli adipociti.

Tuttavia pochi studi hanno esaminato l'associazione tra l'esercizio fisico e le variazioni dei livelli ematici di leptina nei pazienti affetti da AR.

Lo studio di *Joo et al. (2022)* ha valutato l'effetto di un esercizio di resistenza personalizzato sui marcatori infiammatori, tra cui la leptina. Ha anche quantificato la variazione di forza muscolare e la capacità di esercizio in pazienti affetti da AR dopo un programma di allenamento.

I partecipanti allo studio, esclusi i drop-out, sono 37, tutti di sesso femminile con un'età media di 49.9 ± 7.9 anni. La scelta degli autori di eseguire l'analisi con un campione omogeneo di sole donne è motivata dalle differenze di ormoni e di composizione corporea tra i due sessi.

I pazienti accettati dal trial erano trattati con una dose stabile di DMARDs e corticosteroidi per almeno 3 mesi prima dello screening. Sono stati divisi in due gruppi, gruppo di intervento (IG) e gruppo di controllo (CG), rispettivamente da 24 e 13 soggetti, con assegnazione dei gruppi abbinata 2:1.

Il protocollo sperimentale ha previsto il controllo di 3 parametri, prima e dopo il periodo di allenamento: forza della presa (*grip strength*), forza del quadricipite con contrazioni isometriche e test del cammino di 6 minuti (6MWT).

Al gruppo di controllo è stato chiesto di astenersi da nuovi programmi di esercizio esterni.

Al gruppo di intervento invece è stato fornito un programma di 60 minuti, eseguito per 2 volte a settimana individualmente e una volta a settimana sotto supervisione, per 12 settimane.

Il programma di allenamento prevedeva un *warm up* e *stretching* per 15 minuti, seguito da 45 minuti di *Resistance Training* con elastici, esercizi basati sulle linee guida date da *American College of Sports Medicine (ACSM)* per anziani (8).

Il protocollo prevedeva che gli esercizi fossero ripetuti per 15 ripetizioni, 3 serie, con 2 minuti di recupero tra le serie. L'intensità degli esercizi durante l'allenamento è stata aumentata attraverso l'utilizzo di elastici a resistenza maggiore.

Table 2 Changes in muscle strength and exercise capacity from baseline to 3-month time-point for exercise versus control groups					
		Exercise group	Control group	F	P (group-time interaction)
Upper extremity	Grip strength, Rt				
	Baseline, lbs	43.8 ± 2.4	55.7 ± 3.2		
	Change at 3 months, lbs	46.6 ± 2.2*	54.0 ± 3.0	2.046	0.119
	Grip strength, Lt				
	Baseline, lbs	44.3 ± 2.3	50.2 ± 3.1		
	Change at 3 months, lbs	47.3 ± 1.7**	48.0 ± 2.3	3.117	0.086
Lower extremity	Muscle strength, Rt				
	Baseline, lbs	53.6 ± 1.5	56.8 ± 2.0		
	Change at 3 months, lbs	60.7 ± 1.4**	58.1 ± 2.0	4.815	0.035
	Muscle strength, Lt				
	Baseline, lbs	53.0 ± 1.3	54.6 ± 1.8		
	Change at 3 months, lbs	58.7 ± 1.5**	55.0 ± 2.0	7.026	0.012
Exercise capacity	6MWT				
	Baseline, m	495.9 ± 9.9	508.4 ± 13.5		
	Change at 3 months, m	528.8 ± 11.4**	523.2 ± 15.4*	5.866	0.021
Values are presented as estimated means ± standard error from the repeated-measures analyses of variance					
P values are for the interaction between groups over time (from baseline to 3 months) as calculated with the use of repeated-measures analyses of variance (with baseline DAS28-CRP as a covariate)					
Abbreviations: 6MWT 6-min walking test					
*Significant difference to baseline $p < 0.05$ (repeated measures ANOVA)					
**Significant difference to baseline $p < 0.01$ (repeated measures ANOVA)					

Figura 2: differenze tra baseline e follow up a 3 mesi di forza della presa, forza isometrica del quadricipite e test 6MWT, tra gruppi IG e CG.

Dalla tabella in figura 2 si possono vedere aumenti significativi per tutti i test fisici del gruppo d'intervento rispetto al gruppo di controllo.

Inoltre i livelli di leptina nel sangue sono diminuiti in modo significativo dopo 3 mesi di esercizio di resistenza nei pazienti affetti da AR. La variazione del livello sierico di leptina era correlata alla variazione della massa grassa corporea e dell'area del grasso viscerale.

	Exercise group	Control group	Wald χ^2	P (group-time interaction)
IL-1, pg/ml				
Baseline	1.7 ± 0.1	7.3 ± 3.0		
Change at 3 months	1.8 ± 0.2	6.7 ± 2.4	2.095	0.148
IL-6, pg/ml				
Baseline	3.3 ± 0.5	5.6 ± 2.8		
Change at 3 months	4.5 ± 1.1	7.7 ± 3.3	0.044	0.835
TNF alpha, pg/ml				
Baseline	3.6 ± 0.5	2.8 ± 0.2	0.020	0.886
Change at 3 months	3.7 ± 0.8	2.9 ± 0.2		
Leptin, ng/ml				
Baseline	174.3 ± 25.8	123.6 ± 20.0		
Change at 3 months	119.3 ± 15.0*	124.8 ± 24.7	16.367	5.22 × 10 ⁻⁵
Adiponectin, ug/ml				
Baseline	1.8 ± 0.3	1.4 ± 0.3		
Change at 3 months	1.9 ± 0.4	1.7 ± 0.2	0.303	0.531

Values are presented as means ± SE

P values are for the interaction between groups over time (from baseline to 3 months) as calculated with the use of the generalized estimating equation (with baseline DAS28-CRP as a covariate)

Abbreviations: IL interleukin, TNF tumor necrosis factor

*Significant difference to baseline $p < 0.05$ (repeated measures ANOVA)

Figura 3: differenze tra baseline e follow up a 3 mesi dei livelli ematici di leptina, IL-1, IL-6, TNF-alfa e adiponectina.

Nella tabella in figura 3 l'unico dato statisticamente rilevante, con una p value pari a 5.22×10^{-5} è la diminuzione dei livelli nel sangue della leptina. Gli altri valori di citochine infiammatorie non hanno mostrato variazioni significative.

In conclusione lo studio di Joo et al. (2022) dimostra che il *Resistance Training* non agisce solamente sulla forza fisica, ma è un modulatore biologico della malattia.

La leptina, un'adipochina pro infiammatoria prodotta dal grasso viscerale, viene ridotta in modo statisticamente significativo dopo l'allenamento di 12 settimane. Questo ha una correlazione positiva moderata rispetto alla riduzione della massa grassa, con un $Rho = 0.501$ e un p value $P = 0.013$.

Questa scoperta rivaluta il modo in cui si può controllare l'andamento della malattia. Gli autori concludono infatti come i livelli sierici di leptina possano essere utilizzati come un indicatore clinico per monitorare l'efficacia dell'allenamento nei pazienti con AR.

Inoltre la ricerca indica l'allenamento con elastici un modo sicuro, efficace e facilmente replicabile ai pazienti in larga scala.

Articolo 2: Effects of High-Intensity Resistance Training in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial *Andrew B. Lemmey, Samuele M. Marcora et al. Arthritis Rheum (2009)*

Lo studio di *Lemmey et al. (2009)* indaga l'impatto dell'allenamento sulla forza specifica, la composizione corporea ed i livelli ormonali.

L'obiettivo dello studio infatti è confermare, nell'ambito di uno studio randomizzato controllato, l'efficacia di un allenamento progressivo di resistenza ad alta intensità (*Progressive Resistance Training*, PRT) nel ripristinare la massa e la funzionalità muscolare nei pazienti affetti da AR.

Inoltre si prefigge di studiare il ruolo dell'asse molecolare del fattore di crescita insulinico (IGF), nell'ipertrofia muscolare indotta dall'esercizio fisico nel contesto dell'AR.

I partecipanti alla ricerca (n=28) sono stati divisi in 2 gruppi, PRT (n=13) e CG (n=15). Sono stati individuati dei soggetti trattati con terapia antireumatica stabile per i 3 mesi antecedenti allo studio e senza controindicazioni mediche per intensità di allenamento elevate.

Il gruppo di allenamento (PRT) presentava un'età media di 55.6 ± 8.3 anni, mentre il gruppo di controllo di 60.6 ± 11.2 anni. Rispecchiando la tipica incidenza della malattia, la maggior parte dei partecipanti era di sesso femminile: il gruppo PRT comprendeva 11 donne e 2 uomini, mentre il gruppo di controllo era composto da 12 donne e 3 uomini.

Il punteggio DAS28 era simile in entrambi i gruppi ($\text{DAS28}_{\text{PRT}}=3.29$ e $\text{DAS28}_{\text{CG}}=3.28$).

Le valutazioni e i test sono stati eseguiti prima dell'inizio del protocollo e successivamente dopo la fine di esso (dopo 24 settimane dall'inizio).

I test sono stati effettuati circa alla stessa ora del giorno, a riposo da esercizi da almeno 24 ore e a digiuno. I test valutavano la composizione corporea attraverso DEXA (*Dual Energy X-ray Absorptiometry*) e bioimpedenziometria (BIA).

La forza specifica per il PRT è stata determinata dal peso totale sollevato per sessione per ciascun esercizio. Per considerare gli adattamenti neurali iniziali, sono state effettuate misurazioni di riferimento della forza specifica dell'allenamento dopo 2 settimane di PRT. La forza isometrica volontaria massima dei muscoli estensori del ginocchio è stata misurata mediante un dinamometro isocinetico.

La funzione fisica oggettiva è stata inoltre misurata mediante i test del *Senior Fitness Test* (9): *curl* bicipiti per 30'', numero di volte che il soggetto si alza da una sedia in 30'', una camminata per una lunghezza di 50 piedi (15.24 m).

Sono stati effettuati anche prelievi di sangue e biopsie muscolari. I pazienti che hanno dato il loro consenso alle biopsie sono stati per il gruppo PRT 9, mentre per il gruppo di controllo 5.

Il prelievo è stato effettuato dal muscolo vasto laterale, prima del periodo di intervento e 3-7 giorni dopo la fine del programma. È stato prelevato sangue venoso coagulato da tutti i soggetti a 0 e 24 settimane, dopo un digiuno notturno.

Al fine di verificare la tesi dello studio, ossia vedere come l'allenamento possa contrastare la cachessia reumatica, sono stati valutati anche i livelli e le variazioni dei valori di IGF-1, IGF-2, IGFBP-1 e IGFBP-3.

Per monitorare il livello di attività della malattia e l'infiammazione è stato utilizzato il DAS28, prima e dopo l'intervento.

Il protocollo di allenamento utilizzato da *Lemmey et al. (2009)* prevedeva due sessioni settimanali supervisionate per un totale di 24 settimane.

Il programma principale consisteva in 3 serie da 8 ripetizioni con un carico dell'80% di una ripetizione massima (1-RM) e un recupero di 1-2 minuti tra le serie. Sono stati selezionati otto esercizi per coinvolgere i principali gruppi muscolari: *leg press*, *chest press*, *leg extension*, rematore seduto, *leg curl*, estensione dei tricipiti, *calf raises* e *curl* per i bicipiti.

Per prevenire l'insorgenza di dolori muscolari (DOMS), l'attività è iniziata gradualmente: nella prima settimana è stata eseguita una sola serie per esercizio, salendo a due nella seconda. Nelle prime quattro settimane sono state effettuate 15 ripetizioni al 60% dell'1-RM, mentre nelle settimane 5 e 6 si è passati a 12 ripetizioni al 70% dell'1-RM. Il protocollo ad alta intensità è iniziato stabilmente dalla settima settimana, con un ricalcolo dei valori di 1-RM ogni quattro settimane per garantire carichi sempre corretti.

Ogni seduta era completata da 10 minuti di riscaldamento e 10 di defaticamento basati su esercizi di mobilità (*Range Of Motion*) a bassa intensità. Al gruppo di controllo è stato invece assegnato esclusivamente il programma di mobilità, poiché non sufficientemente intenso per stimolare la crescita muscolare. Tutti i pazienti hanno registrato le proprie attività in un diario di allenamento per monitorare la costanza.

Passate le 24 settimane del protocollo di allenamento le valutazioni di forza sono state molto evidenti, dimostrando un aumento, rispetto al basale del gruppo PRT, del 119%.

Nonostante l'elevata intensità del protocollo, esso non ha peggiorato il grado di attività della malattia, con una lieve diminuzione del punteggio medio DAS28 per il gruppo PRT.

Inoltre, i vari test di forza fisica e di composizione corporea hanno rivelato risultati positivi, con miglioramenti dei test eseguiti rispetto alla *baseline* e con un aumento di massa muscolare (vedi figura 4).

Table 3. Effects of 24 weeks of high-intensity PRT on body composition in patients with RA*					
Variable	PRT group (n = 13)	Control group (n = 15)	P†	η²‡	
Lean body mass					
Pretest	37.25 ± 3.95	40.42 ± 8.92			
Posttest	38.79 ± 4.17	40.02 ± 8.68	0.006§	0.26	
Appendicular lean mass					
Pretest	14.29 ± 1.78	15.65 ± 4.07			
Posttest	15.48 ± 2.24	15.49 ± 3.98	0.002§	0.33	
Total body protein					
Pretest	6.40 ± 2.02	7.66 ± 3.56			
Posttest	8.20 ± 1.84	7.25 ± 3.93	0.004§	0.28	
Total fat mass					
Pretest	27.83 ± 11.95	31.26 ± 8.74			
Posttest	25.53 ± 10.75	29.93 ± 10.43	0.657		
Trunk fat mass					
Pretest	14.00 ± 6.46	16.11 ± 5.70			
Posttest	11.50 ± 5.23	14.79 ± 6.09	0.489		
Cachectic, no.§					
Pretest	9	7			
Posttest	4	7			
Obese, no.¶					
Pretest	10	12			
Posttest	7	12			
Cachectic-obese, no.**					
Pretest	5	5			
Posttest	2	5			

* Values are the mean ± SD in kilograms unless otherwise stated. PRT = progressive resistance training; RA = rheumatoid arthritis.
† For group × time interaction.
‡ Effect size, with thresholds for small, moderate, large, and very large effects set at 0.01, 0.08, 0.26, and 0.50, respectively.
§ Significant.
¶ Relative skeletal muscle index ≤5.45 kg/m² and ≤7.26 kg/m² for women and men, respectively (4).
Percent body fat ≥38% and ≥27% for women and men, respectively (4).
** Coincidence of both cachexia and obesity.

Table 4. Effects of 24 weeks of high-intensity PRT on objectively assessed physical function in patients with RA*					
Variable	PRT group (n = 13)	Control group (n = 15)	P†	η²‡	Healthy controls§
30-second arm curl test, reps					
Pretest	16.1 ± 4.9	14.5 ± 4.1			
Posttest	19.8 ± 4.6	15.5 ± 4.2	0.027¶	0.27	16.5
30-second chair test, reps					
Pretest	32.5 ± 4.0	11.8 ± 3.1			
Posttest	36.3 ± 4.0	11.9 ± 4.2	0.001¶	0.45	15.2
50-foot walk test, seconds					
Pretest	9.33 ± 2.40	10.03 ± 3.78			
Posttest	7.77 ± 1.40	9.89 ± 4.28	0.013¶	0.28	8.0
KES, newtons					
Pretest	323 ± 79	308 ± 131			
Posttest	404 ± 122	329 ± 123	0.006¶	0.34	

* Values are the mean ± SD unless otherwise stated. PRT = progressive resistance training; RA = rheumatoid arthritis; KES = knee extensor strength.
† For group × time interaction (2 × 2).
‡ Effect size, with thresholds for small, moderate, large, and very large effects set at 0.01, 0.08, 0.26, and 0.50, respectively.
§ 50th percentile performance level (weighted for sex, i.e., 23 women, 5 men) for healthy 60–64-year-olds for tests selected from the Senior Fitness Test (26).
¶ Significant.

Figura 4: differenze pre-test e post-test delle valutazioni della composizione corporea e dei test fisici nei gruppi PRT e CG della ricerca.

I risultati in figura 4 mostrano guadagni significativi: il gruppo PRT ha aumentato, in media, la massa magra totale (LBM) di circa 1,5 kg e quella delle braccia e gambe (ALM) di 1,2 kg. L'autore sottolinea che tali miglioramenti sono equivalenti all'inversione di circa 14-20 anni di

sarcopenia fisiologica. Inoltre attribuisce il successo di questo intervento, rispetto a ricerche precedenti come quella di *Rall et al. (1996)*, al maggior volume di allenamento (8 esercizi) e alla durata prolungata a 24 settimane.

Il quesito iniziale di questo studio era comprendere i meccanismi con i quali la via di segnalazione dell'IGF-1 modificasse la cachessia reumatoide, notata precedentemente dallo studio di *Rall et al. (1996)* (10).

A risposta, questo studio ha dimostrato, seppure con un campione ridotto ma con risultati significativamente attendibili, un aumento dei livelli di IGF-1 e IGFBP-3 (vedi figura 5).

Variable	PRT group	Control group	P†	η²‡
mIGF-1, ng/mg total protein§				
Pretest	1.048 ± 0.274	1.306 ± 0.524		
Posttest	1.474 ± 0.398	0.938 ± 0.379	0.016¶	0.39
mIGFBP-3, ng/mg total protein§				
Pretest	22.74 ± 7.50	34.18 ± 13.49		
Posttest	39.32 ± 18.27	30.88 ± 12.12	0.039¶	0.31
sIGF-1, ng/ml#				
Pretest	127 ± 50	130 ± 43		
Posttest	130 ± 30	126 ± 39	0.819	
sIGF-2, ng/ml#				
Pretest	1,263 ± 430	1,167 ± 332		
Posttest	1,097 ± 205	1,097 ± 268	0.708	
sIGFBP-1, ng/ml#				
Pretest	22.57 ± 12.31	36.98 ± 21.62		
Posttest	21.48 ± 10.49	31.64 ± 24.62	0.498	
sIGFBP-3, ng/ml#				
Pretest	4,275 ± 864	3,992 ± 874		
Posttest	4,366 ± 532	4,055 ± 863	0.321	
sIGFBP-3 fragmentation, %#				
Pretest	36.42 ± 9.23	40.15 ± 18.03		
Posttest	38.23 ± 12.66	36.96 ± 13.56	0.411	

* Values are the mean ± SD unless otherwise stated. PRT = progressive resistance training; mIGF-1 = muscle insulin-like growth factor 1; mIGFBP-3 = mIGF binding protein 3; sIGF-1 = serum IGF 1; sIGFBP-1 = sIGF binding protein 1; RA = rheumatoid arthritis.
† For group × time interaction.
‡ Effect size, with thresholds for small, moderate, large, and very large effects set at 0.01, 0.08, 0.26, and 0.50, respectively.
§ For the PRT group n = 9; for the control group n = 5.
¶ Significant.
For the PRT group n = 13; for the control group n = 15.

Figura 5: differenze pre e post test, tra PRT e CG di mIGF-1, mIGFBP-3, sIGF-1, sIGF-2, sIGFBP1, sIGFBP-3 nei pazienti con AR.

Questi dati indicano, in associazione ai dati sulla forza muscolare, come l'allenamento possa essere un modo efficace per contrastare la perdita di funzionalità e di massa muscolare.

Il questionario sulla disabilità percepita dei soggetti, MDHAQ, non ha rilevato differenze, probabilmente per un basso livello di disabilità dei soggetti dello studio.

Tuttavia questo studio ha molti aspetti positivi, infatti dimostra che l'esercizio ad alta intensità non causa un peggioramento della malattia, inoltre è uno dei pochi studi che utilizza sia misure molto precise (DEXA e BIA), sia biopsie muscolari su pazienti con AR, per valutare la massa muscolare e dimostrare che l'ipertrofia in soggetti con AR sia mediata da aumenti locali di IGF-1 e IGFBP-3.

Sicurezza dell'alta intensità e gestione della fatica nelle diverse fasce d'età

In questo capitolo si vuole analizzare le differenze, se ci sono, tra allenamenti ad alta intensità in diverse fasce d'età. In particolare l'articolo di *Annelie Bilberg (2025)* studia come l'esercizio ad alta intensità moduli la fatica e migliori la qualità della vita. Lo studio indaga su una popolazione con un'età media di 48 ± 9.66 anni.

L'indagine mette in relazione questo lavoro con quello effettuato precedentemente da *Lange et al (2019)*, il quale si occupa di analizzare come l'allenamento HIIT e *Resistance Training* influisca sull'andamento della malattia e sulla qualità della vita in un campione di persone anziane (età media del gruppo di controllo 69.14 ± 2.61 anni).

In entrambi gli studi l'esercizio fisico si è dimostrato un fattore importante, oltre alla terapia farmacologica, per il controllo della malattia, dimostrando così l'efficacia dell'allenamento ad alta intensità in diverse fasce d'età.

Articolo 3: High-intensity exercise improves multidimensional fatigue and health-related quality of life in rheumatoid arthritis: a randomized controlled study *Annelie Bilberg et al. Arthritis Res Ther (2025)*

L'affaticamento prolungato è un disturbo diffuso tra le persone affette da AR e l'attività fisica è raccomandata come opzione terapeutica aggiuntiva per la gestione dell'affaticamento.

Tuttavia il tipo di attività fisica e la sua intensità non sono stati ancora definiti.

Questo studio valuta l'impatto dell'allenamento intervallato ad alta intensità (HIIT) e potenziamento muscolare sulla gestione della fatica, un sintomo che incide pesantemente sulla vita del paziente.

I partecipanti allo studio erano soggetti con diagnosi di AR con un'età media di 48 anni e per l'84% di sesso femminile. I soggetti selezionati dovevano avere la malattia da almeno un anno e mostrare un'attività clinica (DAS28) di grado basso o moderato. Un altro requisito fondamentale era che la loro terapia farmacologica fosse rimasta stabile nei tre mesi precedenti allo studio.

Sono stati divisi in due gruppi *Intervention Group* (IG) (n=43) e *Control Group* (CG) (n=44).

Il protocollo sperimentale chiedeva di studiare, attraverso alcuni test, se l'attività HIIT eseguita da soggetti con diagnosi di AR potesse migliorare la qualità della vita degli stessi.

Al gruppo di intervento (IG) è stato dato un programma suddiviso in:

HIIT su cicloergometri (90-95% Fc max)

Resistance Training (RT) per grandi gruppi muscolari, 2-3 serie, 8-10 ripetizioni con 70-80% 1RM.

Inoltre è stata incoraggiata una terza sessione cardio non supervisionata a scelta del partecipante.

Nel CG i soggetti hanno ricevuto una consulenza fisioterapica sulle linee guida generale per l'attività fisica ed è stata incoraggiata quest'ultima ad un livello di intensità moderato e con un volume ≥ 150 minuti a settimana. A questo gruppo inoltre è stato dato un programma di esercizi a casa basato su esercizi di rafforzamento muscolare ed equilibrio.

A tutti i partecipanti dello studio è stata data assistenza ambulatoriale se necessaria.

Per valutare il protocollo i partecipanti allo studio sono stati valutati al basale, alla fine del programma di allenamento, dopo 3, 6, 12 mesi.

La domanda di ricerca primaria riguardava la fatica multidimensionale, calcolata con la scala *Multidimensional Fatigue Inventory* (MFI-20), la quale ha 5 componenti: la fatica generale, la fatica fisica, la fatica mentale, l'attività ridotta e la motivazione ridotta.

Oltre alla MFI-20 sono stati utilizzati il *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) e la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS).

Per monitorare il dolore è stata utilizzata la *Visual Analogue Scale* (VAS).

Il grado di attività della malattia è stato valutato attraverso il DAS-28.

	Intervention (n = 43)		Control (n = 44)		Between groups Mean difference of change BL to 3 M, (95% CI), p-value ^a	Effect size	Adjusted mean difference of change BL to 3 M, (95% CI), p-value ^b	ITT analyses Mean difference of change BL to 3 M, (95% CI), p-value ^c
	BL Means (SD)	3 M Means (SD)	BL Means (SD)	3 M Means (SD)				
MFI-20								
General Fatigue (4–20)	14.3 (3.6)	10.7 (4.0)	14.2 (3.8)	14.6 (3.9)	−4.0 (−5.81 to −2.22) <0.0001	1.01	−4.0 (−5.57 to −2.39) <0.0001	−4.0 (−5.57 to −2.35) <0.0001
Physical Fatigue (4–20)	13.1 (4.6)	8.0 (3.15)	12.9 (4.1)	12.8 (4.5)	−4.9 (−6.83 to −3.05) <0.0001	1.19	−4.9 (−6.43 to −3.36) <0.0001	−4.9 (−6.43 to −3.32) <0.0001
Reduced Activity (4–20)	11.1 (3.5)	8.4 (3.40)	11.2 (3.7)	11.1 (3.4)	−2.4 (−3.94 to −0.81) 0.0030	0.68	−2.5 (−3.84 to −1.20) 0.0003	−2.5 (−3.84 to −1.17) 0.0004
Reduced Motivation (4–20)	8.4 (2.91)	7.5 (2.97)	8.8 (3.52)	9.6 (3.52)	−1.7 (−2.96 to −0.40) 0.012	0.60	−1.8 (−2.97 to −0.62) 0.0032	−1.8 (−2.97 to −0.59) 0.0039
Mental Fatigue (4–20)	10.3 (3.8)	8.9 (3.90)	10.6 (3.5)	10.0 (3.07)	−1.4 (−2.95 to 0.13) 0.082	0.40	−1.2 (−2.58 to 0.14) 0.079	−1.2 (−2.58 to 0.18) 0.087

Effect size calculated as Cohen's *d* coefficient mean difference/pooled SD
MFI the Multidimensional Fatigue Inventory scale
^a Primary analyses performed with ANCOVA, adjusted for baseline value, age, sex and VO₂max on FAS population
^b Unadjusted sensitivity analyses with Fishers non-parametric permutation test on FAS population
^c Multiple stochastic imputation of 100 dataset adjusted for the minimization variables with ANCOVA, adjusted for baseline value, age, sex and VO₂max

Figura 6: differenze tra baseline e follow up a 3 mesi delle sottoscale della scala MFI-20 tra gruppi IG e CG.

La figura 6 indica come quasi tutte le sottoscale della scala MFI-20 hanno avuto miglioramenti statisticamente significativi, con una riduzione dei valori di affaticamento generale, fisico, riduzione dell'attività e della motivazione. Inoltre anche la VAS globale (un indice soggettivo autovalutato dal paziente) indica un miglioramento dei IG al 95% da -21.3 a -4.3 rispetto al CG.

Successivamente al follow-up di 6 mesi, le differenze degli stessi valori sono state significative (vedi figura 7).

Table 4 The effects of exercise on multidimensional fatigue, sleep, mood, health-related quality of life, pain, and disease activity, between baseline to six months and to 12-months follow-up

	Intervention (n = 38)	Controls (n = 37)	Between groups	Intervention (n = 38)	Controls (n = 37)	Between groups
	6 Months	6 Months	6 Months	12 Months	12 Months	12 Months
	Means (SD)	Means (SD)	Estimate mean diff (95% CI) p-value, effect size	Means (SD)	Means (SD)	Estimate mean diff (95% CI) p-value, effect size
MFI-20						
General fatigue, 4–20	12.0 (4.4)	14.5 (4.1)	-2.4 (-3.85 to -0.92) 0.0018 0.76	13.1 (3.9)	14.1 (4.2)	-1.0 (-2.34 to 0.46) 0.18 0.34
Physical fatigue, 4–20	9.32 (4.15)	12.9 (4.5)	-3.7 (-5.25 to -2.10) < 0.0001 0.99	10.2 (3.8)	12.4 (4.2)	-2.2 (-3.62 to -0.77) 0.0030 0.65
Reduced activity, 4–20	9.29 (3.78)	11.4 (4.2)	-2.0 (-3.53 to -0.39) 0.0151 0.50	10.1 (3.7)	11.1 (3.6)	-0.8 (-2.12 to 0.60) 0.27 0.25
Reduced motivation, 4–20	7.87 (3.44)	9.59 (3.58)	-1.6 (-2.93 to -0.16) 0.029 0.41	8.37 (3.02)	9.41 (3.48)	-0.8 (-1.99 to 0.33) 0.16 0.31
Mental fatigue, 4–20	9.21 (4.23)	10.4 (3.2)	-1.4 (-2.71 to 0.01) 0.052 0.46	8.95 (4.28)	9.54 (3.26)	-0.6 (-2.01 to 0.84) 0.41 0.20
PSQI Global, 0–20	4.28 (2.91)	5.42 (2.93)	-0.5 (-1.53 to 0.52) 0.33 0.03	4.50 (2.70)	5.67 (3.08)	-0.6 (-1.54 to 0.35) 0.21 0.13
HADSa, 0–21	4.13 (4.39)	5.86 (4.11)	-0.8 (-2.06 to 0.47) 0.80 0.22	3.16 (3.13)	5.19 (4.29)	-1.0 (-2.11 to 0.13) 0.082 0.31
HADSd, 0–21	3.29 (3.05)	4.64 (4.64)	-0.9 (-2.47 to 0.63) 0.24 0.21	3.16 (2.62)	4.78 (4.01)	-1.3 (-2.43 to -0.10) 0.034 0.41
VAS-Global, 0–100	18.7 (17.2)	26.3 (24.3)	-9.7 (-17.47 to -0.94) 0.030 0.51	16.3 (13.8)	28.7 (27.8)	-13.6 (-21.61 to -5.54) 0.0012 0.81
VAS-Pain, 0–100	17.8 (19.3)	25.3 (24.6)	-7.8 (-17.06 to 1.56) 0.10 0.39	15.0 (16.3)	27.0 (27.0)	-11.6 (-20.10 to -3.0) 0.0088 0.67
DAS28-ESR	2.2 (0.98)	2.5 (1.60)	-0.3 (-0.67 to 0.13) 0.18 0.29	2.2 (1.01)	2.4 (1.25)	-0.3 (-0.60 to 0.07) 0.12 0.33
ESR	11.2 (9.7)	12.8 (11.3)	-1.3 (-3.93 to 1.26) 0.31 0.16	13.3 (12.7)	12.2 (10.6)	0.9 (-3.24 to 5.10) 0.66 0.13

Mixed model repeated measure analysis with baseline value as covariate and visit six, and 12 months with unstructured covariance matrix and interaction term between group and visit
Effect size calculated as Cohen's d coefficient mean difference/pooled SD
MFI-20 Multidimensional Fatigue Inventory, PSQI Pittsburgh Sleep Quality Index, HADSa/d Hospital Anxiety and Depression subscale for anxiety and depression, VAS Visual Analogue Scale, DAS28 Disease Activity Score based on 28 joints, ESR Erythrocytes Sedimentation Rate

Figura 7: differenze tra baseline e follow up a 6 e 12 mesi delle sottoscale della scala MFI-20, PSQI, HADS, VAS (globale e dolore), DAS-28 tra gruppi IG e CG.

Al follow-up di 12 mesi è stata osservata una differenza media significativa tra i gruppi per quanto riguarda l'affaticamento fisico, l'umore depressivo, il dolore e il VAS-globale ($p < 0,05$), sempre a favore del gruppo di intervento.

Secondo il punteggio DAS-28, il 23% dei partecipanti aveva uno stato clinico della malattia da bassa a moderata e il 77% era in remissione. Questa situazione iniziale è possibile abbia generato un *floor effect* (effetto pavimento): è un fenomeno che si verifica quando lo strumento di valutazione (in questo caso la scala HAQ-DI), non è in grado di rilevare miglioramenti poiché i punteggi basali dei soggetti sono già a valori minimi.

Si è vista un'associazione inversa benefica tra l'aumento in VO₂ max e la diminuzione della fatica fisica e nella fatica generale nel gruppo di intervento a 3 mesi.

Questo indica un impatto positivo dell'intervento con esercizio HIIT sulla fatica su soggetti con AR, con grado di attività della patologia bassa o moderata.

Table 5 Associations between change in multidimensional fatigue, and change in sleep, mood, health-related quality of life, pain and VO₂max three months in the intervention group

Variables	General fatigueΔ r _s /p value (n=41)	Physical fatigueΔ r _s /p value (n=41)	Reduced activityΔ r _s /p value (n=41)	Reduced motivationΔ r _s /p value (n=41)	Mental fatigueΔ r _s /p value (n=41)
PSQI GlobalΔ*	0.431 0.0059	0.415 0.0087	0.335 0.0370	0.477 0.0021	0.460 0.0032
HADSaΔ	0.27 0.09	0.234 0.1399	0.389 0.0121	0.189 0.2367	0.243 0.1261
HADSdΔ	0.70 <0.0001	0.452 0.0030	0.555 0.0002	0.577 <0.0001	0.550 0.0002
VAS-GlobalΔ	0.34 0.0285	0.430 0.0050	0.414 0.0072	-0.006 0.9706	0.112 0.4841
VAS-PainΔ	0.40 0.0103	0.508 0.0007	0.475 0.0017	0.022 0.8916	0.168 0.2943
VO ₂ maxΔ	-0.39 0.0117	-0.322 0.0401	-0.098 0.5397	-0.079 0.6225	-0.294 0.0619

Spearman correlation coefficient (r_s)
 PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; PSQI GlobalΔ* (n=39); HADSa/d, Hospital anxiety and depression subscale anxiety and depression; VO₂max, Maximal oxygen consumption mL/min/kg; IG, Intervention Group

Figura 8: associazione tra la fatica multidimensionale, sonno, qualità della vita, dolore e VO₂^{max}.

Il miglioramento di VO₂^{max} e della forza muscolare ha il potenziale di ridurre l'infiammazione sistemica della patologia, che risulta essere associata bidirezionalmente con la fatica, mentale e fisica. I dati in figura 8 confermano questa tesi: è stata dimostrata una associazione inversa significativa tra l'incremento del VO₂^{max} e la riduzione della fatica generale, della fatica fisica e della fatica mentale. Questo effetto è dato dal muscolo scheletrico che, durante la contrazione, agisce come un organo endocrino rilasciando miochine. Le miochine svolgono un ruolo cruciale nel modulare l'infiammazione sistemica, contrastando così l'azione delle citochine proinfiammatorie tipiche dell'AR.

Lo studio ha dimostrato la sicurezza del protocollo HIIT su pazienti con AR, calcolando attraverso il DAS28 l'evoluzione della malattia. Essa è rimasta stabile in entrambi i gruppi durante il periodo dei 12 mesi di analisi.

Le criticità ammesse dagli stessi autori sono il *bias* di selezione: poiché un protocollo HIIT è molto impegnativo, lo studio potrebbe aver accolto come partecipanti soggetti molto motivati, limitando la validità dei risultati sulla popolazione generale.

Un aspetto da considerare è anche la percentuale di donne nello studio. L'84% dei partecipanti era di sesso femminile, rendendo difficile trarre conclusioni solide per il genere maschile.

L'indice MCID (*Minimal Clinical Important Difference*), il quale si ottiene confrontando i cambiamenti dei test con i miglioramenti percepiti dai pazienti, definisce la variazione minima di punteggio necessaria affinché il paziente percepisca un reale beneficio clinico nella propria vita quotidiana. Nello studio di *Bilberg et al. (2025)*, i miglioramenti ottenuti tramite l'allenamento HIIT sulla fatica fisica e generale sono risultati ampiamente superiori a tali soglie di riferimento. Sebbene manchino valori standardizzati specifici per l'AR sulla scala MFI-20, i risultati superano i parametri utilizzati per altre patologie caratterizzate da stanchezza cronica. Tale evidenza dimostra che l'esercizio fisico ad alta intensità non produce solo variazioni statistiche, ma rappresenta una risorsa terapeutica capace di generare benefici tangibili e percepiti dal soggetto.

Articolo 4: Effects of Aerobic and Resistance Exercise in Older Adults With Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial *Elvira Lange et al. Arthritis Care Res (2019).*

Per completare l'analisi sulle diverse fasce d'età, lo studio di *Lange et al. (2019)* sposta l'attenzione sulla popolazione anziana (65-75 anni). In continuità con quanto osservato da *Bilberg* per i soggetti di mezza età, questo lavoro valuta come un programma combinato di esercizio aerobico e di resistenza, condotto ad intensità moderata-alta, possa migliorare la fitness fisica e la qualità della vita degli over 65 affetti da AR.

In particolare la ricerca in questione valuta un gruppo di 74 partecipanti, con un'età media di circa 70 anni, con AR da almeno 2 anni e con un punteggio di malattia DAS28 da basso a moderato.

Si riscontra, come nella grande maggioranza degli studi sull'AR, una prevalenza del sesso femminile (circa il 75%).

Sono stati divisi in due gruppi, IG (n=36) e CG (n=38).

I due gruppi sono stati valutati prima, subito dopo il programma (a 20 settimane) e successivamente a 12 mesi dall'inizio dello studio.

- HAQ-DI, utilizzato per misurare il livello di disabilità
- CPET (*Cardiopulmonary exercise test*), per valutare la capacità aerobica
- *Bicycle endurance test*: un test di resistenza sul cicloergometro dove il soggetto pedalava con un carico costante
- *Timed Up and Go* (TUG) test: per misurare l'equilibrio e la mobilità (ossia calcola il tempo per alzarsi, camminare per 3 metri e sedersi di nuovo)
- *Sit to Stand* (STS) test: per misurare la forza delle gambe, contando il numero di volte in cui il paziente riusciva ad alzarsi da una sedia in 60 secondi
- Flessione isometrica del gomito, tramite un dinamometro elettronico

Come si può vedere dalla figura 8, al gruppo di intervento sono stati sottoposti 3 tipi di protocolli, (A, B, C), mentre al gruppo di controllo i ricercatori hanno chiesto di effettuare solamente i protocolli B e C.

L'approccio A (*Gym Based Exercise*) in particolare è un protocollo che ha il fine di produrre adattamenti ipertrofici, con dei carichi (espressi come percentuali dell'1RM abbastanza elevati).

L'approccio B, invece era composto da esercizi da fare a casa, a bassa intensità e di mobilità.

L'intervento C invece è stato un colloquio individuale con il fisioterapista dove si è cercato di capire l'obiettivo del partecipante, per poi stabilire obiettivi e intervento, in collaborazione.

Il fine del protocollo C era quello di ridurre la paura (kinesiofobia), promuovendo il movimento.

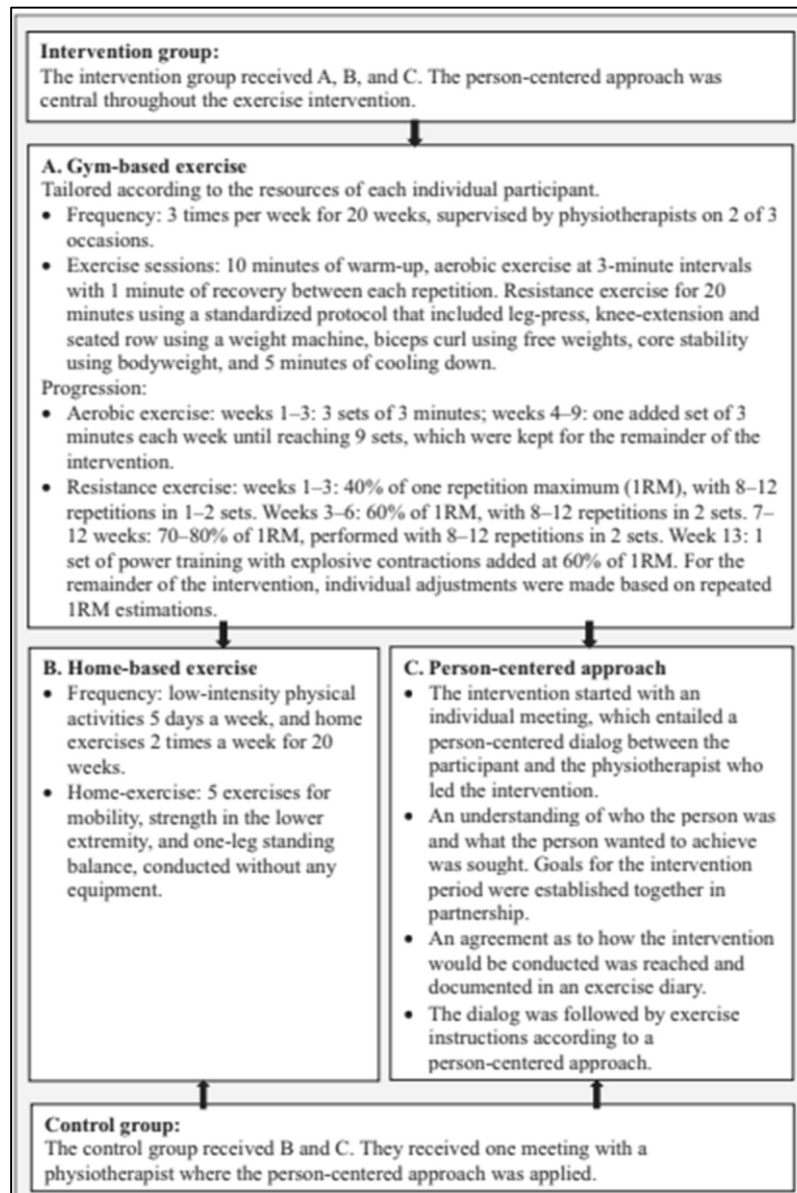


Figura 9: protocolli A, B, C dello studio Lange (2019).

L'esito primario dello studio era quello di valutare la disabilità del paziente prima e dopo l'intervento, tramite l'utilizzo del HAQ DI. Non sono state viste differenze statisticamente significative tra i due gruppi a 20 settimane. Tuttavia lo studio ha verificato un miglioramento globale della fitness fisica. Tra questi il gruppo di intervento ha mostrato miglioramenti rispetto al CG in quasi tutti i test: CPET, *Bicycle Endurance Test*, TUG test, STS test. Il test per valutare la forza isometrica degli arti superiori non ha riscontrato differenze tra i due gruppi.

Inoltre i soggetti nell'IG (il 71.4%), hanno dichiarato che la propria salute era “molto o moltissimo migliorata” contro solo il 24.3% del CG.

Il PGIC (*Patient's Global Impression of Change*) è stato utilizzato per studiare i possibili cambiamenti dal punto di vista del paziente. L'88,6% del gruppo di intervento ha riportato miglioramenti nel PGIC e, sebbene anche il gruppo di controllo abbia registrato miglioramenti, le differenze tra i due gruppi sono risultate significative, a favore del IG.

Table 2. Between-group analysis of the primary and secondary outcomes after 20 weeks*

Measures	Intervention		Control		Between-group	
	Baseline (n = 36)†	Post-treatment: baseline (n = 36)‡	Baseline (n = 38)†	Post-treatment: baseline (n = 37)‡	Analysis of change P	Effect size
Primary outcome						
HAQ DI, mean $\pm$ SD, median (range)	0.52 $\pm$ 0.5, 0.38 (0, 1.75)	-0.063 $\pm$ 0.16, 0 (-0.38, 0.13)§	0.6 $\pm$ 0.48, 0.44 (0, 1.5)	-0.0097 $\pm$ 0.27, 0 (-0.75, 0.75)	0.200	0.14
Secondary outcomes						
Vo ₂ /kg/minute, ml	18.6 $\pm$ 3.8	2.12 $\pm$ 1.93¶	17.8 $\pm$ 3.81	-0.16 $\pm$ 1.57	<0.001#	1.30
Endurance, minutes	11.4 $\pm$ 6.53	6.97 $\pm$ 7.79¶	9.7 $\pm$ 5.12	1.00 $\pm$ 4.76	<0.001#	0.93
TUG, seconds	7.6 $\pm$ 1.6	-0.68 $\pm$ 0.91¶	8.1 $\pm$ 1.7	-0.14 $\pm$ 1.35	0.049#	0.47
STS, no.	22.58 $\pm$ 4.2	3.11 $\pm$ 3.44¶	22.68 $\pm$ 5.49	0.49 $\pm$ 3.96	0.004#	0.71
Elbow flexion	15.55 $\pm$ 5.6	0.58 $\pm$ 1.9	15.57 $\pm$ 6.32	-0.12 $\pm$ 3.16	0.265	0.27

* Missing values at baseline: intervention group: Vo₂/kg/minute (n = 3), endurance (n = 1); control group: Vo₂/kg/minute (n = 1). Missing delta values: intervention group: Vo₂/kg/minute (n = 4), endurance and elbow force (n = 1); control group: Vo₂/kg/minute (n = 8), Clinical Disease Activity Index (n = 2). HAQ DI = Health Assessment Questionnaire disability index; TUG = timed up and go; STS = sit to stand.
† Mean $\pm$ SD.
‡ $\Delta \pm$ SD
§ Shown as mean $\pm$ SD as well as median (range).
¶ P < 0.05,
P < 0.001.
** Significant.

Figura 10: differenze tra baseline e dopo 20 settimane tra i due gruppi.

Rispetto ai risultati incoraggianti dopo l'allenamento di 20 settimane, al follow up dopo 12 mesi i benefici fisici erano in gran parte svaniti (de-training), tranne che per il test di resistenza.

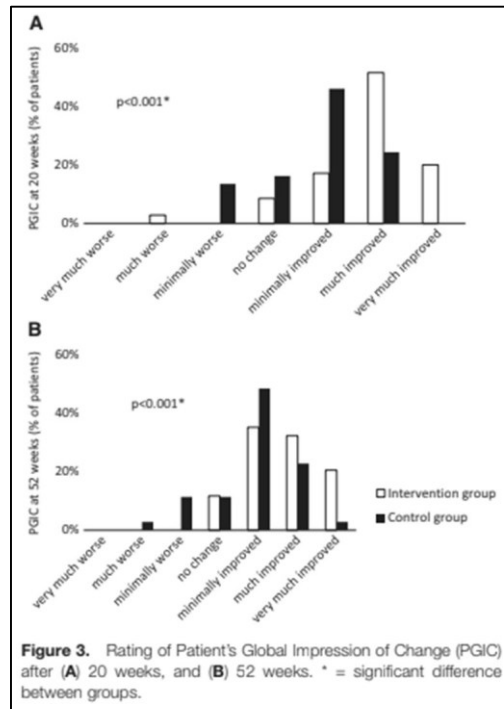


Figura 11: differenze della percezione di miglioramento della salute (PGIC) a 20 settimane e a 12 mesi.

Si nota come il 71% dei soggetti si sentiva molto migliorato a 20 settimane, dato che resta alto (53%) anche a 12 mesi.

Questo studio ha molto valore anche se l'esito primario non è stato significativo. La risposta a questa mancanza di dati, la si può ritrovare nel *Floor Effect* (effetto pavimento). Come negli studi precedenti, anche la ricerca di Lange (2019) analizza dei soggetti con AR con un grado di disabilità basso.

Il protocollo C ha raggiunto i risultati desiderati: il 51% dei soggetti ha continuato ad allenarsi autonomamente con la stessa intensità grazie all'approccio personalizzato.

La ricerca inoltre ha evidenziato come l'allenamento ad intensità elevate (70-89% FC max e 70-80% 1-RM) è sicuro e ben tollerato anche in soggetti di 70 anni. Infatti non ci sono stati durante il periodo di ricerca eventi avversi gravi.

La gestione del paziente difficile da trattare (D2T) tramite l'attività fisica

Per completare il quadro clinico della patologia, lo studio di *Teuwen et al. (2024)* (2) analizza una categoria di soggetti spesso esclusa dalle precedenti ricerche: i soggetti con gravi limitazioni funzionali e affetti da AR. Questa condizione è caratterizzata da una risposta insoddisfacente alle terapie farmacologiche standard e da una attività persistente della malattia, senza remissione.

Nel campione studiato, circa la metà dei partecipanti soddisfaceva i criteri D2T, presentando un quadro clinico complesso aggravato da danni articolari e diverse comorbidità.

Mentre la maggior parte della letteratura analizza gruppi di soggetti stabili, la ricerca proposta studia se un programma di esercizio personalizzato e di lunga durata possa funzionare anche quando le terapie convenzionali falliscono. L'obiettivo è dimostrare che l'attività fisica, se adattata, può restituire autonomia nelle attività quotidiane più semplici, anche nei casi più complessi.

Articolo 5: Effectiveness of longstanding exercise therapy compared with usual care for people with rheumatoid arthritis and severe functional limitations: a randomised controlled trial *Max M H Teuwen et al. Ann Rheum Dis (2024)*

L'obiettivo dello studio è quello di confrontare l'efficacia di una terapia fisica supervisionata di lunga durata (52 settimane) con le cure standard in adulti affetti da AR e con gravi limitazioni funzionali.

Sono stati valutati 217 partecipanti, divisi in due gruppi (di intervento e di controllo).

La ricerca ha coinvolto inizialmente 217 partecipanti, arrivando a 202 al termine del protocollo dopo 15 drop-out. Il sesso dei partecipanti è, per il 90%, femminile, con un'età media di 58.8 ± 12.9 anni.

I soggetti sono stati selezionati come persone con AR che presentavano grandi limitazioni nella vita quotidiana in operazioni di autosufficienza o di trasporto. Tali limitazioni potevano derivare direttamente dall'AR, come nel caso di danni articolari e deformità, oppure esservi collegate in modo indiretto attraverso la presenza di comorbidità cardiovascolari o polmonari.

Il programma del gruppo di intervento consisteva in una terapia fisica attiva personalizzata, supervisionata e di lunga durata, condotta secondo un protocollo terapeutico standardizzato da un fisioterapista (PT) qualificato operante nell'ambito dell'assistenza primaria.

Il protocollo di intervento ha seguito le indicazioni di *WHO International Classification of Functioning* (11), ed è stato redatto similmente a passate ricerche (12,13).

Nel IG sono stati eseguiti esercizi di tipo aerobico, di potenziamento muscolare, esercizi di flessibilità e di mobilità articolare. Si è promossa l'attività fisica dei soggetti, incoraggiandoli a praticarla attraverso anche ad una applicazione di contapassi sul telefono.

I PT hanno adattato gli esercizi alle limitazioni, alle comorbidità e allo stato di salute del paziente, tenendo conto delle linee guida relative al dosaggio minimo per provocare adattamenti.

Al fine di garantire un dosaggio dell'esercizio appropriato per tutti i partecipanti del gruppo di intervento, il protocollo ha previsto una frequenza iniziale di due sessioni settimanali per le prime 12 settimane, ridotta successivamente a un singolo incontro a settimana per il resto del periodo, per un totale di 64 allenamenti durante l'anno.

Il gruppo di controllo (*Usual Care*), ha ricevuto le cure usuali, quindi il trattamento era determinato esclusivamente dal medico curante.

La ricerca ha voluto analizzare, oltre all'incremento della forza muscolare, anche l'effetto migliorativo dell'allenamento nella vita quotidiana. In particolare hanno valutato:

- PSC1 (*Patient-Specific Complaints*): prima dell'inizio del protocollo ogni soggetto ha elencato 3 attività quotidiane per lui più difficili da svolgere e assegnando loro un punteggio di difficoltà da 1 a 10
- PSC2 e PSC3 sono le altre 2 attività del paziente da valutare
- HAQ-DI: indice di disabilità per l'AR
- PROMIS PF-10 (*Patient Reported Outcome Measurement Information System Physical Function-10*): un test sulla funzione fisica, attraverso 10 domande che riguardano le capacità motorie del paziente
- 6MWT: test per valutare la capacità di cammino
- RAQoL (*Rheumatoid Arthritis Quality of Life*): questionario specifico per AR
- SF-36 (*Short Form-36 Health Survey*): per valutare la salute fisica e mentale generale, diviso in SF-36 PCS (componente fisica) e SF-36 MCS (componente mentale)

I valori di tutti questi test sono stati valutati al baseline, a 26 settimane e dopo 52 settimane.

I test PSC e il 6MWT sono stati eseguiti solamente all'inizio e alla fine dello studio.

I risultati di queste analisi sono positivi, e dimostrano come l'allenamento personalizzato possa cambiare significativamente la qualità della vita, anche in soggetti con limitazioni gravi.

Nello specifico, le evidenze riportate nelle illustrazioni 10 e 11 mostrano progressi concreti nella quasi totalità dei parametri funzionali, avvalorando l'efficacia del programma.

L'unica eccezione riguarda l'area del benessere psichico (SF-36 MCS), per la quale non è stata rilevata una variazione di rilievo.

	Intervention group			Usual care group			Intervention vs usual care group
	Baseline mean (SD)	52 weeks mean (SD)	Mean change (95% CI)	Baseline mean (SD)	52 weeks mean (SD)	Mean change (95% CI)	Mean difference* in change scores between groups (95% CI)
N	104	104	104	98	98	98	202
Primary outcome							
PSC NRS 1† (0–10)	7.5 (1.4)	4.8 (2.4)	–2.7 (–3.3, –2.2)	7.5 (1.2)	6.5 (2.2)	–1.0 (–1.5, –0.5)	–1.7 (–2.4, –1.0)
Secondary outcome							
PSC NRS 2‡ (0–10)	7.5 (1.3)	4.7 (2.6)	–2.8 (–3.3, –2.3)	7.4 (1.3)	6.4 (2.3)	–1.0 (–1.5, –0.6)	–1.8 (–2.4, –1.1)
PSC NRS 3‡ (0–10)	7.5 (1.4)	4.5 (2.5)	–3.0 (–3.5, –2.6)	7.6 (1.2)	6.3 (2.3)	–1.3 (–1.8, –0.9)	–1.7 (–2.4, –1.0)
6MWT‡ (metres)	311 (92) (n=100)	379 (106) (n=100)	69 (55, 82)	313 (98) (n=89)	325 (110) (n=89)	12 (–1, 26)	56 (38, 75) (n=189)

*Mean difference based on the unpaired Student's t-test.
†Primary outcome measure.
‡Secondary outcome measures.
6MWT, 6-minute walk test; N, number of patients; NRS, Numerical Rating Scale.

Figura 12: differenze tra il IG e UCG, rispetto al PSC 1, 2 e 3 e al 6MWT.

Outcome measure	Time points	Intervention group		Usual care group		Estimated mean differences* between groups	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	β	95% CI
PROMIS PF-10 (13.5–61.9)	Baseline	107	33.6 (5.4)	104	34.2 (4.9)		
	26 weeks	92	35.7 (5.7)	90	33.9 (5.3)	2.42	(1.37, 3.46)
	52 weeks	100	36.7 (6.2)	91	33.9 (6.0)	3.09	(1.80, 4.38)
HAQ-DI (0–3)†	Baseline	107	1.7 (0.5)	104	1.7 (0.5)		
	26 weeks	92	1.6 (0.5)	90	1.7 (0.5)	–0.11	(–0.20, –0.02)
	52 weeks	100	1.5 (0.6)	91	1.7 (0.5)	–0.17	(–0.29, –0.06)
RAQoL (0–30)†	Baseline	107	16.7 (6.3)	104	15.5 (5.8)		
	26 weeks	92	16.2 (7.2)	90	15.7 (6.1)	–0.75	(–1.84, 0.34)
	52 weeks	98	14.9 (6.6)	91	15.7 (6.4)	–2.03	(–3.38, –0.69)
SF-36 PCS (0–100)	Baseline	107	29.8 (7.6)	104	29.3 (8.2)		
	26 weeks	91	31.9 (8.2)	90	29.1 (8.7)	2.28	(0.28, 4.28)
	52 weeks	98	33.3 (8.9)	91	28.9 (9.6)	3.83	(1.49, 6.17)
SF-36 MCS (0–100)	Baseline	107	46.2 (12.4)	104	47.4 (12.4)		
	26 weeks	91	45.5 (12.4)	90	46.9 (11.6)	–0.31	(–2.90, 2.28)
	52 weeks	98	47.8 (10.9)	91	46.5 (11.4)	2.54	(–0.47, 5.54)

*Mean difference based on linear mixed model.
†Lower score indicates better outcome.
HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire-Disability Index; MCS, Mental Component Summary Scale; N, number of patients; PCS, Physical Component Summary Scale; PROMIS PF-10, Patient Reported Outcome Measurement Information System Physical Function-10; RAQoL, Rheumatoid Arthritis Quality of Life; SF-36, 36-Item Short-Form Health Survey.

Figura 13: differenze tra IG e UCG nei test di PROMIS PF-10, HAQ-DI, RAQoL, SF-36 PCS e SF-36 MCS

In generale lo studio ha evidenziato una personalizzazione marcata, da soggetto a soggetto, in base alle esigenze personali di ciascun partecipante e ha dimostrato come l'allenamento personalizzato comporti un miglioramento della qualità della vita percepita e miglioramenti oggettivi ai test fisici. In più ha dimostrato la sicurezza del protocollo, e una efficacia con risultati statisticamente attendibili.

Lo studio di *Teuwen* infatti affronta la malattia dal punto di vista del paziente, sottoponendo i soggetti a un test (PSC) specifico per ogni persona. La forza del test PSC infatti è la sua personalizzazione, in quanto ogni soggetto va a valutare le proprie limitazioni nella vita quotidiana.

Questa ricerca inoltre è la prima su larga scala a valutare l'esercizio in pazienti con limitazioni così gravi.

Conclusioni

Complessivamente, tutti gli studi presentati confermano che l'attività fisica è sicura per soggetti con AR (2–5,7).

I protocolli di *Bilberg* e *Lange*, in particolare, dimostrano come l'attività ad alta intensità non peggiori la malattia, misurando questo valore con il punteggio DAS28. In particolare, indagano il tema della sicurezza e dell'efficacia dell'esercizio in diverse fasce d'età, confermando la tesi che l'allenamento migliora la qualità della vita, aumentando forza e massa muscolare, dalle persone di mezza età, fino alla popolazione anziana.

Anche gli altri studi confermano che la malattia, dopo il protocollo di allenamento, non ha avuto peggioramenti.

Inoltre, gli studi di *Lemmey* (5) e *Joo* (4), cercano di analizzare come l'allenamento su soggetti con AR possa contrastare le modificazioni ormonali che si verificano durante il decorso della patologia. Lo studio di *Lemmey* analizza come il *Progressive Resistance Training* (PRT) contrasti la cachessia reumatoide tramite la via di segnalazione dell'IGF-1.

La ricerca di *Joo* (4) invece propone la leptina (rilevata tramite prelievi ematici) come marcatore della riduzione dei livelli di grasso viscerale in seguito ad esercizi con bande elastiche.

L'allenamento quindi agisce anche modulando i livelli ormonali presenti nell'organismo, diventando così una risorsa terapeutica importante nei soggetti affetti da AR.

In alcuni studi presentati si è notato come il punteggio riguardante la disabilità percepita (HAQ-DI o MDHAQ), non vari in modo significativo in seguito all'allenamento. Negli stessi, tuttavia si è vista una variazione molto marcata dei test fisici.

Confrontando i protocolli adottati nei diversi studi, si nota come la maggior parte di essi sia standardizzata, e non tenga quindi in considerazione esigenze personali di obiettivi e capacità dei singoli partecipanti.

Negli studi di *Lemmey*, *Lange*, *Joo* e *Bilberg* l'allenamento viene somministrato secondo parametri fissi di volume e intensità applicati uniformemente a tutti i partecipanti. Questo modello, pur garantendo la validità scientifica dei risultati, sacrifica la personalizzazione dell'intervento, mettendo in secondo piano le esigenze pratiche e priorità individuali dei soggetti.

Al contrario l'ultimo studio, quello di *Teuwen* (2), adotta un approccio basato su obiettivi scelti dal paziente (con una variabilità dei protocolli più ampia), una durata della ricerca molto lunga (52 settimane) e un livello di malattia percepito più alto, con comorbidità presenti.

Solo in quest'ultimo studio si è registrato un cambiamento della disabilità percepita.

La letteratura scientifica rivela cambiamenti radicali nelle conoscenze sull'impatto che l'esercizio fisico può esercitare sulla patologia: se in passato si consigliava il riposo per timore di 'usurare' le articolazioni (14,15) oggi le evidenze dimostrano che l'esercizio ad alta intensità (70-90% della frequenza cardiaca massima) è non solo sicuro, ma indispensabile per indurre cambiamenti biologici profondi.

Il rischio reale per il paziente non è lo sforzo fisico bensì la sedentarietà.

In conclusione, i risultati di questa tesi suggeriscono che il futuro della gestione della malattia richieda una stretta collaborazione tra reumatologia e scienze del movimento.

La ricerca oggi è focalizzata prevalentemente sul genere femminile per ragioni epidemiologiche, dando così spazio a ricerche future per confermare i risultati prodotti per entrambi i sessi. Tuttavia per le conoscenze attuali l'efficacia dei protocolli HIIT e di RT dimostra che l'esercizio fisico deve essere considerato una risorsa terapeutica essenziale ad ogni età.

Per garantire la durata dei risultati e contrastare il rischio di *de-training* (7), il ruolo del chinesiologo diventa cruciale. Il nucleo centrale di questa ricerca evidenzia come, per sviluppare un programma in grado di migliorare concretamente la qualità della vita di un soggetto con AR, sia necessaria una personalizzazione che metta in primo piano gli obiettivi e le priorità del paziente stesso.

Bibliografia

1. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primer*. 8 febbraio 2018;4:18001. doi:10.1038/nrdp.2018.1 PubMed PMID: 29417936.
2. Teuwen MMH, van Weely SFE, Vliet Vlieland TPM, van Wissen MAT, Peter WF, den Broeder AA, et al. Effectiveness of longstanding exercise therapy compared with usual care for people with rheumatoid arthritis and severe functional limitations: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 12 marzo 2024;83(4):437–45. doi:10.1136/ard-2023-224912 PubMed PMID: 38171602.
3. Bilberg A, Bjersing J, Börjesson M, Sivertsson J, Mannerkorpi K. High-intensity exercise improves multidimensional fatigue and health-related quality of life in rheumatoid arthritis: a randomized controlled study. *Arthritis Res Ther*. 18 settembre 2025;27(1):176. doi:10.1186/s13075-025-03643-3 PubMed PMID: 40968365; PubMed Central PMCID: PMC12447605.
4. Joo YB, Lee KB, Sul B, Lee HS, Lim SH, Park YJ. Effect of resistance exercise on serum leptin levels in a prospective longitudinal study of women patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 26 marzo 2022;24(1):76. doi:10.1186/s13075-022-02765-2 PubMed PMID: 35346353; PubMed Central PMCID: PMC8962456.
5. Lemmey AB, Marcora SM, Chester K, Wilson S, Casanova F, Maddison PJ. Effects of high-intensity resistance training in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 15 dicembre 2009;61(12):1726–34. doi:10.1002/art.24891 PubMed PMID: 19950325.
6. Lim C, Nunes EA, Currier BS, Mcleod JC, Thomas ACQ, Phillips SM. An Evidence-Based Narrative Review of Mechanisms of Resistance Exercise–Induced Human Skeletal Muscle Hypertrophy. *Med Sci Sports Exerc*. settembre 2022;54(9):1546–59. doi:10.1249/MSS.0000000000002929
7. Lange E, Kucharski D, Svedlund S, Svensson K, Bertholds G, Gjerdtsson I, et al. Effects of Aerobic and Resistance Exercise in Older Adults With Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res*. gennaio 2019;71(1):61–70. doi:10.1002/acr.23589 PubMed PMID: 29696812; PubMed Central PMCID: PMC6590333.
8. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. luglio 2011;43(7):1334–59. doi:10.1249/MSS.0b013e318213febf PubMed PMID: 21694556.

9. Rikli RE, Jones CJ. Development and validation of criterion-referenced clinically relevant fitness standards for maintaining physical independence in later years. *The Gerontologist*. aprile 2013;53(2):255–67. doi:10.1093/geront/gns071 PubMed PMID: 22613940.
10. Rall LC, Meydani SN, Kehayias JJ, Dawson-Hughes B, Roubenoff R. The effect of progressive resistance training in rheumatoid arthritis. Increased strength without changes in energy balance or body composition. *Arthritis Rheum*. marzo 1996;39(3):415–26. doi:10.1002/art.1780390309 PubMed PMID: 8607890.
11. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) [Internet]. [citato 13 maggio 2026]. Disponibile su: <https://www.who.int/standards/classifications/international-classification-of-functioning-disability-and-health>
12. de Vries NM, van Ravensberg CD, Hobbelen JSM, van der Wees PJ, Olde Rikkert MGM, Staal JB, et al. The Coach2Move Approach: Development and Acceptability of an Individually Tailored Physical Therapy Strategy to Increase Activity Levels in Older Adults With Mobility Problems. *J Geriatr Phys Ther*. 2015;38(4):169–82. doi:10.1519/JPT.0000000000000038 PubMed PMID: 25621385.
13. de Rooij M, van der Leeden M, Cheung J, van der Esch M, Häkkinen A, Haverkamp D, et al. Efficacy of Tailored Exercise Therapy on Physical Functioning in Patients With Knee Osteoarthritis and Comorbidity: A Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res*. giugno 2017;69(6):807–16. doi:10.1002/acr.23013 PubMed PMID: 27563831.
14. Wang M, Donovan-Hall M, Hayward H, Adams J. People's Perceptions and Beliefs about their Ability to Exercise with Rheumatoid Arthritis: A Qualitative Study. *Musculoskeletal Care*. giugno 2015;13(2):112–5. doi:10.1002/msc.1087 PubMed PMID: 25370005.
15. Law RJ, Breslin A, Oliver EJ, Mawn L, Markland DA, Maddison P, et al. Perceptions of the effects of exercise on joint health in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology*. dicembre 2010;49(12):2444–51. doi:10.1093/rheumatology/keq299 PubMed PMID: 20871130.