

LA PREVENZIONE IN REUMATOLOGIA

Documento promosso e redatto dalla Società Italiana di Reumatologia (SIR)

Luglio 2025

EXECUTIVE SUMMARY

Il documento della SIR sottolinea la necessità di potenziare le strategie di prevenzione nelle malattie reumatologiche, che in Italia colpiscono circa 6,5 milioni di persone, con un impatto significativo sulla qualità della vita dei pazienti e sul sistema sanitario. La prevenzione, insieme a una gestione ottimale delle malattie, rappresenta una leva strategica per ridurre i costi sanitari e sociali legati alle malattie croniche.

Inquadramento delle Malattie Reumatologiche

Le malattie reumatologiche comprendono più di 200 condizioni diverse, tra cui malattie autoimmuni sistemiche (come il lupus e la sclerodermia), artriti infiammatorie (artrite reumatoide e spondiloartriti) e malattie degenerative (osteoartrosi). Le malattie infiammatorie autoimmuni, se non trattate precocemente, possono portare a danni irreversibili di articolazioni e visceri con disabilità e insufficienza d'organo. La prevalenza di queste malattie è più alta nelle donne e comporta un elevato rischio di comorbidità, tra cui malattie cardiovascolari e osteoporosi.

Impatto Socio-Economico

Le malattie reumatologiche rappresentano una delle principali cause di disabilità e assenza dal lavoro, con costi diretti associati ai trattamenti farmacologici, ricoveri ospedalieri e riabilitazione, e costi indiretti legati alla perdita di produttività e al pensionamento anticipato. Si stima che i costi complessivi delle malattie reumatologiche in Italia superino i 4 miliardi di euro ogni anno, evidenziando l'urgenza di migliorare la prevenzione e la gestione di queste malattie.

Strategie Preventive

Prevenzione primaria: ridurre i fattori di rischio come fumo, diete ricche di grassi animali, obesità, sovraccarico articolare e infezioni, tramite campagne di sensibilizzazione e programmi di promozione della salute, comprese le vaccinazioni.

Prevenzione secondaria: potenziare i programmi di screening per una diagnosi precoce e promuovere l'adozione di approcci "*treat-to-target*" per controllare l'attività della malattia e prevenire la progressione.

Prevenzione terziaria: supportare la gestione delle complicanze croniche e promuovere l'autogestione della terapia da parte dei pazienti per ridurre il rischio di disabilità.

Le proposte:

- Promuovere campagne di prevenzione delle malattie reumatologiche educando la popolazione a stili di vita sani e a evitare i fattori di rischio specifici
- Integrare le malattie reumatologiche nei piani sanitari nazionali e regionali, favorendo la diagnosi precoce e l'accesso ai trattamenti innovativi.
- Promuovere la telemedicina e l'uso delle tecnologie digitali per migliorare la gestione dei pazienti e favorire il monitoraggio a distanza.
- Implementare un approccio integrato e multidisciplinare nella gestione delle malattie reumatologiche, coinvolgendo reumatologi, medici di medicina generale, fisioterapisti e altri specialisti.
- Migliorare la formazione del personale sanitario in ambito reumatologico per garantire diagnosi tempestive, trattamenti appropriati ed una loro gestione attiva per una migliore aderenza.

- Incrementare l'alfabetizzazione, fin dalle fasce d'età più giovani, sui sintomi delle malattie reumatiche che sono spesso sottovalutati ed affrontati con trattamenti fai-da-te. Migliorare la formazione dei farmacisti come primo punto di contatto per il cittadino.
- Riconoscere il valore delle terapie farmacologiche innovative nei LEA (Livelli Essenziali di Assistenza) per garantire equità di accesso alle cure in tutto il territorio nazionale.

LA PREVENZIONE IN REUMATOLOGIA

La prevenzione è l'insieme delle azioni e attività che mirano a ridurre mortalità, morbilità o effetti dovuti a determinati fattori di rischio o malattie, promuovendo la salute e il benessere individuale e collettivo. Sebbene la componente genetica, in molte malattie – tra le quali anche molte malattie reumatologiche – rivesta un ruolo importante, in un'ottica pragmatica, la prevenzione e la promozione della salute devono essere prioritariamente fondate sull'azione sinergica di più attori, con un approccio “*One Health*” volto a intervenire sui fattori di rischio modificabili quali: abitudini di vita individuali, fattori ambientali, diagnosi precoce e avvio tempestivo di terapie appropriate.

La Società Italiana di Reumatologia, ponendo al centro del suo impegno un costante supporto ai circa 6,5 milioni di persone affette in Italia da malattie reumatologiche, certa dell'importanza della prevenzione nel ridurre e prevenire l'impatto delle malattie reumatologiche, nonché la loro possibile evoluzione in forme più gravi, ha redatto il presente documento al fine di inquadrare le malattie reumatologiche, delinearne l'impatto socio-economico oltre che sanitario, e ripercorrerne lo stato dell'arte in materia di prevenzione primaria, secondaria e terziaria al fine di migliorare l'assistenza al malato reumatologico e la sua qualità ed aspettativa di vita e contestualmente, di rendere più efficienti le risorse del Servizio Sanitario.

1. INQUADRAMENTO DELLE PRINCIPALI MALATTIE REUMATOLOGICHE

La Reumatologia è una branca della Medicina che si occupa di malattie estremamente eterogenee, a decorso cronico e potenzialmente invalidante, a patogenesi in molti casi autoimmune o immunomediata, con frequente coinvolgimento sistemico.

Una quota rilevante di pazienti reumatologici si colloca nella fascia di età dei 30 - 50 anni, con picchi di incidenza di alcune malattie nella fascia dei 20 - 40 anni. Questi concetti confliggono in parte con la percezione comune del concetto di malattia reumatologica, spesso relegata, nell'immaginario collettivo, a inevitabili malattie dell'età avanzata. Alcune malattie reumatologiche, inoltre, presentano una forte disparità di genere a favore delle donne, interessando spesso la fascia in età riproduttiva, con ripercussioni sulla gravidanza e sulla natalità. Il problema della maternità in corso di malattie reumatologiche richiede uno sforzo di coordinazione tra specialisti diversi, quali reumatologo, ginecologo, nefrologo e pediatra.

Nella recente classificazione della Società Italiana di Reumatologia [1] sono annoverate oltre 200 malattie reumatologiche suddivise in 13 gruppi. Nell'ottica di una efficiente programmazione sociosanitaria possiamo però distinguerle in tre macro-categorie con caratteristiche simili sul piano epidemiologico, della gravità clinica e del conseguente consumo di risorse economiche:

1. **Malattie sistemiche che possono interessare l'apparato locomotore di natura autoimmune o immunomediata** come ad esempio, connettiviti sistemiche, vasculiti, malattie autoinfiammatorie. Si tratta di malattie rare, spesso gravi, che richiedono frequenti ricoveri ospedalieri e stretto monitoraggio clinico ambulatoriale con il frequente ricorso ad indagini bioumorali e strumentali (anche per il monitoraggio delle terapie).
2. **Malattie che interessano prevalentemente l'apparato locomotore a carattere infiammatorio** come ad esempio, artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artrite psoriasica, artriti microcristalline. Si tratta di malattie croniche, potenzialmente evolutive ed in grado, se non adeguatamente trattate, di provocare danni irreversibili. Sono più frequenti delle precedenti, ma generalmente meno gravi in termini di mortalità, richiedono uno stretto monitoraggio clinico ambulatoriale con un periodico ricorso ad indagini bioumorali e strumentali (anche per il monitoraggio delle terapie) ed occasionalmente ricoveri ospedalieri, soprattutto in caso di complicanze.
3. **Malattie che interessano prevalentemente l'apparato locomotore a carattere non infiammatorio o scarsamente infiammatorio** come ad esempio, artrosi, osteoporosi e altre malattie osteometaboliche, sindromi dolorose extra-articolari (es. Fibromialgia). Sono malattie molto frequenti nella popolazione, alcune di esse possono associarsi a gravi forme di invalidità, richiedono un monitoraggio clinico ambulatoriale, in alcuni casi il ricorso ad indagini bioumorali e strumentali e talvolta ricoveri ospedalieri in ambito reumatologico.

Occorre inoltre tener presente che le malattie reumatologiche dei tre gruppi sopra elencati interessano anche l'età pediatrica e, considerato che in più della metà dei casi la malattia perdura in età adulta, dobbiamo prevedere anche il passaggio dal pediatra reumatologo al reumatologo dell'adulto nell'ambito di visite ambulatoriali di transizione strutturate.

La gestione ottimale di questi pazienti e la possibilità di evitare un decorso della malattia grave ed invalidante richiedono necessariamente una diagnosi precoce, la tempestiva presa in carico da parte dello specialista e il rapido avvio di terapie appropriate. In questo contesto, risulta dunque cruciale un'attenta e mirata attività di prevenzione su tutti i livelli: a) primaria – promuovendo uno stile di vita sano e riducendo i fattori di rischio; b) secondaria – garantendo l'accesso rapido a visite specialistiche ed esami diagnostici; c) terziaria – prevenendo o limitando l'insorgenza di complicanze e di danno irreversibile.

2. IMPATTO SOCIO-ECONOMICO DELLE MALATTIE REUMATOLOGICHE

Le malattie reumatologiche hanno un impatto socio-economico significativo non solo sui pazienti, ma anche sulle loro famiglie, sui sistemi sanitari e sulla società nel suo complesso.

In particolare:

1. **Costi Sanitari Diretti:** le malattie reumatologiche richiedono cure a lungo termine e gestione delle complicanze, comportando elevati costi sanitari diretti. Questi includono visite mediche, terapie farmacologiche (talora ad alto costo), trattamenti riabilitativi, interventi chirurgici e altri servizi sanitari correlati.
2. **Costi per la Disabilità e la Perdita di Produttività:** le malattie reumatologiche possono causare disabilità fisiche, limitando la capacità lavorativa e riducendo la produttività sul posto di lavoro. Ciò comporta perdita di reddito per i pazienti e le loro famiglie e causa costi aggiuntivi per l'adattamento delle abitazioni e delle attività quotidiane per affrontare le sfide legate alla disabilità fisica.
3. **Assenteismo:** le persone affette da malattie reumatologiche sono spesso costrette ad assentarsi dal lavoro a causa di dolore, fatica, limitazioni fisiche e della necessità di periodici controlli in ambito multi-specialistico. Anche quando presenti sul posto di lavoro, non sono spesso in grado di lavorare a pieno ritmo, causando una perdita di produttività. Questo fenomeno, noto come "presentismo", contribuisce ai costi economici indiretti associati alle malattie reumatologiche.
4. **Costi per la salute mentale:** le malattie reumatologiche possono influenzare negativamente la salute mentale dei pazienti, causando ansia, depressione e stress. Questi disturbi possono contribuire ad aumentare ulteriormente i costi sanitari diretti e a peggiorare la qualità della vita.
5. **Costi per i sistemi previdenziali:** i sistemi previdenziali devono sostenere costi elevati per fornire supporto finanziario ai pazienti affetti da malattie reumatologiche, attraverso benefici di disoccupazione o invalidità, e attraverso programmi di assistenza sanitaria pubblica.
6. **Impatto sulla qualità della vita e sui costi familiari:** Le malattie reumatologiche possono compromettere la qualità della vita dei pazienti e dei loro familiari, causando disagio emotivo, stress e difficoltà finanziarie legate alle spese mediche e alla perdita di reddito.

In sintesi, le malattie reumatologiche rappresentano un onere significativo sia dal punto di vista sociale che economico. È importante considerare queste implicazioni nell'allocazione delle risorse per la prevenzione, la gestione e il trattamento delle malattie reumatologiche, al fine di mitigarne l'impatto e migliorare la qualità della vita di coloro che ne sono affetti.

3. CENNI DI EPIDEMIOLOGIA DELLE MALATTIE REUMATOLOGICHE

3.1 Prevalenza ed incidenza

Sebbene negli ultimi due decenni siano stati compiuti importanti passi in avanti nella conoscenza dell'epidemiologia descrittiva delle malattie reumatologiche, tale progresso riguarda solo alcune delle principali malattie (artrite reumatoide,

artrosi, lupus eritematoso sistemico, sindrome di Sjögren, artrite psoriasica, spondilite anchilosante, alcune vasculiti dei grossi vasi, artrite idiopatica giovanile, ...). Per molte altre malattie non vi sono robusti dati epidemiologici e, per molti paesi in via di sviluppo, mancano del tutto le informazioni.

Nel linguaggio epidemiologico l'**incidenza** si riferisce al numero di nuovi casi di una determinata malattia osservati ogni anno per 100.000 abitanti, restituendo un dato dinamico, più coerente con il reale andamento della malattia. La **prevalenza** è invece un dato statico e consiste nel numero di individui affetti dalla malattia registrati in un determinato momento rapportato a 100.000 abitanti, fornendo informazioni sulla diffusione e penetrazione della malattia nella popolazione generale in una determinata area geografica.

Si stima che nel mondo oltre 350 milioni di persone soffrano di una qualche forma di malattia reumatologica. Persone di ogni età e di entrambi i sessi possono esserne colpite con incidenza e prevalenza variabili (per età e sesso) a seconda della malattia.

In generale, gli studi epidemiologici disponibili indicano che l'incidenza e la prevalenza delle malattie reumatologiche è in aumento. Tale fenomeno ha diverse possibili spiegazioni: la migliorata capacità diagnostica da parte degli specialisti reumatologi con aumento delle diagnosi precoci, l'aumentata – seppur non ancora ottimale – conoscenza delle malattie reumatologiche da parte dei medici sul territorio, la crescente domanda di salute da parte della popolazione con un aumento del ricorso a visite specialistiche, l'aumentata aspettativa di vita con incremento numerico della popolazione sopra i 65 anni (in cui le malattie degenerative come artrosi e osteoporosi hanno una maggiore incidenza) e, in ultimo, l'aumentata sopravvivenza dei pazienti affetti da malattie reumatologiche croniche, in ragione del miglioramento delle cure disponibili.

In realtà, la situazione epidemiologica a livello globale è estremamente eterogenea nei vari continenti e paesi a causa di una diversa distribuzione di **fattori di rischio genetico** (non modificabili) ed **ambientali** (modificabili) ed alla rilevanza di differenti **condizioni socio-economiche e demografiche**. A questi elementi si aggiunge anche un approccio metodologico non omogeneo tra i vari studi. Il risultato è una mappatura epidemiologica estremamente eterogenea, incompleta o, come già accennato, del tutto assente in alcune aree geografiche.

Per quanto riguarda l'**Italia**, si stima che oltre 5 milioni di persone soffrano di malattie reumatologiche e di queste circa 734.000 siano forme severe e disabilitanti. I dati epidemiologici sulle malattie reumatologiche in Italia sono pochi, generalmente limitati a ristrette aree geografiche e solo ad alcune malattie. In uno studio a campione, pubblicato nel 2005 (studio MAPPING) condotto nella regione Marche, sono stati valutati mediante un questionario, 2155 soggetti, selezionati tra gli assistiti di 16 medici di medicina generale. La prevalenza globale delle malattie reumatologiche nella popolazione adulta (età maggiore di 18 anni) è risultata pari al 26.7%, con un rapporto F/M di 1,6. La malattia più frequente è risultata

l'artrosi (8.9 %) seguita da malattie e sindromi dolorose extra-articolari (8.8%), lombalgia (5.9%) e malattie infiammatorie (3 %). Tra queste ultime, i tassi di prevalenza registrati sono: 0.46% per l'artrite reumatoide, 0.42% per l'artrite psoriasica, 0,37% per la spondilite anchilosante, 0.37% per la polimialgia reumatica, 0.14% per le connettiviti indifferenziate, 0.05% per alcune connettiviti maggiori come il lupus eritematoso sistemico, la sclerosi sistemica e la sindrome di Sjogren [2]. Si tratta di un profilo epidemiologico che riproduce – in termini di frequenza - quanto già riportato nel documento della Società Italiana di Reumatologia precedentemente menzionato [1].

3.2 Disabilità e qualità di vita

Le **malattie reumatologiche** (in particolare artrosi/artrite), le cui caratteristiche principali sono la cronicità, l'elevato grado di disabilità ad esse associato ed il consistente impatto sulla qualità di vita dei pazienti, sono tra le malattie croniche più diffuse, seconde solo all'ipertensione arteriosa (dati ISTAT).

A fronte di una loro elevata frequenza e, per alcune malattie, anche in relazione alla loro gravità, l'impatto economico ed i *costi diretti e indiretti* delle malattie reumatologiche sono rilevanti, ma spesso sottostimati, non considerando le pesanti ricadute sulla qualità della vita dei pazienti, che spesso sono annoverate tra i *costi intangibili*.

Tale impatto sullo stato di salute dei pazienti è misurabile sulla base di alcuni parametri validati e standardizzati come il “Disability-adjusted life years” (**DALYs**) che combina gli *anni di vita vissuti con disabilità* (“years lived with disability”: **YLDs**) e gli *anni di vita perduti a causa di morte prematura* (“years of life lost”: **YLLs**).

In uno studio del 2019 – sulla base di dati estratti dal database della World Health Organization (WHO) per 23 diverse categorie di malattia - tra il 2000 ed il 2015 - è stato osservato un incremento significativo (soprattutto in Europa, rispetto agli altri continenti) del numero totale e della percentuale di **DALYs** correlati alle malattie muscolo-scheletriche ed un significativo incremento di **YLDs**, rappresentando la seconda causa di **YLDs** a livello mondiale. Analogo trend è stato rilevato per gli **YLLs** [3].

Secondo il “Global Burden of Disease Report” la disabilità causata dalle malattie muscolo-scheletriche è aumentata del **45%** tra il 1990 ed il 2010 soprattutto per quanto riguarda l'artrosi e si stima un'ulteriore crescita dovuta all'incremento globale di obesità, stili di vita sedentari e invecchiamento generale della popolazione [4].

Questi dati attestano che l'impatto sulla salute delle malattie reumatologiche è essenzialmente dovuto alla disabilità ad esse correlata piuttosto che alla mortalità prematura.

3.3 Epidemiologia delle principali malattie reumatologiche

Riportiamo, a titolo esemplificativo, alcuni dati relativi alle principali malattie appartenenti alle diverse categorie sopra menzionate, per le quali vi sono in letteratura i dati più robusti.

3.3.1 Lupus eritematoso sistemico: Si tratta di una malattia sistemica a carattere autoimmunitario ed infiammatorio (1° gruppo). Può colpire ogni organo ed apparato con una particolare predilezione per cute, rene, articolazioni, pleura e pericardio e sistema nervoso. Nei casi più gravi la malattia può determinare gravi danni d'organo irreversibili, e talora portare al decesso.

- A livello **mondiale**, i dati di letteratura mostrano un'incidenza di $5,1 \times 10^5$ /abitanti/anno (range 1,4 – 15,1) ed una prevalenza di $43,7 \times 10^5$ abitanti (range 15,8 – 108,9) con una netta prevalenza per il sesso femminile (rapporto F:M = 8-9:1).
- In **Europa**, il lupus eritematoso sistemico ha un'incidenza tra $1,5-7,4 \times 10^5$ /ab/anno e una prevalenza di 29 - 210 $\times 10^5$ abitanti.
- La situazione rilevata in **Italia** restituisce una incidenza tra $2,0 - 2,8 \times 10^5$ /abitanti/anno e una prevalenza tra $39,2 - 71 \times 10^5$ abitanti. Uno studio retrospettivo, su scala nazionale, recentemente pubblicato da Autori italiani [5], riferito all'anno 2022, riporta un'incidenza di $6,51 \times 10^5$ /abitanti/anno (range 6,29 – 6,74) ed una prevalenza di $60,5$ (range $59,8 - 61,2$) $\times 10^5$ abitanti con un rapporto F:M = 5:1. Il dato interessante è che entrambi i parametri (incidenza e prevalenza) nel periodo 2017-2022 sono risultati in aumento, rispettivamente da 4,9 a $6,51 \times 10^5$ /abitanti/anno e da 37 a $60,5 \times 10^5$ /abitanti.

3.3.2 Sclerosi sistemica: si tratta di una malattia autoimmune rara (1° gruppo) caratterizzata da una più o meno diffusa trasformazione fibrotica dei tessuti, a livello della cute e degli organi interni con una particolare predilezione per cuore, polmone ed intestino. Le complicanze più temibili della malattia sono l'ipertensione arteriosa polmonare, la fibrosi polmonare e l'interessamento renale (raro, ma spesso associato ad un esito infausto). La malattia colpisce più frequentemente le donne, ma negli uomini tende ad avere un decorso più aggressivo. Il progressivo indurimento fibrotico della cute porta a profonde modificazioni dell'aspetto fisico (facies sclerodermica) con intuibili conseguenze, oltre che sul piano funzionale, anche sul piano psico-emotivo dei pazienti e sulla loro qualità della vita.

I dati epidemiologici più aggiornati a livello **mondiale** provengono da una recente revisione sistematica della letteratura e metanalisi di 46 studi, che riportano un dato di prevalenza, e 28 studi, che riportano un dato di incidenza [6]. Nella tabella 1 sono sinteticamente riportati i dati di prevalenza e incidenza cumulativa della sclerosi sistemica a livello mondiale. Anche nel caso della sclerosi sistemica, è stato osservato un aumento significativo dei tassi di prevalenza e di incidenza nel corso degli anni.

Tabella 1: incidenza e prevalenza della sclerosi sistemica nel mondo

		PREVALENZA x 10 ⁵ /ab	Range (95% CI)	n. studi	INCIDENZA x 10 ⁵ /ab/anno	Range (95% CI)	n. studi
Globale		17.6	15.1-20.5	46	1.4	1.1-1.9	28
Uomini		6.0	4.8-7.5	23	0.5	0.4-0.7	14
Donne		28.0	23.1-33.9	23	2.3	1.8-2.9	13
Asia		6.8	5.7-8.1	3	0.9	0.7-1.3	2
Europa		14.8	11.6-18.8	24	1.6	1.3-1.9	15
Nord America		25.9	21.5-31.2	10	2.0	1.1-3.7	6
Sud America		24.8	15.0-41.0	5	1.5	0.9-2.7	2
Oceania		23.8	11.8-48.3	4	1.0	0.4-2.3	2
Africa		ND	ND	0	0.2	0.1-0.3	1

Il profilo epidemiologico della sclerosi sistemica in **Italia** si può ricavare da alcuni studi (nella maggior parte dei casi relativi a limitate aree geografiche e ad un unico studio a livello nazionale). I dati che emergono (sintetizzati nella **tabella 2**) mostrano una sostanziale coerenza tra i vari studi. Si conferma un evidente sbilanciamento tra i sessi con una netta prevalenza del sesso femminile. I dati di prevalenza e di incidenza variano significativamente tra il 1999 e il 2016 nel medesimo studio, confermando un sostanziale incremento di entrambi i dati epidemiologici nel tempo anche in Italia. Nell'unico studio su base nazionale il picco di incidenza è tra i 55 e 69 anni con una prevalenza più alta tra i 70 e 84 anni.

Tabella 2: Incidenza e prevalenza della sclerosi sistemica in Italia

Studi	Periodo di riferimento	PREVALENZA x 10 ⁵ /ab	Range (95% CI)	INCIDENZA x 10 ⁵ /ab/anno	Range (95% CI)	Reference
Studio di popolazione Nazionale (Dati amministrativi)	2016	30.6 53.0. (F) 6.7 (M)	30.1- 31.1 52.1 – 54.0 (F) 6.4 – 7.1 (M)	1.8 3.1 (F) 0.4 (M)	16.9 - 20.2 28.1 - 34.1 (F) 3.2 - 5.6 (M)	Ciaffi J et al. [7]
Toscana Studio di popolazione (Registro mal. rare)	2003-2017	22.2	20.7-23.8	1.7 2.8 (F) 0.5 (M) (1.5 → 1.8)	---	Coi et al. [8]
Val Camonica (database clinici e dati amministrativi)	1999	16.4	9.8-27.6	1999-2004 1.74	0.9 - 3.3	Airò P et al. [9]
	2016	58.60	44.8-76.6	2011-2016 4.59	3.1 - 6.8	
Valtrompia Dati MMG e database ospedaliero	2004	33.9 55.9 (F) 14.8 (M)	15.5 - 52.3 22.9-88.9 (F) 0.1-25.1 (M)	---	---	Airò P et al. [10]
Distretto di Ferrara (SDO ospedaliero)	1999-2007	25.4	22.2 - 28.6	3.2	2.0 - 4.4	Lo Monaco A et al. [11]

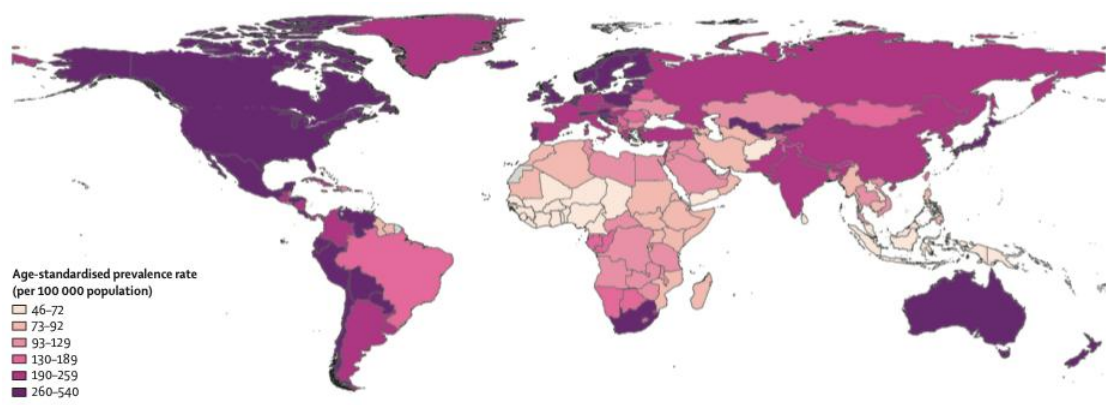
3.3.3 Artrite reumatoide: è la più frequente tra le malattie sistemiche a carattere infiammatorio che interessano prevalentemente l'apparato locomotore (2° gruppo). Colpisce prevalentemente le articolazioni rivestite da membrana

sinoviale provocando un'inflammatione cronica (sinovite) che porta ad un danno anatomico irreversibile (erosioni dell'osso e deformità articolari) con conseguenti importanti disabilità.

Tra le fonti epidemiologiche informative più accreditate vi è il “Global Burden of Disease (GBD) report”, che riporta dati di incidenza e prevalenza ed i trend epidemiologici temporali dal 1990 al 2020 [12].

La prevalenza media standardizzata per età, a livello **mondiale**, risulta pari a **208,8** casi per **10⁵ abitanti**, con significative variazioni tra i 204 paesi analizzati (**Figura 1**); la prevalenza è più elevata in Europa ed America mentre è minore in Africa ed Asia, suggerendo un'aggregazione tra artrite reumatoide ed il diverso grado di sviluppo economico e socio-demografico. Il dato di maggiore rilevanza è un significativo incremento della prevalenza della malattia nel tempo, pari al 14.1% tra il 1990 ed il 2019. Si stima che tra il 2020 e 2050 si assisterà ad un aumento dell'80,2% del numero dei casi di artrite reumatoide rispetto al 2020.

Figura 1. Distribuzione globale della prevalenza dell'artrite reumatoide a livello mondiale



- In **Europa**, la prevalenza e l'incidenza di artrite reumatoide risultano più elevate nei paesi dell'Europa settentrionale ed occidentale (prevalenza circa $400 \times 10^5/\text{abitanti}$ e 20-30 nuovi casi per $10^5/\text{abitanti/anno}$) rispetto ai paesi dell'Europa meridionale ed orientale (prevalenza circa $200 \times 10^5/\text{abitanti}$ e 7-15 nuovi casi per $10^5/\text{abitanti/anno}$). Il rapporto tra femmine e maschi (F:M) è mediamente di 2:1 [3].
- I dati epidemiologici relativi all'**Italia** sono pochi e, in genere datati (**Tabella 3**). Il dato più recente proviene da uno studio pubblicato nel 2014 basato su dati amministrativi (ARNO database) relativi a oltre 4 milioni e mezzo di abitanti (adulti) di 32 distretti sanitari del territorio nazionale. I risultati di questa indagine - riferiti al 2011 - hanno rilevato un dato di prevalenza di $480 \times 10^5/\text{abitanti}$ e di incidenza di $35 \times 10^5/\text{abitanti/anno}$ (range 29-42), con valori più elevati per il sesso femminile. Osservando il trend temporale, si nota un incremento della prevalenza della malattia, in entrambi i sessi, negli anni più recenti, rispetto al periodo 1956–1991. Uno studio effettuato in Toscana (area Scandicci – Le Signe) riporta un dato di incidenza **dell'artrite reumatoide in fase precoce** pari a $98 \times 10^5/\text{abitanti/anno}$, (142 per le donne e 51 per gli uomini) superiore al dato medio di incidenza

dell'artrite reumatoide rilevato nel continente europeo, probabilmente in relazione a diversi criteri di definizione della malattia in fase precoce.

Tabella 3: Studi di prevalenza dell'artrite reumatoide in Italia

PREVALENZA x 10 ⁵ /ab	Anno di riferimento	Globale	Femmine	Maschi
ARNO database [13]	2011	480	740	290
Sardegna [14]	2009	550	740	320
Chiavari [15]	1991	330	510	130
Toscana [16]	1967	430	630	250
Piemonte [17]	1963	350	460	240
Toscana [18]	1956	380	540	210
INCIDENZA x 10 ⁵ /ab/anno	Anno di riferimento	Globale	Femmine	Maschi
ARNO database [13]	2011	35	48	20
Toscana (Scandicci) [19]*	2005-2006	98	142	51

*Il dato si riferisce a forme di artrite reumatoide in fase precoce (durata malattia < 1 anno)

3.3.4 Malattie reumatologiche a carattere non infiammatorio (3° gruppo)

Artrosi: a livello mondiale si stima che circa 240 milioni di persone soffrano di artrosi sintomatica, con un 10% di uomini e 18% di donne di età superiore ai 60 anni. Dati del Global Burden of Diseases ci informano che la prevalenza puntuale (standardizzata per età) e l'incidenza di artrosi sintomatica o diagnosticata radiologicamente di *anca* e *ginocchio* sono pari a 3754,2 e 181,2 x 10⁵/abitanti/anno, con un incremento rispetto al 1990 del 9,3 e 8,3% [20]. L'artrosi è una malattia la cui prevalenza è in progressivo aumento, strettamente correlata a numerosi fattori di rischio, alcuni dei quali modificabili, come obesità, traumi, attività lavorativa, alimentazione. Uno studio su scala nazionale condotto in UK ha rilevato che il tasso di incidenza annuale di artrosi sintomatica in soggetti di età ≥45 anni, aggiustato per sesso ed età, è aumentato dal 29,2 al 40,5 per 1000 abitanti/anno dal 1992 al 2013 [21].

Osteoporosi: è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una ridotta massa ossea e da alterazioni qualitative dell'osso che, reso più fragile e meno resistente, si associa ad un aumento del rischio di frattura. Si tratta di una malattia molto diffusa e ad elevata rilevanza sociale la cui incidenza aumenta con l'età sino ad interessare la maggior parte della popolazione oltre l'ottava decade di vita. Si stima che ci siano oggi, in Italia, circa 3,5 milioni di donne ed 1 milione di uomini affetti da osteoporosi. Poiché nei prossimi 20 anni la percentuale della popolazione italiana al di sopra dei 65 anni d'età aumenterà del 25%, ci dovremo attendere un proporzionale incremento dell'incidenza dell'osteoporosi.

Il rischio di sviluppare – durante la propria vita - una tipica frattura osteoporotica a carico del polso distale, delle vertebre o del femore prossimale è del 15% circa per ogni singola localizzazione e del 40% per tutte le localizzazioni. Nella popolazione italiana oltre i 50 anni d'età il numero di fratture di femore è superiore alle 55.000/anno. Alterazioni morfologiche vertebrali sono state riscontrate in oltre il 20% dei soggetti di oltre 65 anni d'età di entrambi i sessi. Le fratture osteoporotiche hanno importanti implicazioni sociali ed economiche oltre che sanitarie. I pazienti con frattura del femore prossimale presentano entro un anno dalla frattura, un tasso di mortalità del 15-30%. Tra gli anziani, le fratture osteoporotiche rappresentano una delle maggiori cause di mortalità, con una incidenza sostanzialmente sovrapponibile a quella per ictus e carcinoma mammario e 4 volte superiore a quello per carcinoma endometriale. Il 50% delle donne con frattura di femore presenta inoltre una consistente riduzione del livello di autosufficienza e, in circa il 20% dei casi, richiede una istituzionalizzazione a lungo termine [22].

Fibromialgia: è una delle principali cause note di dolore cronico diffuso (prevalentemente a carico dell'apparato muscolo-scheletrico) generato da una sensibilizzazione centrale e periferica con conseguente riduzione della soglia di percezione del dolore. Può manifestarsi in forma isolata o associata ad altre malattie (in particolare malattie reumatologiche) e impatta negativamente sulla qualità di vita dei pazienti e sulla loro capacità lavorativa.

Spesso il dolore diffuso, non di rado invalidante, si associa ad astenia patologica (stanchezza profonda che non si risolve con il riposo), disturbi del sonno, cefalea, problemi cognitivi (ad es. calo di attenzione e di memoria), problemi psichici (ad es. ansia, depressione), e ad un ampio insieme di sintomi somatici e neurovegetativi (ad es. sindrome del colon irritabile, disuria, vulvodinia, ecc.).

A livello internazionale si stima che la prevalenza della fibromialgia sia compresa tra il 2% e l'8% della popolazione generale.

In una recente revisione sistematica della letteratura che ha analizzato studi di popolazione, l'incidenza di fibromialgia (diagnosticata da un medico) nella popolazione generale è risultata pari a 4.3 nuovi casi per 1000 abitanti/anno. Noti fattori di rischio sono storia di disagio infantile, sesso femminile, età media-avanzata, abitudine tabagica, sovrappeso, astinenza alcolica, presenza di precedenti malattie nell'età adulta [23].

4. STRATEGIE DI PREVENZIONE DELLE MALATTIE REUMATOLOGICHE

L'incremento nell'incidenza e nella prevalenza delle malattie reumatologiche dimostra l'importanza di identificare strategie preventive efficaci che agiscano sui principali fattori di rischio modificabili o comportamentali. Si distinguono tre principali tipi di prevenzione: primaria/primordiale, secondaria e terziaria [24].

Le strategie di prevenzione primordiale e primaria si rivolgono ad individui sani e hanno l'obiettivo di prevenire l'insorgenza della malattia intervenendo su fattori di rischio. La prevenzione primordiale si distingue dalla prevenzione

primaria in quanto mira a prevenire l'emergenza dei fattori di rischio nell'intera popolazione attraverso interventi mirati su popolazioni pediatriche o giovani adulti. Entrambi gli approcci possono contribuire a ridurre simultaneamente l'incidenza di numerose patologie croniche.

L'obiettivo della prevenzione secondaria è ridurre la progressione da una fase latente o asintomatica della malattia allo stadio sintomatico. Esempi di questo tipo di approccio includono programmi di screening per la diagnosi precoce. La prevenzione terziaria, invece, ha lo scopo di ritardare o limitare l'impatto di una malattia conclamata (ridurre la mortalità, la disabilità e le complicanze).

4.1 Prevenzione primaria

La prevenzione primaria nelle malattie reumatologiche ha l'obiettivo di ridurre l'incidenza di queste condizioni attraverso interventi precoci e mirati in popolazioni a rischio (**Tabella 4**), agendo su specifici fattori di rischio modificabili (**Tabella 5**). Le strategie di prevenzione includono programmi di educazione sanitaria, promozione di stili di vita salutari, screening per l'identificazione precoce di fattori predisponenti e vaccinazioni volte a prevenire infezioni riconosciute come possibili fattori scatenanti di alcune malattie reumatologiche.

La maggior parte delle patologie reumatologiche presenta un'eziopatogenesi multifattoriale, derivante dall'interazione tra molteplici fattori di rischio ambientali in individui geneticamente suscettibili. Diversi studi di popolazione condotti in Nord Europa e negli Stati Uniti hanno indagato l'impatto dei fattori di rischio ambientale (fumo di sigaretta, dieta, inquinamento, salute mentale) sul rischio di sviluppare l'artrite reumatoide o il lupus eritematoso sistemico. Tuttavia, per le malattie rare (ad esempio sclerosi sistemica, miositi, vasculiti), l'evidenza rimane limitata, principalmente a causa della bassa prevalenza e delle conseguenti difficoltà metodologiche nello studio di queste condizioni.

È ormai consolidato che, in alcune malattie autoimmuni, lo sviluppo di autoanticorpi può precedere di diversi anni la comparsa di manifestazioni cliniche [25], [26]. Si stima che anticorpi anti-peptidi citrullinati (ACPA) siano rilevabili nello 0.8-2% della popolazione generale [27], mentre gli anticorpi anti-nucleo (ANA) siano presenti in circa il 14% della popolazione statunitense [28]. L'impatto dei fattori genetici sulla presenza di autoanticorpi è relativamente modesto (25% per quanto riguarda gli ANA) [29]. Inoltre, la positività autoanticorpale non implica necessariamente lo sviluppo clinico della malattia, tuttavia un aumento del titolo o l'espansione del repertorio auto-anticorpale sono associati ad un rischio maggiore di evoluzione verso la malattia conclamata. I fattori ambientali, nonché l'interazione tra genotipo e ambiente, svolgono un ruolo determinante nella perdita della tolleranza immunologica [29]. Queste osservazioni supportano l'ipotesi che interventi mirati e tempestivi sui fattori di rischio modificabili potrebbero prevenire la progressione clinica della malattia.

I familiari di I grado dei pazienti con malattie reumatologiche hanno un rischio aumentato di sviluppare a loro volta una malattia autoimmune e pertanto andrebbero inviati ad adottare tutte le misure di prevenzione primaria elencate in questo documento. Un ulteriore gruppo a rischio è rappresentato dai pazienti con psoriasi in quanto si stima che tra il 15-30% di essi svilupperà una artrite psoriasica [30].

È fondamentale adottare un approccio integrato alla prevenzione primaria nelle malattie reumatologiche, coinvolgendo pazienti, operatori sanitari e comunità nel loro insieme. Questo può includere programmi di screening e interventi educativi nelle comunità, nonché l'integrazione della prevenzione primaria in contesti sanitari come le visite mediche regolari e i programmi di gestione delle malattie croniche al fine di eliminare i principali fattori di rischio modificabili che possono influire nello sviluppo delle malattie reumatologiche.

Tabella 4. Soggetti a rischio di sviluppare malattie reumatologiche.

Popolazione a rischio	Malattia	% di sviluppo	Tempo
Familiari di I grado di pazienti con LES ¹⁻³	LES (RR-17-29)	10-20%	5-10 anni
	Altre malattie autoimmuni (RR: 1.4-5.9)		
Soggetti asintomatici con ANA positivi ^{1, 4, 5}	Malattie reumatologiche autoimmuni	10-20%	1-10 anni
Soggetti asintomatici con ACPA positivi ^{6, 7}	Artrite reumatoide	5-20%	1-5 anni
Portatori asintomatici di APL ^{8, 9}	Eventi cardiovascolari, TVP	2-6%	1-4 anni
Pazienti con psoriasi ¹⁰	Artrite psoriasica	15-30%	5-10 anni
Soggetti con fenomeno di Raynaud ¹¹	Sclerosi sistemica	59-70%	5 anni

Tabella 5. Principali fattori di rischio per l'insorgenza di malattie reumatologiche

Fattori di rischio non modificabili	Fattori di rischio modificabili
Genere	Fumo di sigaretta
Età	Dieta
Background genetico	Obesità
Background etnico e socio-culturale	Stile di vita sedentario
	Stress meccanico
	Disbiosi e scarsa igiene orale
	Infezioni

4.1.1. Fumo di sigaretta

Il consumo di tabacco rappresenta una delle principali minacce per la salute pubblica a livello globale. E' ben noto il suo legame con le patologie cardiovascolari (infarto del miocardio ed ictus cerebrale), respiratorie (bronchite cronica ed enfisema polmonare), e oncologiche. Meno conosciuto, ma altrettanto rilevante, è il fatto che il fumo costituisca il più forte fattore di rischio ambientale per lo sviluppo di numerose malattie reumatiche (**Tabella 6**). Numerose evidenze epidemiologiche e meccanicistiche supportano l'associazione causale tra fumo di sigaretta e patologie reumatiche, mentre l'esposizione a fumo passivo è un fattore di rischio riconosciuto per l'artrite reumatoide [31], [32] e la psoriasi [33].

Diversi studi epidemiologici hanno identificato una forte associazione tra il fumo di sigaretta e l'artrite reumatoide, soprattutto per la forma sieropositiva [34], [35]. Il rischio di sviluppare l'artrite reumatoide tra i fumatori è circa il 35% superiore rispetto ai non fumatori, ma si stima che tale rischio sia ancora più elevato nei soggetti di sesso maschile, nei forti fumatori e nei portatori di alleli di rischio per l'artrite reumatoide, soprattutto l'HLA-DRB1 e polimorfismi del gene PTNP22 [36], [37]. Dal punto di vista patogenetico, il fumo causa danno ossidativo e aumenta l'espressione dell'enzima peptidil arginina deaminasi (PAD2) a livello della mucosa bronchiale e alveolare, con conseguente generazione di proteine citrullinate [38] responsabili poi della formazione degli autoanticorpi anti-peptidi citrullinati. Sulla base di questi dati è stata formulata la cosiddetta "ipotesi mucosale" nella patogenesi dell'artrite reumatoide [39].

Il fumo è uno dei fattori di rischio per la psoriasi [40], ma ruolo del fumo nella patogenesi dell'artrite psoriasica è stato per anni controverso a causa del cosiddetto "paradosso del fumatore".

Una metanalisi condotta nel 2004 ha dimostrato che il rischio di lupus eritematoso sistemico è aumentato del 50% nei fumatori attivi rispetto ai non fumatori [41]. Come per l'artrite reumatoide, esiste una forte interazione di tipo additivo tra i fattori di rischio genetici per la malattia e fumo [42]. Il Nurse Health Study (NHS), uno dei maggiori studi epidemiologici prospettici su donne americane, ha identificato una forte associazione tra fumo e lupus eritematoso sistemico con positività degli anticorpi anti-DNA. Inoltre, tale rischio diminuiva dopo almeno cinque anni dall'interruzione del fumo [43].

Il ruolo del fumo nello sviluppo delle miopatie infiammatorie idiopatiche rimane incerto, con un numero di studi ancora molto limitato. Tuttavia è stata osservata una associazione tra fumo di sigaretta e sviluppo di anticorpi anti-Jo1 in individui

portatori dell'HLA-DRB1*03 [44]. Una metanalisi ha dimostrato un aumentato rischio di vasculiti dei grossi vasi (arterite gigantocellulare) tra i fumatori [45], mentre il maggiore studio caso-controllo sulle vasculiti ANCA associate ha evidenziato un rischio significativamente maggiore solo per le forme MPO-positive [46]. Per quanto riguarda la sclerosi sistemica, sebbene non sia stata identificata una correlazione diretta tra fumo e insorgenza della malattia, è noto che il fumo è associato a un aumento della mortalità e delle complicanze cardiovascolari [47]. Gli studi epidemiologici non hanno invece osservato un'associazione significativa tra fumo e malattia di Sjögren, sebbene il numero limitato di studi disponibili e la possibile presenza di fattori confondenti potrebbero avere influenzato questi risultati [48].

Nel 2022 è stato stimato che un quarto della popolazione italiana fosse fumatore, con un incremento del 2% rispetto al 2019 [49]. Parallelamente, il consumo di sigarette elettroniche o prodotti a base di tabacco è in aumento, soprattutto tra gli adolescenti [50]. La riduzione del numero di fumatori attivi e pregressi rappresenta un obiettivo prioritario di sanità pubblica, in quanto potrebbe contribuire in maniera significativa alla diminuzione dell'incidenza e del carico complessivo delle malattie reumatologiche. Si stima infatti che il fumo di sigaretta sia responsabile 14-35% dei casi incidenti di artrite reumatoide, percentuale che può raggiungere il 50% tra gli individui geneticamente predisposti [34], [51], [52]. Il rischio attribuibile al fumo di artrite psoriasica o spondilite anchilosante è pari rispettivamente al 25% e al 7% [53], [54].

Sebbene la cessazione dell'abitudine tabagica riduca in modo significativo il rischio di insorgenza di alcune patologie reumatologiche, in taluni casi persiste un rischio residuo elevato rispetto alla popolazione generale, verosimilmente riconducibile a modificazioni epigenetiche indotte dal fumo. Ad esempio, il rischio di artrite reumatoide è rilevabile fino a 30 anni dopo la cessazione dell'abitudine tabagica [34], [55], [56], mentre il rischio di psoriasi si riduce soltanto dopo un intervallo di 20 anni [33], un ritardo preoccupante considerando che il picco di incidenza della psoriasi è tra i 20 e i 30 anni di età [57]. Nel caso del lupus eritematoso sistemico invece la soglia per una riduzione del rischio sembra essere di almeno cinque anni dopo la cessazione del fumo [43]; tuttavia, l'epidemiologia della malattia sottolinea l'importanza di attuare iniziative preventive precoci.

Nonostante le solide evidenze sul legame tra fumo e malattie reumatologiche, uno studio monocentrico ha rivelato che solo il 10% delle visite includeva un'indicazione per l'astensione dal fumo [58]. Un'indagine internazionale ha mostrato che il 64,5% dei reumatologi forniva consigli per smettere di fumare, ma solo il 25% dei reparti disponeva di un protocollo specifico. Inoltre, i medici fumatori erano meno propensi a fornire indicazioni sull'astensione dal fumo [59].

Per affrontare adeguatamente questa problematica, risulta fondamentale implementare programmi di prevenzione primordiale, in particolare nelle popolazioni ad alto rischio, e garantire il coinvolgimento attivo dei reumatologi in tali iniziative. Alla luce delle evidenze disponibili, è auspicabile che i reumatologi valutino regolarmente l'abitudine tabagica dei pazienti e dei loro familiari di I grado, offrendo a questi ultimi consulenze personalizzate che sottolineino l'elevato rischio di sviluppare malattie autoimmuni associato al fumo. Quando appropriato, dovrebbero anche indirizzare i pazienti

a programmi specializzati per smettere di fumare, oltre a promuovere attivamente politiche anti-fumo a livello locale e nazionale.

4.1.2 Obesità

L'obesità e il sovrappeso rappresentano fattori di rischio per l'insorgenza, nonché fattori prognostici sfavorevoli, per alcune malattie reumatologiche, tra cui artrite reumatoide, artrite psoriasica e lupus eritematoso sistemico [60], [61], [62]. Inoltre, l'obesità è associata ad una ridotta risposta alle terapie e ad una ridotta qualità di vita nei pazienti con malattie reumatologiche [63]. Da un punto di vista fisiopatologico, l'obesità determina uno stato d'infiammazione cronica di bassa grado, mediato dall'aumento della produzione di citochine pro-infiammatorie (TNF-alfa e IL-6) e di adipochine, tra cui la leptina riveste un ruolo centrale. La leptina esercita un effetto pro-infiammatorio, mentre la sua assenza risulta protettiva verso lo sviluppo dell'autoimmunità [64]. In modelli animali di artrite i topi con deficit di leptina sviluppano forme meno severe di malattia rispetto ai topi wild type, caratterizzata da una ridotta risposta proliferativa dei linfociti T e una minore produzione di citochine infiammatorie.

Il numero di soggetti sovrappeso o obesi è in costante aumento, per cui questo fenomeno è stato paragonato ad una vera e propria pandemia [65]. In tale contesto, l'aumento della prevalenza di obesità è stato associato ad incremento dei casi incidenti di artrite reumatoide negli Stati Uniti [66] ed è stato stimato che circa il 15% dei casi incidenti di artrite reumatoide siano attribuibili al sovrappeso e/o obesità [52]. Nella coorte del NHS il sovrappeso e l'obesità sono state associate ad un rischio aumentato rispettivamente del 45% e del 65% di sviluppare l'artrite reumatoide [67]. In uno studio di popolazione danese è stato dimostrato un aumento del 10% del rischio di artrite reumatoide per ogni incremento del 5% del grasso corporeo e un aumento di circa il 50% nei soggetti obesi rispetto a quelli con BMI nel range di normalità [68]. Infine, in una coorte di soggetti sieropositivi ad alto rischio per artrite reumatoide il sovrappeso è associato indipendentemente alla progressione verso l'artrite (HR: 5,6; IC 95%: 1,3–25,0; $p = 0,023$) [69].

Una recente analisi mendeliana randomizzata ha confermato che un aumento di una deviazione standard del BMI è associato ad un incremento del rischio del 30% spondilite anchilosante, del 50% artrite reumatoide e dell'80% di artrite psoriasica [70].

Per quanto riguarda la chirurgia bariatrica, nello Swedish Obese Subjects (SOS) study non è stata evidenziata una ridotta incidenza di artrite reumatoide [71], mentre in uno studio danese i pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica avevano un rischio significativamente minore di psoriasi e artrite psoriasica [72].

Uno studio di coorte condotto nel Regno Unito ha mostrato che, tra i pazienti affetti da psoriasi, il rischio relativo (RR) di sviluppare PsA aumentava con il crescere delle categorie di BMI. Rispetto ai soggetti con BMI $<25 \text{ kg/m}^2$, i RR erano

pari a 1,09 (IC 95%: 0,93–1,28) per un BMI di 25,0–29,9, 1,22 (IC 95%: 1,02–1,47) per un BMI di 30,0–34,9, e 1,48 (IC 95%: 1,20–1,81) per un BMI $\geq 35,0$ [61].

In conclusione, l'eccesso di adiposità svolge un ruolo rilevante nella patogenesi delle malattie reumatologiche. Il mantenimento di un indice di massa corporea nei limiti della norma, ottenuto attraverso un'alimentazione equilibrata e un'attività fisica regolare, potrebbe contribuire significativamente alla riduzione dello stato infiammatorio sistemico e, di conseguenza, all'incidenza e alla gravità delle patologie reumatologiche.

4.1.3 Stress meccanico

Il ruolo dello stress meccanico nell'insorgenza e nella progressione delle artriti croniche e delle spondiloartrite è supportato da osservazioni su modelli animali e studi clinici [73], [74]. Nel modello murino di artrite indotta da anticorpi anti-collagene, lo stress meccanico promuove l'esordio e la cronicizzazione dell'artrite attraverso l'up-regolazione del complemento e la modulazione dell'attività dei linfociti T regolatori (T-reg) [75].

Le entesi, siti di attacco di tendini e legamenti all'osso tramite tessuto fibrocartilagineo, sono la struttura anatomica principalmente coinvolta nelle spondiloartriti, dove si ritiene avvenga una risposta anomala al microtrauma meccanico [54]. Queste strutture anatomiche non solo sopportano elevate forze meccaniche generate dalla contrazione muscolare contro resistenza, ma sono anche soggette a fenomeni di rimodellamento, erosione e ossificazione sia in condizioni fisiologiche che patologiche [53] [50]. In modelli animali è stato dimostrato che la rimozione del carico sul tendine d'Achille previene l'insorgenza di entesite, confermando il legame tra stress meccanico e infiammazione [55]. Anche nell'uomo, lo stress meccanico legato ad alcune attività lavorative è stato associato all'insorgenza di entesite e con la formazione di sindesmofiti [76]. Inoltre, microtraumi ripetuti possono innescare lo sviluppo di artrite psoriasica in soggetti predisposti [77].

L'alterazione della biomeccanica articolare contribuisce anche alla patogenesi dell'artrite reumatoide. In uno studio recente, lo stress-meccanico lavoro correlato costituiva un fattore di rischio per progressione verso l'artrite reumatoide in soggetti a rischio, indipendentemente dalla presenza di anticorpi anti-citrullina [78]. Nello studio caso-controllo, Swedish Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis, il sovraccarico meccanico è stato associato al rischio di sviluppare artrite reumatoide sieropositiva e sieronegativa [79].

4.1.4 Stile di vita sedentario e attività fisica

I benefici di una attività fisica regolare sono stati ampiamente documentati e si estendono a tutte le età e generi, indipendentemente dallo stato di salute. L'effetto protettivo dell'attività fisica si esplica non solo attraverso il controllo del peso corporeo e il mantenimento del trofismo dell'apparato muscoloscheletrico, ma anche tramite riduzione dello

stress ed effetti immunologici. Tra gli effetti anti-infiammatori dell'esercizio fisico vi è la riduzione della produzione di citochine pro-infiammatorie e l'effetto su alcune popolazioni di linfociti T regolatori e natural killer [80], e una aumentata produzione di immunoglobuline IgA a livello mucosale [81]. In aggiunta, il rilascio di endorfine legate all'esercizio fisico ha effetti positivi sulla salute mentale, contribuendo alla riduzione dei livelli di stress cronico, che è a sua volta un fattore di rischio delle malattie reumatologiche [82]. Al contrario, nell'ambito delle patologie reumatologiche, l'inattività fisica e la sedentarietà si associano ad obesità, comorbidità, minore capacità funzionale, ad una maggiore percezione del dolore e ad una elevata attività di malattia [83].

Diversi studi suggeriscono un ruolo protettivo dell'attività fisica verso lo sviluppo di artrite reumatoide [84], [85], [86], [87], e del lupus eritematoso sistemico [88], mentre l'evidenza è molto limitata per la sclerosi sistemica [89]. Inoltre, in uno studio di popolazione norvegese è stato dimostrato che elevati livelli di attività fisica si associano ad una riduzione il rischio di artrite psoriasica nei soggetti sovrappeso [90], tuttavia non ci sono studi che dimostrino una riduzione del rischio in soggetti a rischio (per esempio soggetti con psoriasi).

4.1.5 Infezioni

Le infezioni possono contribuire a innescare l'autoimmunità tramite numerosi meccanismi. Uno dei più importanti è il mimetismo molecolare, tramite il quale i germi con cui entriamo in contatto presentano al sistema immunitario antigeni con struttura simile a proteine endogene, verso le quali pertanto verrà sviluppata l'immunità [91].

In molti casi, si ritiene che il trigger infettivo sia solo uno dei fattori che contribuiscono allo sviluppo della malattia autoimmune. Uno degli agenti infettivi più comunemente associati allo sviluppo di malattie autoimmuni, sia sistemiche come artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico e sindrome di Sjogren [92], [93], [94], sia organo-specifiche come la sclerosi multipla [95] è il virus di Epstein-Barr (EBV). Si tratta di un virus ubiquitariamente diffuso: si stima che il 90% della popolazione mondiale contragga l'infezione entro l'età adulta [96]. Al momento però non esistono indicazioni o strategie volte a prevenire o eradicare l'infezione da EBV.

Anche la pandemia da COVID19 ha fornito importanti elementi di riflessione circa il nesso tra infezione e autoimmunità. Numerosi studi hanno mostrato che l'infezione da SARS-CoV2 può essere stato il fattore scatenante per l'insorgenza di malattie autoimmuni, in particolare vasculiti ed artriti [97], [98].

Numerosi casi di vasculite crioglobulinemica e poliarterite nodosa sono secondari a infezione da epatite virale da HBV e HCV [99], [100]. È stato dimostrato che, grazie all'avvento della vaccinazione per HBV, l'incidenza di tali malattie HBV-correlate (in particolare della poliarterite nodosa) si è ridotta drasticamente negli anni [101], parallelamente all'incidenza dell'infezione [102].

Prevenire le infezioni rispettando la programmazione vaccinale per la popolazione generale è quindi importante anche a scopo di prevenire le malattie reumatologiche autoimmuni.

4.1.6 Scarsa igiene orale

I batteri che possono colonizzare la mucosa orale e le gengive possono favorire la produzione di autoanticorpi. I dati più solidi a disposizione riguardano l'artrite reumatoide: il *porphyromonas gingivalis*, un germe implicato nello sviluppo di parodontopatia, esprime infatti l'enzima peptidil-arginina deaminasi (PAD), responsabile della citrullinazione proteica, meccanismo fondamentale alla base della formazione degli anticorpi anti-peptidi citrullinati (ACPA), specifici dell'artrite reumatoide [103]. I dati presenti in letteratura confermano che i pazienti affetti da artrite reumatoide soffrono maggiormente di parodontopatia rispetto ai non affetti [104], ma non è chiaro se la scarsa igiene orale possa aumentare il rischio di sviluppare artrite reumatoide, indipendentemente dal fumo di sigaretta [105]. È stato inoltre ipotizzato che una scarsa igiene orale potrebbe aumentare il rischio di sviluppare altre malattie autoimmuni, ad esempio il lupus eritematoso sistemico e la sindrome di Sjogren [106].

4.1.7 Dieta ricca di grassi animali e cibi pro- infiammatori

I micro- e macronutrienti introdotti con la dieta hanno un impatto sulla salute sia diretto, attraverso l'assorbimento sistemico, sia indiretto, mediato dal loro effetto sul microbiota intestinale [107] e dalla modulazione dell'espressione genica attraverso meccanismi epigenetici [108]. Nonostante le numerose evidenze sperimentali e precliniche, l'idea di una "dieta di precisione" in grado di prevenire o modulare efficacemente i processi infiammatori rimane ancora un obiettivo da raggiungere.

Studi preclinici su modelli animali hanno dimostrato come alcune sostanze anti-ossidanti [109], abbiano un effetto anti-infiammatorio; tra questi si segnalano i carotenoidi [110], i flavonoidi [111], il tocoferolo, l'acido ascorbico, selenio [112] e i retinoidi, incluso l'acido retinoico, e la criptoxantina [113]. Tuttavia, i risultati in merito agli effetti dei micronutrienti sopra indicati sulle patologie reumatologiche non sono concordi, in particolare se si esaminano popolazioni differenti [114], [115], [116], [117]. La maggior parte degli studi epidemiologici sulla dieta e l'incidenza di malattie reumatologiche autoimmuni si concentra sull'artrite reumatoide e il lupus eritematoso sistemico.

La dieta mediterranea si associa ad una ridotta incidenza di patologie cardiovascolari, come dimostrato dal trial PREDIMED, e alla riduzione di alcuni biomarcatori sierici proinfiammatori [118]. Tuttavia, l'aderenza alla dieta mediterranea non è risultata protettiva verso lo sviluppo di artrite reumatoide nel NHS, ad eccezione di un consumo moderato di alcolici [119]. Uno studio caso-controllo svedese (EIRA study) ha invece dimostrato una riduzione significativa del rischio di artrite reumatoide sieropositiva negli uomini con elevata aderenza alla dieta mediterranea [120].

Un altro grande studio prospettico su donne francesi non ha dimostrato una riduzione del rischio di artrite reumatoide significativo tra le donne aderenti alla dieta mediterranea, tuttavia, tra le donne fumatrici (attuali o pregresse) con buona aderenza alla dieta mediterranea è stata osservata una riduzione significativa del rischio ((HR 0.91 [95% CI 0.84-0.99] per ogni aumento dello score di 1 punto; P = 0.03) [121]. Nella stessa coorte, un consumo moderato di pesce è stato associato ad un rischio ridotto di artrite reumatoide, soprattutto tra i fumatori [122]. Tra gli altri nutrienti esaminati, un consumo moderato di alcolici [123], un basso consumo di bevande zuccherate e gassate, un ridotto consumo di latticini [124] e di carni rosse sono associate ad un ridotto rischio di sviluppare artrite reumatoide e lupus eritematoso sistemico [125]. Una dieta ricca di antiossidanti (vitamina A, vitamina C, vitamina E, zinco, selenio e carotenoidi) è stata associata ad una riduzione del rischio di artrite reumatoide di circa il 30% nel National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) [126]. Una maggiore qualità della dieta, valutata attraverso lo strumento Alternative Healthy Eating Index 2010, è stata associata ad una riduzione significativa del rischio di artrite reumatoide, soprattutto sieropositiva, in donne con età inferiore ai 55 anni [127].

L'evidenza sulla relazione tra dieta e lupus eritematoso sistemico è più ristretta, infatti, non sono state riscontrate associazioni tra un pattern dietetico specifico e l'incidenza della malattia, sebbene nella coorte del NHS sia stata osservata una riduzione del rischio in donne con un maggiore consumo di legumi e frutta secca (HR 0.59 [95% CI 0.40-0.87]) [128] e un aumento del rischio del 50% in donne con elevato consumo di alimenti ultraprocessati e bevande zuccherate o dolcificate artificialmente [129].

4.1.8 Carenza di vitamina D

La vitamina D e gli acidi grassi omega3 hanno un noto effetto diretto, immunoregolatorio, sulle cellule del sistema immunitario [130], [131]. L'impatto dell'assunzione di colecalciferolo nella prevenzione delle malattie autoimmuni è stato confermato da un trial randomizzato controllato statunitense (VITAL trial) su una popolazione non selezionata per carenza di vitamina D, che ha dimostrato una riduzione del 22% dell'incidenza di malattie autoimmuni [132]. Nello stesso studio gli acidi grassi omega 3 non hanno dimostrato un effetto statisticamente significativo in mono somministrazione, ma hanno esercitato un effetto sinergico nel gruppo trattato con la supplementazione di vitamina D [133]. Una successiva estensione osservazionale non interventistica dello studio della durata di due anni (portando il follow-up complessivo a sette anni) ha mostrato un'attenuazione dell'effetto protettivo precedentemente osservato, che non ha più raggiunto la significatività statistica (HR 0,85; IC 95%: 0,70–1,04) [134]. Tale attenuazione suggerisce che una supplementazione continuativa e a lungo termine potrebbe essere necessaria per mantenere i benefici immunologici. Nell'analisi dell'intero periodo di follow-up, la supplementazione con vitamina D è risultata associata a una riduzione

statisticamente significativa del rischio di sviluppare psoriasi (HR 0,61; IC 95%: 0,38–0,98), mentre l'effetto protettivo nei confronti di altre malattie autoimmuni non ha raggiunto la significatività statistica [134].

4.1.9 Raggi UV

I raggi ultravioletti (UV) sono classificati come cancerogeno di Gruppo 1 dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC). Oltre alla generazione di radicali liberi e al danno al DNA, l'esposizione ai raggi UV provoca effetti immunologici complessi a livello della cute [135].

L'esposizione a raggi UV è associata allo sviluppo delle manifestazioni cutanee del lupus eritematoso sistemico e rappresenta uno dei fattori ambientali più studiati nella patogenesi della malattia. Tuttavia, il ruolo eziopatogenetico dei raggi UV è complesso da studiare a livello di popolazione a causa di fattori confondenti, come la stagionalità, la localizzazione geografica, l'uso di protezioni solari, e l'effetto potenzialmente protettivo della vitamina D [100].

Uno studio caso-controllo svedese ha riscontrato un rischio raddoppiato di lupus eritematoso sistemico in soggetti con storia di scottature solari [136]; tuttavia, tale associazione potrebbe essere viziata dalla presenza di fotosensibilità già prima della diagnosi. Al contrario, in uno studio prospettico di coorte condotto su donne americane, l'incidenza di lupus eritematoso sistemico non era significativamente maggiore nelle donne con maggiore esposizione ai raggi UV, sebbene sia stato rilevato una maggiore frequenza di manifestazioni cutanee all'esordio della malattia [137]. Uno studio recente ha evidenziato il ruolo cruciale dell'interazione gene-ambiente, dimostrando un'incidenza più elevata di lupus eritematoso sistemico in soggetti geneticamente predisposti esposti a elevati livelli di insolazione solare, con una soglia di rischio inferiore nei gruppi a rischio genetico elevato [138].

Studi sulla dermatomiosite hanno mostrato variazioni geografiche nella prevalenza della malattia, probabilmente attribuibili a differenze nell'esposizione ai raggi UV [139]. Dati da un ampio registro nazionale statunitense indicano che una storia di eritema solare e un'esposizione solare moderata o elevata, sia occupazionale che ricreativa, sono associati allo sviluppo della malattia [140].

È preoccupante notare che circa un terzo dei pazienti con lupus eritematoso sistemico non è consapevole dell'importanza delle misure di fotoprotezione [141]. Pertanto, nella pratica clinica, i reumatologi dovrebbero informare i pazienti dei rischi legati all'esposizione ai raggi UV e sottolineare l'importanza della fotoprotezione, in conformità con le linee guida dell'OMS [105]. Infine, per migliorare l'efficacia della fotoprotezione nella prevenzione primaria, è fondamentale identificare i soggetti maggiormente a rischio attraverso strumenti di screening personalizzati includendo indagini sierologiche e genetiche.

4.2 Prevenzione secondaria

Sebbene uno stile di vita sano e la riduzione dei fattori di rischio possano in parte ridurne l'insorgenza, purtroppo non c'è modo di prevenire la predisposizione allo sviluppo delle malattie reumatiche legato a fattori genetici. D'altra parte, per arrestare il decorso ed evitare l'aggravamento delle malattie, risulta cruciale la diagnosi precoce e la tempestiva presa in carico da parte dello specialista reumatologo, nonché il ricorso alle terapie.

Non essendo disponibili allo stato attuale programmi di screening, la prevenzione secondaria delle malattie reumatologiche si basa inevitabilmente sulla sensibilizzazione della popolazione sui primi campanelli d'allarme che devono far pensare all'esordio di queste malattie e suggerire il ricorso tempestivo ad una visita specialistica reumatologica e ad esami diagnostici, quali ad esempio esami ematochimici, in particolare il dosaggio degli indici bioumorali di infiammazione e degli autoanticorpi, e di imaging tra cui ha assunto grande importanza l'ecografia muscoloscheletrica come esame di primo livello. In questo contesto, oltre alla sensibilizzazione della popolazione, a partire dalle fasce d'età più giovani, è fondamentale il ruolo del medico di medicina generale, spesso primo punto di contatto per i cittadini che manifestano sintomi di patologie reumatologiche. Purtroppo, questi sintomi sono ancora frequentemente sottovalutati, portando molti pazienti a ricorrere a trattamenti improvvisati o non professionali (fai-da-te).

La prevenzione secondaria in reumatologia si riferisce all'insieme di interventi mirati a ridurre il rischio di progressione di una determinata malattia, dopo la diagnosi. A differenza della prevenzione primaria, che ha l'obiettivo di prevenire l'insorgenza della malattia stessa, la prevenzione secondaria mira a limitare la possibile comparsa di danno causato dalla malattia stessa, al fine di mantenere la funzionalità articolare e d'organo e di prevenire la disabilità a lungo termine. Il processo di prevenzione secondaria inizia con la diagnosi precoce e prosegue con la gestione terapeutica ottimale.

L'utilizzo precoce di farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (DMARDs), o di biologici e farmaci sintetici mirati, rappresenta il cardine della prevenzione secondaria delle malattie articolari infiammatorie [142]. Questi trattamenti, infatti, possono ridurre l'infiammazione articolare (attività di malattia) e rallentare o arrestare la progressione del danno strutturale. Uno degli aspetti più importanti è il monitoraggio dei pazienti per identificare tempestivamente eventuali riacutizzazioni e modificare il trattamento in base all'andamento della malattia. In questo contesto, l'utilizzo di tecniche di imaging come l'ecografia muscolo-scheletrica, la radiografia, la risonanza magnetica o in casi selezionati la tomografia computerizzata (TC), ha un ruolo fondamentale per monitorare l'evoluzione del danno articolare nel tempo [105].

Nelle malattie infiammatorie croniche quali l'artrite reumatoide, le spondiloartriti o il lupus eritematoso sistemico, il controllo dell'infiammazione è fondamentale non solo per prevenire il danno permanente, ma anche per limitare la comparsa di complicanze, come le malattie cardiovascolari, l'osteoporosi, quest'ultima favorita non solo dalla malattia di base ma anche dall'utilizzo dei glucocorticoidi.

L'educazione del paziente gioca un ruolo chiave nella prevenzione secondaria, poiché favorisce l'aderenza al trattamento e la gestione attiva della malattia. Informare i pazienti sulla necessità di eseguire un regolare monitoraggio clinico,

sull'importanza di adottare stili di vita sani, quali praticare un adeguato esercizio fisico, evitare sovraccarichi articolari e assumere una dieta corretta ed equilibrata, permette di migliorare gli “outcome” clinici a lungo termine. In sintesi, la prevenzione secondaria in reumatologia è un approccio integrato che comprende diagnosi precoce, terapia ottimale, monitoraggio continuo e gestione delle comorbidità per migliorare la prognosi e la qualità della vita dei pazienti.

4.2.1 La diagnosi precoce

La diagnosi precoce rappresenta un aspetto cruciale per il miglioramento degli esiti clinici e della qualità della vita dei pazienti. Le malattie reumatologiche sono condizioni morbose croniche che, se non diagnosticate tempestivamente, possono portare a danno d'organo irreversibile, disabilità e un notevole impatto sulla vita quotidiana dei pazienti. Uno dei fattori determinanti nel successo della terapia è proprio l'intervento precoce. Nelle artriti croniche, la diagnosi precoce e l'inizio tempestivo della terapia permettono di rallentare o arrestare le progressioni del danno articolare [143], [144], [145].

La diagnosi precoce, inoltre, consente di personalizzare il trattamento, riducendo la necessità di interventi più invasivi nel corso della malattia e migliorare la prognosi a medio e lungo termine. La possibilità di avvalersi di tecnologie come l'ecografia muscolo-scheletrica, insieme a test di laboratorio, o l'analisi istologica del tessuto quando necessario, ha notevolmente migliorato la capacità di diagnosticare queste malattie nelle loro fasi iniziali [107], [108].

Un ulteriore vantaggio della diagnosi precoce è la riduzione dei costi globali delle malattie reumatologiche. Interventi tempestivi e mirati riducono i costi associati a disabilità e comorbidità. Non meno rilevante è l'impatto psicologico sui pazienti: la consapevolezza di ricevere una diagnosi tempestiva e un trattamento efficace contribuisce a migliorare il benessere emotivo, riducendo lo stress associato alla malattia cronica.

4.2.2 Il principio del “treat-to-target” (T2T)

Nel metodo tradizionale e ormai desueto di trattare le malattie reumatologiche, i reumatologi regolavano la somministrazione e la dose dei farmaci sulla base del loro giudizio clinico. Il principio del “treat-to-target” (T2T) è stato applicato con successo in molte malattie, inizialmente in quelle cardiovascolari e nel diabete, che avevano a disposizione “outcome” misurabili con precisione, quali alcuni biomarcatori specifici o la pressione arteriosa. Più recentemente il Treat To Target ha trovato un crescente ed efficace utilizzo anche in reumatologia. L'identificazione di un “outcome” terapeutico appropriato e la definizione della metodologia per il perseguimento sistematico dell'obiettivo ha portato a un miglioramento significativo dell'approccio terapeutico ai pazienti affetti da malattie reumatologiche. La strategia Treat To Target si pone come obiettivo la remissione - definita come assenza di segni e sintomi della malattia (assenza di attività di malattia) - o quando non è possibile, la bassa attività di malattia [146], misurata attraverso strumenti validati malattia-specifici.

L'artrite reumatoide (AR) è la prima malattia reumatologica in cui è stata applicata con successo questa strategia che prevede un monitoraggio regolare da parte del reumatologo, inizialmente ogni 1-3 mesi, attraverso la misurazione di una serie di parametri clinici e biochimici standardizzati che permettono di valutare l'attività della malattia in maniera quantitativa. Qualora l'obiettivo non venga raggiunto, vengono apportate modifiche mirate alla terapia fino a quando non si raggiunge un adeguato controllo dell'attività della patologia [109].

La strategia Treat To Target è stata successivamente estesa al trattamento delle spondiloartriti e dell'artrite psoriasica, e proposta nel lupus eritematoso sistemico [111], [112], [113]. Nel lupus eritematoso sistemico, una malattia autoimmune complessa con coinvolgimento multiorgano, lo scopo del trattamento è migliorare la prognosi a lungo termine, prevenire il danno d'organo e garantire una qualità di vita dei pazienti attraverso un controllo ottimale dell'attività di malattia [111]. Nel trattamento della nefrite lupica, il target terapeutico è la risposta renale completa o parziale, ovvero la riduzione della proteinuria secondo i criteri dell'EULAR/European League Against Rheumatism/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) [147].

4.2.3 Intervento precoce su pazienti a rischio di sviluppare artrite reumatoide e lupus eritematoso sistemico

Negli ultimi anni, l'idea che un intervento precoce su pazienti con artralgie infiammatorie e positività per anticorpi anti-peptidi citrullinati (anti-CCP) e quindi a rischio di sviluppare artrite reumatoide, ha portato allo sviluppo di tre studi clinici che hanno indagato l'efficacia di un intervento terapeutico nella fase preclinica di malattia.

Lo studio APIPPRA è un trial randomizzato che ha coinvolto 206 individui ad alto rischio di sviluppare artrite reumatoide (positivi agli anticorpi anti-CCP e/o al fattore reumatoide e artralgie infiammatorie). I partecipanti sono stati trattati con abatacept, anticorpo monoclonale CTLA4 Ig, o placebo per 12 mesi. Durante il trattamento, abatacept ha dimostrato una maggiore efficacia rispetto al placebo nel migliorare i punteggi di dolore, capacità funzionale e qualità della vita, e nel migliorare i punteggi di sinovite subclinica dimostrata tramite ecografia articolare. Tali effetti, tuttavia, non si sono mantenuti a 24 mesi [148]. Lo studio PRAIRI ha arruolato 81 soggetti ad alto rischio di sviluppare artrite reumatoide, trattati con una singola dose di rituximab (anticorpo monoclonale anti-CD20) o placebo. L'obiettivo primario dello studio era il tempo di insorgenza di una artrite reumatoide clinicamente manifesta. I risultati hanno dimostrato che la terapia con Rituximab ha ritardato significativamente l'insorgenza dell'artrite reumatoide in una percentuale significativa di soggetti senza però prevenire completamente lo sviluppo della malattia [149]. Infine, lo studio StopRA ha fallito nel dimostrare che la terapia con idrossiclorochina possa prevenire lo sviluppo di artrite reumatoide in soggetti a rischio [150].

Nel Lupus Erimatoso Sistemico, un trial clinico randomizzato controllato che ha incluso pazienti con malattia all'esordio senza coinvolgimento d'organo maggiore ed elevato titolo di anticorpi anti-DNA nativo, ha dimostrato una incidenza significativamente minore di nefrite lupica nei pazienti trattati precocemente con micofenolato mofetile rispetto

al gruppo di controllo [151]. Inoltre, è attualmente in corso un trial clinico volto a valutare l'efficacia dell'idrossiclorochina nel prevenire la progressione della malattia in soggetti positivi agli anticorpi antinucleo che presentano manifestazioni cliniche non ancora sufficienti a soddisfare i criteri classificativi della malattia [152].

4.2.4 Principali strategie terapeutiche applicate in reumatologia

L'EULAR (European League Against Rheumatism) ha pubblicato ed aggiornato regolarmente le raccomandazioni per il trattamento delle malattie reumatologiche al fine di mostrare e divulgare le evidenze scientifiche sulle strategie terapeutiche e ottimizzare la gestione delle malattie reumatologiche complesse [153], [154], [155].

L'approccio farmacologico è centrale soprattutto nelle malattie reumatologiche del primo e secondo gruppo della classificazione riportata all'inizio di questo documento. I farmaci con azione specifica sulla modulazione del processo immunoflogistico che caratterizza numerose malattie reumatologiche sono chiamati DMARDs (farmaci antireumatici modificanti la malattia) e si dividono in convenzionali sintetici (csDMARDs), biologici (bDMARDs) e piccole molecole (tsDMARDs). L'impiego di tali farmaci varia in base alla malattia reumatologica e alle manifestazioni cliniche che richiedono la terapia. Negli ultimi anni, grazie agli sforzi della ricerca, si è assistito ad un importante ampliamento dell'armamentario terapeutico utilizzato nelle malattie reumatologiche, tendendo sempre di più ad una personalizzazione della terapia in base alle caratteristiche specifiche e alle comorbidità del singolo paziente. Grazie all'introduzione di questi nuovi farmaci, i glucocorticoidi, storicamente impiegati cronicamente e talvolta a dosaggi elevati, possono essere utilizzati in fase iniziale e nelle fasi di riacutizzazione delle malattie reumatologiche e loro dose deve essere ridotta il più rapidamente possibile fino alla sospensione, ove possibile, per minimizzare gli eventi avversi a medio e lungo termine.

4.2.5 Utilizzo della telemedicina per la più moderna gestione dei pazienti affetti da malattie reumatologiche

La telemedicina sta emergendo come una risorsa fondamentale nella gestione delle malattie reumatologiche, consentendo una gestione clinica più efficiente e personalizzata, soprattutto in contesti di accesso limitato alle cure. L'impiego della telemedicina in reumatologia è stato accelerato dalla pandemia di COVID-19, che ha reso evidente la necessità di mantenere un monitoraggio nei tempi appropriati, pur limitando i contatti in presenza e mantenendo le raccomandazioni di sicurezza.

Alcuni vantaggi della telemedicina sono rappresentati dalla possibilità di mantenere il monitoraggio regolare dei pazienti anche in condizioni di impossibilità di raggiungere il centro di riferimento e di favorire l'aderenza del paziente alle terapie. Grazie a consultazioni virtuali e strumenti di monitoraggio digitale, i pazienti possono inviare aggiornamenti periodici sui sintomi, condividere i risultati degli esami ematochimici o strumentali eseguiti e ricevere un aggiustamento terapeutico in tempo reale.

Nonostante i numerosi vantaggi, esistono alcune limitazioni all'implementazione della telemedicina. In primo luogo, non tutti i pazienti hanno accesso alle tecnologie necessarie o sono in grado di utilizzarle correttamente. Questo può creare disparità di accesso alle cure, specialmente tra i pazienti più anziani o in contesti socio-economici svantaggiati. Questo limite può essere superato dall'alleanza con la figura del "caregiver". Inoltre, alcuni esami clinici, come l'esame obiettivo articolare e globale, rimangono difficilmente sostituibili nelle consultazioni virtuali, limitando l'accuratezza diagnostica in alcune situazioni. Combinare le visite in presenza con il monitoraggio remoto potrebbe rappresentare la soluzione più efficace [156], [157], [158], [159].

4.3 Prevenzione terziaria

La prevenzione terziaria comprende interventi volti a gestire e migliorare la qualità della vita ed a contenere gli esiti ed il progressivo danno causato dalle malattie reumatologiche. Questa fase si concentra sulla prevenzione delle ulteriori disabilità e complicanze associate alla malattia. Le strategie possono includere trattamenti farmacologici avanzati, riabilitazione, gestione del dolore e supporto continuo per aiutare i pazienti a mantenere le abilità funzionali e l'indipendenza nonostante le limitazioni imposte dalla loro condizione. Tale supporto viene generalmente fornito da specialisti come reumatologi, fisioterapisti, terapisti occupazionali e altri professionisti sanitari per ottimizzare il benessere generale del paziente.

La prevenzione terziaria spesso comprende interventi incentrati sull'autogestione della terapia, compresa la terapia del dolore, e sull'attività fisica. Si tratta di interventi attivi dove il paziente partecipa attivamente ad una serie di attività che contribuiscono a ridurre l'impatto fisico ed emotivo della loro malattia.

Nel 2022 l'EULAR ha pubblicato delle raccomandazioni riguardanti i comportamenti da adottare per prevenire la progressione delle malattie muscoloscheletriche [160]. Tra i principi generali, ancora una volta, viene sottolineata l'importanza dell'attività fisica, le diete, il controllo del peso corporeo, e l'effetto negativo dell'assunzione di alcool e del fumo di sigaretta. Tali comportamenti rivestono, pertanto, un ruolo centrale non solo nella prevenzione primaria e secondaria delle malattie reumatologiche, ma anche nella prevenzione delle complicanze di queste malattie (prevenzione terziaria).

4.3.1 Aderenza terapeutica

La prevenzione terziaria integra e si affianca alla condotta terapeutica generale. Un aspetto assolutamente cruciale riguarda l'aderenza al trattamento. Molti dati suggeriscono che in particolari condizioni, come nell'individuo anziano o nel politrattato, l'aderenza alle indicazioni terapeutiche (compliance e persistenza) siano assolutamente insufficienti a garantirne l'efficacia. Il reumatologo deve avere la capacità di relazionarsi con il paziente in modo che questo possa

comprendere correttamente i vantaggi della terapia ed i rischi associati alla sua sospensione o ad una sua non corretta assunzione per la cura della malattia. Per esempio, è noto che la percentuale di pazienti aderenti al trattamento con i farmaci per l'osteoporosi sia molto bassa, pari a circa al 50% a poco più di un anno, assolutamente insufficiente a garantire una efficacia anti-fratturativa adeguata.

4.3.2 Attività fisica

Come già riportato, l'insieme delle evidenze a sostegno degli effetti favorevoli dell'attività fisica è ampio [161]. Oltre ai benefici sulla forma cardiorespiratoria e sulla forza muscolare, l'attività fisica riduce il rischio di sviluppo di malattie cardiovascolari, diabete di tipo 2, obesità, numerosi tipi di cancro, osteoporosi, demenza e depressione. Nella artrite reumatoide l'esercizio fisico favorisce la riduzione delle citochine pro-infiammatorie e contrasta la sarcopenia, aumentando la percentuale di massa corporea magra [162]. Medici e professionisti sanitari del settore devono incentivare l'attività fisica dei soggetti affetti da malattie reumatologiche e proporre programmi di esercizio che tengano conto delle preferenze, capacità e risorse del paziente. Il regolare esercizio fisico rende più efficiente la capacità funzionale e migliora anche il controllo del dolore. Le raccomandazioni dell'organizzazione mondiale della sanità (OMS) suggeriscono che sia gli esercizi aerobici che quelli di rafforzamento muscolare sono utili ed efficaci. Naturalmente l'esercizio fisico va diversificato a seconda della natura e della fase di malattia e deve essere associato alla terapia farmacologica per la malattia di base [163]. L'esercizio controllato da un istruttore che fornisce tutoraggio e supporto può essere più efficace dell'esercizio individuale, ma questo non dovrebbe scoraggiare gli individui dall'eseguire esercizi a casa. Il movimento articolare anche ripetuto, se correttamente eseguito, non danneggia ma stabilizza l'articolazione, prevenendo la progressione del danno e ritardando l'eventuale insorgenza della disabilità. Nonostante l'evidenza della efficacia della attività fisica nella promozione della salute, l'aderenza a questa raccomandazione è ancora bassa. L'adesione ai programmi di esercizio fisico varia in rapporto al livello di istruzione, ed è inficiata dalla ridotta percezione dei benefici del ruolo preventivo e curativo.

4.3.3 Accumulo di danno

La prevenzione terziaria è importante per prevenire ulteriori complicanze nelle persone affette da malattie reumatologiche con una quota di danno già presente.

Ad esempio, i pazienti con sclerosi sistemica possono essere a rischio di sviluppare ischemia tissutale soprattutto nelle regioni distali: in chi ha già manifestato dei segni di sofferenza ischemica, occorre prevenire ulteriori complicanze attraverso un attento follow-up. Le ulcere digitali costituiscono la principale manifestazione della vasculopatia e sono una delle principali cause di disabilità e di riduzione della qualità della vita nei pazienti con sclerosi sistemica. Analoghi della

prostaciclina, antagonisti dell'endotelina e inibitori della fosfodiesterasi 5 hanno mostrato risultati promettenti sia come trattamento singolo che in combinazione, per il trattamento e la prevenzione di nuove ulcere [164].

I pazienti con danno renale secondario ad alcune malattie reumatologiche, come ad esempio il lupus eritematoso sistemico o le vasculiti dei piccoli vasi, devono essere presi in carico in maniera multidisciplinare anche dallo specialista nefrologo, al fine di attuare interventi necessari alla preservazione della funzionalità renale e migliorare il più possibile la qualità della vita di questi pazienti.

Nell'artrosi, la prevenzione terziaria mira a rallentare il danno strutturale e funzionale, per rimandare l'indicazione chirurgica ma soprattutto la limitazione funzionale ed il dolore cronico. A tal fine, ancora una volta, risulta fondamentale lo stile di vita con adeguata attività fisica e controllo del peso corporeo. In alcuni casi, l'uso di un tutore o altre ortesi possono migliorare gli aspetti di biomeccanica e dare senso di stabilità all'articolazione, riducendo il dolore ed il rischio di cadute. Nella rizoartrosi è consigliato l'utilizzo di uno specifico tutore per stabilizzare l'articolazione trapezio metacarpale, insieme a specifici consigli nell'uso della mano. L'utilizzo di tutori e accorgimenti nella mobilizzazione della mano può essere consigliato anche ai pazienti affetti da artrite reumatoide che presentano disabilità legata alle tipiche deformazioni articolari.

4.3.4 Complicanze infettive

Molte malattie sistemiche infiammatorie di interesse reumatologico possono coinvolgere in maniera acuta o cronica l'apparato respiratorio e cardiocircolatorio. Per prevenire la progressione di danno occorre limitare il rischio di nuove complicanze in queste sedi. Spesso il pericolo maggiore, in rapporto anche alla fragilità del soggetto trattato con farmaci immunosoppressori, riguarda il rischio infettivo. I vaccini sono risultati efficaci nel prevenire l'infezione e le sue complicanze anche in questa categoria di pazienti. Come viene definito nelle recenti linee guida pubblicate dall'Istituto Superiore di Sanità [165], la vaccinazione rappresenta una strategia importante per ridurre morbosità e mortalità dei pazienti affetti da malattie reumatologiche. In questi pazienti occorre proporre e ottimizzare la risposta ai vaccini per ridurre la probabilità e la gravità dell'infezione e quindi della progressione di danno.

4.3.4 Gestione del dolore cronico

Fino al 60-90% dei soggetti sani vanno incontro ad un episodio di lombalgia durante la loro vita (low back pain). È una condizione che si manifesta spesso nell'individuo adulto in età lavorativa. Nella maggior parte dei casi c'è una restitutio ad integrum e il ritorno alle proprie attività avviene nel 90% dei casi entro 2 mesi dall'episodio. Tuttavia i numeri in assoluto sono molto alti e la recidiva del dolore può condurre a cronicità. Prevenire nuovi episodi è un approccio corretto e riconosciuto per limitare il rischio di disabilità e di riduzione della produttività lavorativa. Per questo obiettivo occorre

considerare diversi aspetti da quelli ergonomici legati all'ambiente di lavoro (postura, carico meccanico, ripetitività del movimento o sedentarietà) a quelli psicosociali e individuali come età, costituzione corporea o altro. L'evidenza scientifica dimostra come il miglioramento della forma fisica attraverso l'attività motoria riduce il rischio di lombalgia. Incoraggiare un ritorno non tardivo alla normale attività e fornire supporto sul posto di lavoro ha dimostrato di essere vantaggioso in termini di costi [166].

Nella malattia cronica il dolore persistente può generare ansia e depressione che, a loro volta, possono indurre isolamento sociale lavorativo e peggioramento delle condizioni generali e muscoloscheletriche. La gestione del dolore cronico può essere inserita in un programma di prevenzione terziaria. Il livello di dolore e sofferenza generale risente dello stato cognitivo ed emozionale. I fattori psicologici possono sensibilizzare il muscolo ad uno stato tensivo protratto che amplifica lo stimolo nocicettivo e contribuisce al mantenimento del ciclo tensione-dolore tipico della sindrome fibromialgica. Gli interventi psicologici attualmente utilizzabili sono concepiti come trattamento complementare a quello medico ed utilizzano strumenti come la "mindfulness" - la comprensione e accettazione della propria condizione attraverso la conoscenza dei processi mentali -, le strategie di "coping" - che contrastano i pensieri catastrofici relativi alla sofferenza emotiva facendo ricorso a piani di fronteggiamento basati sull'autocontrollo o sull'evitamento - e la terapia cognitivo-comportamentale (CBT) - che ha come target le risposte disfunzionali comportamentali e cognitive al dolore e le interazioni sociali e ambientali che possono modificare la reazione al dolore [167].

4.3.5 Prevenzione delle fratture da fragilità

Altro aspetto importante riguarda la prevenzione delle complicanze nel soggetto con osteoporosi manifesta. La frattura del femore è, tra le fratture da fragilità, quella con il tasso più elevato di mortalità e disabilità, e rappresenta una delle condizioni che più pesano sui costi del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) nei soggetti di età superiore ai 70 anni [168]. Interventi sulla popolazione generale finalizzati a modificare i fattori di rischio (es., carenza di vitamina D, ridotta attività fisica, cattive abitudini di vita) e interventi specifici nei soggetti a maggior rischio (es., terapie farmacologiche, riabilitazione mirata) hanno dimostrato di essere in grado di ridurre l'incidenza delle cadute e delle fratture, eventi clinici associati alla Sindrome della Dismobilità [169]. I dati derivanti dagli studi nazionali ed internazionali hanno ampiamente confermato tuttavia l'esistenza di una inappropriatezza nel management del paziente dopo frattura da fragilità [170]. In Italia si stima che circa il 30% degli uomini e il 59% delle donne ad elevato rischio di frattura non siano trattati appropriatamente allo scopo di ridurre l'incidenza di fratture da fragilità. Diventa quindi fondamentale implementare i percorsi diagnostico-terapeutici per la prevenzione di ulteriori fratture da fragilità nei soggetti a rischio [171]. Questi percorsi, che prevedono una vera e propria integrazione tra ospedale e territorio, sono stati denominati Fracture Liaison Service (FLS): si tratta di servizi dedicati alla presa in carico precoce del paziente fratturato fin dal momento della

dimissione dal reparto per acuti per un corretto inquadramento clinico, prescrizione del trattamento farmacologico e riabilitativo ed un monitoraggio finalizzato all'ottimizzazione della aderenza alla terapia.

BIBLIOGRAFIA

- [1] «Reumatismo 2019; 71 Suppl 2: 4- 7».
- [2] F. Salaffi, R. De Angelis, W. Grassi, MArche Pain Prevalence, e INvestigation Group (MAPPING) study, «Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study», *Clin Exp Rheumatol*, vol. 23, fasc. 6, pp. 819–828, 2005.
- [3] G. Shi *et al.*, «Estimation of the global prevalence, incidence, years lived with disability of rheumatoid arthritis in 2019 and forecasted incidence in 2040: results from the Global Burden of Disease Study 2019», *Clin Rheumatol*, vol. 42, fasc. 9, pp. 2297–2309, set. 2023, doi: 10.1007/s10067-023-06628-2.
- [4] E. Sebbag, R. Felten, F. Sagez, J. Sibilia, H. Devilliers, e L. Arnaud, «The world-wide burden of musculoskeletal diseases: a systematic analysis of the World Health Organization Burden of Diseases Database», *Ann Rheum Dis*, vol. 78, fasc. 6, pp. 844–848, giu. 2019, doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215142.
- [5] P. Ferrara *et al.*, «Epidemiology of SLE in Italy: an observational study using a primary care database», *Lupus Sci Med*, vol. 11, fasc. 1, p. e001162, mag. 2024, doi: 10.1136/lupus-2024-001162.
- [6] M. Bairkdar, M. Rossides, H. Westerlind, R. Hesselstrand, E. V. Arkema, e M. Holmqvist, «Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: a comprehensive systematic review and meta-analysis», *Rheumatology*, vol. 60, fasc. 7, pp. 3121–3133, lug. 2021, doi: 10.1093/rheumatology/keab190.
- [7] J. Ciaffi *et al.*, «Incidence, prevalence and mortality of systemic sclerosis in Italy: a nationwide population-based study using administrative health data», *Rheumatol Int*, vol. 41, fasc. 1, pp. 129–137, gen. 2021, doi: 10.1007/s00296-020-04720-3.
- [8] the Rare Diseases Working Group *et al.*, «Epidemiology of systemic sclerosis: a multi-database population-based study in Tuscany (Italy)», *Orphanet J Rare Dis*, vol. 16, fasc. 1, p. 90, dic. 2021, doi: 10.1186/s13023-021-01733-4.
- [9] P. Airò *et al.*, «Incidence and prevalence of systemic sclerosis in Valcamonica, Italy, during an 18-year period», *Journal of Scleroderma and Related Disorders*, vol. 5, fasc. 1, pp. 51–56, feb. 2020, doi: 10.1177/2397198318819908.
- [10] P. Airò, E. Tabaglio, M. Frassi, M. Scarsi, E. Danieli, e M. Rossi, «Prevalence of systemic sclerosis in Valtrompia in northern Italy. A collaborative study of rheumatologists and general practitioners», *Clin Exp Rheumatol*, vol. 25, fasc. 6, pp. 878–880, 2007.
- [11] A. Lo Monaco, M. Bruschi, R. La Corte, S. Volpinari, e F. Trotta, «Epidemiology of systemic sclerosis in a district of northern Italy», *Clin Exp Rheumatol*, vol. 29, fasc. 2 Suppl 65, pp. S10-14, 2011.
- [12] R. J. Black *et al.*, «Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021»,

- The Lancet Rheumatology*, vol. 5, fasc. 10, pp. e594–e610, ott. 2023, doi: 10.1016/S2665-9913(23)00211-4.
- [13] M. Rossini *et al.*, «Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in Italy», *Rheumatol Int*, vol. 34, fasc. 5, pp. 659–664, mag. 2014, doi: 10.1007/s00296-014-2974-6.
- [14] C. Sardu *et al.*, «Population Based Study of 12 Autoimmune Diseases in Sardinia, Italy: Prevalence and Comorbidity», *PLoS ONE*, vol. 7, fasc. 3, p. e32487, mar. 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0032487.
- [15] M. A. Cimmino, M. Parisi, G. Moggiana, G. S. Mela, e S. Accardo, «Prevalence of rheumatoid arthritis in Italy: the Chiavari study», *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 57, fasc. 5, pp. 315–318, mag. 1998, doi: 10.1136/ard.57.5.315.
- [16] «Neri Serneri GG *et al.* *Acta Genet Med Gemellol* 1956; 5:402-25».
- [17] «Einaudi G. *Minerva Med* 1963; 54:2472–83».
- [18] «Marcolongo F *et al.* *Siena: U Periccioli Editore*, 1967».
- [19] M. Benucci *et al.*, «Early Rheumatoid Arthritis in Italy: study of incidence based on a two-level strategy in a sub-area of Florence (Scandicci-Le Signe)», *Rheumatol Int*, vol. 28, fasc. 8, pp. 777–781, giu. 2008, doi: 10.1007/s00296-008-0527-6.
- [20] J. D. Steinmetz *et al.*, «Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021», *The Lancet Rheumatology*, vol. 5, fasc. 9, pp. e508–e522, set. 2023, doi: 10.1016/S2665-9913(23)00163-7.
- [21] D. Yu *et al.*, «Population trends in the incidence and initial management of osteoarthritis: age-period-cohort analysis of the Clinical Practice Research Datalink, 1992–2013», *Rheumatology*, vol. 56, fasc. 11, pp. 1902–1917, nov. 2017, doi: 10.1093/rheumatology/kex270.
- [22] M. Rossini *et al.*, «Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis», *Reumatismo*, vol. 68, fasc. 1, pp. 1–39, giu. 2016, doi: 10.4081/reumatismo.2016.870.
- [23] F. Creed, «A review of the incidence and risk factors for fibromyalgia and chronic widespread pain in population-based studies», *Pain*, vol. 161, fasc. 6, pp. 1169–1176, giu. 2020, doi: 10.1097/j.pain.0000000000001819.
- [24] L. A. Kisling e J. M. Das, «Prevention Strategies», in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. Consultato: 30 agosto 2024. [Online]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537222/>
- [25] M. M. J. Nielen *et al.*, «Specific Autoantibodies Precede the Symptoms of Rheumatoid Arthritis: A Study of Serial Measurements in Blood Donors», *Arthritis and Rheumatism*, vol. 50, fasc. 2, pp. 380–386, feb. 2004, doi: 10.1002/art.20018.
- [26] M. R. Arbuckle *et al.*, «Development of Autoantibodies before the Clinical Onset of Systemic Lupus Erythematosus», *New England Journal of Medicine*, vol. 349, fasc. 16, pp. 1526–1533, ott. 2003, doi: 10.1056/NEJMoa021933.
- [27] A. Van Zanten *et al.*, «Presence of anticitrullinated protein antibodies in a large population-based cohort from the Netherlands», *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 76, fasc. 7, pp. 1184–1190, lug. 2017, doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209991.
- [28] M. Satoh *et al.*, «Prevalence and sociodemographic correlates of antinuclear antibodies in the United States», *Arthritis Rheum*, vol. 64, fasc. 7, pp. 2319–2327, lug. 2012, doi: 10.1002/art.34380.
- [29] M. Hocaoglu, D. Casares-Marfil, e A. H. Sawalha, «Genetic Analysis of Asymptomatic Antinuclear Antibody Production», *Arthritis Rheumatol*, vol. 77, fasc. 3, pp. 356–361, mar. 2025, doi: 10.1002/art.43032.
- [30] L. Eder *et al.*, «Incidence of arthritis in a prospective cohort of psoriasis patients», *Arthritis Care & Research*, vol. 63, fasc. 4, pp. 619–622, apr. 2011, doi: 10.1002/acr.20401.

- [31] X. Zhang *et al.*, «Association between passive smoking and the risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis», *Clin Rheumatol*, vol. 42, fasc. 3, pp. 663–672, mar. 2023, doi: 10.1007/s10067-022-06433-3.
- [32] Y. Nguyen, C. Salliot, A. Gelot, X. Mariette, M.-C. Boutron-Ruault, e R. Seror, «Passive smoking in childhood and adulthood and risk of rheumatoid arthritis in women: results from the French E3N cohort study», *RMD Open*, vol. 8, fasc. 1, p. e001980, feb. 2022, doi: 10.1136/rmdopen-2021-001980.
- [33] A. R. Setty, G. Curhan, e H. K. Choi, «Smoking and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II», *Am J Med*, vol. 120, fasc. 11, pp. 953–959, nov. 2007, doi: 10.1016/j.amjmed.2007.06.020.
- [34] K. H. Costenbader, D. Feskanich, L. A. Mandl, e E. W. Karlson, «Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women», *Am J Med*, vol. 119, fasc. 6, p. 503.e1–9, giu. 2006, doi: 10.1016/j.amjmed.2005.09.053.
- [35] D. Di Giuseppe, A. Discacciati, N. Orsini, e A. Wolk, «Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis», *Arthritis Res Ther*, vol. 16, fasc. 2, p. R61, mar. 2014, doi: 10.1186/ar4498.
- [36] L. Klareskog *et al.*, «A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination», *Arthritis Rheum*, vol. 54, fasc. 1, pp. 38–46, gen. 2006, doi: 10.1002/art.21575.
- [37] K. H. Costenbader, S.-C. Chang, I. De Vivo, R. Plenge, e E. W. Karlson, «Genetic polymorphisms in PTPN22, PADI-4, and CTLA-4 and risk for rheumatoid arthritis in two longitudinal cohort studies: evidence of gene-environment interactions with heavy cigarette smoking», *Arthritis Res Ther*, vol. 10, fasc. 3, p. R52, 2008, doi: 10.1186/ar2421.
- [38] D. Makrygiannakis *et al.*, «Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells», *Ann Rheum Dis*, vol. 67, fasc. 10, pp. 1488–1492, ott. 2008, doi: 10.1136/ard.2007.075192.
- [39] G. C. McDermott e J. A. Sparks, «Invited Perspective: Air Pollutants, Genetics, and the Mucosal Paradigm for Rheumatoid Arthritis Risk», *Environ Health Perspect*, vol. 131, fasc. 3, p. 031303, mar. 2023, doi: 10.1289/EHP12167.
- [40] H. Zhou, R. Wu, Y. Kong, M. Zhao, e Y. Su, «Impact of smoking on psoriasis risk and treatment efficacy: a meta-analysis», *The Journal of International Medical Research*, vol. 48, fasc. 10, p. 0300060520964024, ott. 2020, doi: 10.1177/0300060520964024.
- [41] K. H. Costenbader *et al.*, «Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis», *Arthritis Rheum*, vol. 50, fasc. 3, pp. 849–857, mar. 2004, doi: 10.1002/art.20049.
- [42] J. Cui *et al.*, «Risk prediction models for incident systemic lupus erythematosus among women in the Nurses' health study cohorts using genetics, family history, and lifestyle and environmental factors», *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, vol. 58, p. 152143, feb. 2023, doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152143.
- [43] M. Barbaiya *et al.*, «Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus, overall and by anti-double stranded DNA antibody subtype, in the Nurses' Health Study cohorts», *Ann Rheum Dis*, vol. 77, fasc. 2, pp. 196–202, feb. 2018, doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211675.
- [44] H. Chinoy *et al.*, «Interaction of HLA-DRB1*03 and smoking for the development of anti-Jo-1 antibodies in adult idiopathic inflammatory myopathies: a European-wide case study», *Ann Rheum Dis*, vol. 71, fasc. 6, pp. 961–965, giu. 2012, doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200182.
- [45] D. N. Brennan, P. Ungprasert, K. J. Warrington, e M. J. Koster, «Smoking as a risk factor for giant cell arteritis: A systematic review and meta-analysis», *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, vol. 48, fasc. 3, pp. 529–537, dic. 2018, doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.07.001.

- [46] G. McDermott *et al.*, «Association of Cigarette Smoking With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis», *JAMA Internal Medicine*, vol. 180, fasc. 6, pp. 870–876, giu. 2020, doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0675.
- [47] J. Ciaffi *et al.*, «Untangling the relationship between smoking and systemic sclerosis: an analysis of the EUSTAR cohort», *RMD Open*, vol. 10, fasc. 2, p. e004101, mag. 2024, doi: 10.1136/rmdopen-2024-004101.
- [48] M. Beydon, S. McCoy, Y. Nguyen, T. Sumida, X. Mariette, e R. Seror, «Epidemiology of Sjögren syndrome», *Nat Rev Rheumatol*, vol. 20, fasc. 3, pp. 158–169, mar. 2024, doi: 10.1038/s41584-023-01057-6.
- [49] «Press Release N°39/2022 - Smoking: Italy reports almost 800,000 smokers more than in 2019 and the consumption of heated tobacco products has tripled», ISS. Consultato: 5 settembre 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.iss.it/-/no-tobacco-day-2022-iss>
- [50] EpiCentro, «GYTS 2022: i dati nazionali». Consultato: 5 settembre 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/gyts/Indagine-2022-dati-nazionali>
- [51] H. Källberg *et al.*, «Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke», *Ann Rheum Dis*, vol. 70, fasc. 3, pp. 508–511, mar. 2011, doi: 10.1136/ard.2009.120899.
- [52] D. Ye, Y. Mao, Y. Xu, X. Xu, Z. Xie, e C. Wen, «Lifestyle factors associated with incidence of rheumatoid arthritis in US adults: analysis of National Health and Nutrition Examination Survey database and meta-analysis», *BMJ Open*, vol. 11, fasc. 1, p. e038137, gen. 2021, doi: 10.1136/bmjopen-2020-038137.
- [53] W. Li, J. Han, e A. A. Qureshi, «Smoking and risk of incident psoriatic arthritis in US women», *Ann Rheum Dis*, vol. 71, fasc. 6, pp. 804–808, giu. 2012, doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200416.
- [54] V. Videm, A. Cortes, R. Thomas, e M. A. Brown, «Current Smoking is Associated with Incident Ankylosing Spondylitis — The HUNT Population-based Norwegian Health Study», *J Rheumatol*, vol. 41, fasc. 10, pp. 2041–2048, ott. 2014, doi: 10.3899/jrheum.140353.
- [55] X. Liu *et al.*, «Impact and Timing of Smoking Cessation on Reducing Risk of Rheumatoid Arthritis Among Women in the Nurses’ Health Studies», *Arthritis Care & Research*, vol. 71, fasc. 7, pp. 914–924, lug. 2019, doi: 10.1002/acr.23837.
- [56] L. A. Criswell *et al.*, «Cigarette smoking and the risk of rheumatoid arthritis among postmenopausal women: results from the Iowa Women’s Health Study», *Am J Med*, vol. 112, fasc. 6, pp. 465–471, apr. 2002, doi: 10.1016/s0002-9343(02)01051-3.
- [57] A. W. Armstrong, «Psoriasis», *JAMA Dermatol*, vol. 153, fasc. 9, p. 956, set. 2017, doi: 10.1001/jamadermatol.2017.2103.
- [58] A. P. Vreede, H. M. Johnson, M. Piper, D. J. Panyard, J. C. Wong, e C. M. Bartels, «Rheumatologists Modestly More Likely to Counsel Smokers in Visits Without Rheumatoid Arthritis Control: An Observational Study», *J Clin Rheumatol*, vol. 23, fasc. 5, pp. 273–277, ago. 2017, doi: 10.1097/RHU.0000000000000559.
- [59] A. Naranjo *et al.*, «Smoking cessation advice by rheumatologists: results of an international survey», *Rheumatology*, vol. 53, fasc. 10, pp. 1825–1829, ott. 2014, doi: 10.1093/rheumatology/keu213.
- [60] Y. C. Cozier *et al.*, «A prospective study of obesity and risk of systemic lupus erythematosus (SLE) among Black women», *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, vol. 48, fasc. 6, pp. 1030–1034, giu. 2019, doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.10.004.
- [61] T. Jon Love *et al.*, «Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study», *Ann Rheum Dis*, vol. 71, fasc. 8, pp. 1273–1277, ago. 2012, doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201299.
- [62] D. P. M. Symmons *et al.*, «Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis. Results from a primary care-based incident case-control

- study in Norfolk, England», *Arthritis & Rheumatism*, vol. 40, fasc. 11, pp. 1955–1961, nov. 1997, doi: 10.1002/art.1780401106.
- [63] J. Kozakowski, P. Dudek, e W. Zgliczyński, «Obesity in rheumatological practice», *Reumatologia*, vol. 61, fasc. 4, pp. 318–325, ago. 2023, doi: 10.5114/reum/170401.
- [64] V. R. Kwiat, G. Reis, I. C. Valera, K. Parvatiyar, e M. S. Parvatiyar, «Autoimmunity as a sequela to obesity and systemic inflammation», *Front. Physiol.*, vol. 13, p. 887702, nov. 2022, doi: 10.3389/fphys.2022.887702.
- [65] T. L. G. & Hepatology, «Obesity: another ongoing pandemic», *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, vol. 6, fasc. 6, p. 411, giu. 2021, doi: 10.1016/S2468-1253(21)00143-6.
- [66] C. S. Crowson, E. L. Matteson, J. M. Davis, e S. E. Gabriel, «Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis», *Arthritis Care & Research*, vol. 65, fasc. 1, pp. 71–77, gen. 2013, doi: 10.1002/acr.21660.
- [67] B. Lu *et al.*, «Being overweight or obese and risk of developing rheumatoid arthritis among women: a prospective cohort study», *Ann Rheum Dis*, vol. 73, fasc. 11, pp. 1914–1922, nov. 2014, doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205459.
- [68] A. Linauskas, K. Overvad, D. Symmons, M. B. Johansen, K. Stengaard-Pedersen, e A. De Thurah, «Body Fat Percentage, Waist Circumference, and Obesity As Risk Factors for Rheumatoid Arthritis: A Danish Cohort Study», *Arthritis Care & Research*, vol. 71, fasc. 6, pp. 777–786, giu. 2019, doi: 10.1002/acr.23694.
- [69] M. J. H. de Hair *et al.*, «Smoking and overweight determine the likelihood of developing rheumatoid arthritis», *Ann Rheum Dis*, vol. 72, fasc. 10, pp. 1654–1658, ott. 2013, doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202254.
- [70] T. Karlsson, F. Hadizadeh, M. Rask-Andersen, Å. Johansson, e W. E. Ek, «Body Mass Index and the Risk of Rheumatic Disease: Linear and Nonlinear Mendelian Randomization Analyses», *Arthritis Rheumatol*, vol. 75, fasc. 11, pp. 2027–2035, nov. 2023, doi: 10.1002/art.42613.
- [71] C. Maglio *et al.*, «Bariatric surgery and the incidence of rheumatoid arthritis - a Swedish Obese Subjects study», *Rheumatology (Oxford)*, vol. 59, fasc. 2, pp. 303–309, feb. 2020, doi: 10.1093/rheumatology/kez275.
- [72] A. Egeberg, J. A. Sørensen, G. H. Gislason, F. K. Knop, e L. Skov, «Incidence and Prognosis of Psoriasis and Psoriatic Arthritis in Patients Undergoing Bariatric Surgery», *JAMA Surg*, vol. 152, fasc. 4, pp. 344–349, apr. 2017, doi: 10.1001/jamasurg.2016.4610.
- [73] P. Jacques e D. McGonagle, «The role of mechanical stress in the pathogenesis of spondyloarthritis and how to combat it», *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, vol. 28, fasc. 5, pp. 703–710, ott. 2014, doi: 10.1016/j.berh.2014.10.009.
- [74] P. Jacques *et al.*, «Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells», *Ann Rheum Dis*, vol. 73, fasc. 2, pp. 437–445, feb. 2014, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203643.
- [75] I. Cambré *et al.*, «Running promotes chronicity of arthritis by local modulation of complement activators and impairing T regulatory feedback loops», *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 78, fasc. 6, pp. 787–795, giu. 2019, doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214627.
- [76] S. Ramiro *et al.*, «Lifestyle factors may modify the effect of disease activity on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a longitudinal analysis», *RMD Open*, vol. 1, fasc. 1, p. e000153, set. 2015, doi: 10.1136/rmdopen-2015-000153.
- [77] S. Z. Aydin *et al.*, «The link between enthesitis and arthritis in psoriatic arthritis: a switch to a vascular phenotype at insertions may play a role in arthritis development», *Ann Rheum Dis*, vol. 72, fasc. 6, pp. 992–995, giu. 2013, doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201617.
- [78] B. T. Van Dijk, A. M. P. Boeren, S. J. H. Khidir, N. K. Den Hollander, e A. H. M. Van Der Helm - Van Mil, «Work-related physical strain and development of joint inflammation in the trajectory of emerging inflammatory and rheumatoid arthritis: a prospective cohort study», *RMD Open*, vol. 10, fasc. 2, p. e003895, apr. 2024, doi: 10.1136/rmdopen-2023-003895.

- [79] P. Zeng, L. Klareskog, L. Alfredsson, e C. Bengtsson, «Physical workload is associated with increased risk of rheumatoid arthritis: results from a Swedish population-based case-control study», *RMD Open*, vol. 3, fasc. 1, p. e000324, mar. 2017, doi: 10.1136/rmdopen-2016-000324.
- [80] B. Luo *et al.*, «The anti-inflammatory effects of exercise on autoimmune diseases: A 20-year systematic review», *Journal of Sport and Health Science*, vol. 13, fasc. 3, pp. 353–367, mag. 2024, doi: 10.1016/j.jshs.2024.02.002.
- [81] T. Shao *et al.*, «Physical Activity and Nutritional Influence on Immune Function: An Important Strategy to Improve Immunity and Health Status», *Front. Physiol.*, vol. 12, p. 751374, ott. 2021, doi: 10.3389/fphys.2021.751374.
- [82] L. Stojanovich e D. Marisavljevich, «Stress as a trigger of autoimmune disease», *Autoimmun Rev*, vol. 7, fasc. 3, pp. 209–213, gen. 2008, doi: 10.1016/j.autrev.2007.11.007.
- [83] A. J. Pinto *et al.*, «Physical inactivity and sedentary behavior: Overlooked risk factors in autoimmune rheumatic diseases?», *Autoimmunity Reviews*, vol. 16, fasc. 7, pp. 667–674, lug. 2017, doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.001.
- [84] X. Liu *et al.*, «Long-Term Physical Activity and Subsequent Risk for Rheumatoid Arthritis Among Women: A Prospective Cohort Study», *Arthritis & Rheumatology*, vol. 71, fasc. 9, pp. 1460–1471, set. 2019, doi: 10.1002/art.40899.
- [85] D. Di Giuseppe, M. Bottai, J. Askling, e A. Wolk, «Physical activity and risk of rheumatoid arthritis in women: a population-based prospective study», *Arthritis Res Ther*, vol. 17, fasc. 1, p. 40, mar. 2015, doi: 10.1186/s13075-015-0560-2.
- [86] L. Sun *et al.*, «Physical activity and the risk of rheumatoid arthritis: evidence from meta-analysis and Mendelian randomization», *International Journal of Epidemiology*, vol. 50, fasc. 5, pp. 1593–1603, nov. 2021, doi: 10.1093/ije/dyab052.
- [87] J. Ni, Q. Zhou, S.-Y. Meng, T.-D. Zhou, T. Tian, e H.-F. Pan, «Sleep patterns, physical activity, genetic susceptibility, and incident rheumatoid arthritis: a prospective cohort study», *BMC Med*, vol. 22, fasc. 1, p. 390, set. 2024, doi: 10.1186/s12916-024-03615-5.
- [88] B. Xu *et al.*, «Physical activity in relation to the risk of systemic lupus erythematosus: a prospective study including 401 745 individuals», *Rheumatology*, p. keaf150, mag. 2025, doi: 10.1093/rheumatology/keaf150.
- [89] C. Antinozzi *et al.*, «The Preventive Role of Physical Activity in Systemic Sclerosis: A Cross-Sectional Study on the Correlation with Clinical Parameters and Disease Progression», *IJERPH*, vol. 19, fasc. 16, p. 10303, ago. 2022, doi: 10.3390/ijerph191610303.
- [90] R. S. Thomsen, T. I. L. Nilsen, G. Haugeberg, A. M. Gulati, A. Kavanaugh, e M. Hoff, «Adiposity and Physical Activity as Risk Factors for Developing Psoriatic Arthritis: Longitudinal Data From a Population-Based Study in Norway», *Arthritis Care Res (Hoboken)*, vol. 73, fasc. 3, pp. 432–441, mar. 2021, doi: 10.1002/acr.24121.
- [91] R. S. Fujinami, M. G. von Herrath, U. Christen, e J. L. Whitton, «Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease», *Clin Microbiol Rev*, vol. 19, fasc. 1, pp. 80–94, gen. 2006, doi: 10.1128/CMR.19.1.80-94.2006.
- [92] N. Balandraud e J. Roudier, «Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis», *Joint Bone Spine*, vol. 85, fasc. 2, pp. 165–170, mar. 2018, doi: 10.1016/j.jbspin.2017.04.011.
- [93] A. Banko *et al.*, «Epstein-Barr virus infection as potential indicator of the occurrence and clinical presentation of systemic lupus erythematosus», *Front Immunol*, vol. 14, p. 1307589, 2023, doi: 10.3389/fimmu.2023.1307589.
- [94] M. Mašlińska, «The role of Epstein-Barr virus infection in primary Sjögren's syndrome», *Curr Opin Rheumatol*, vol. 31, fasc. 5, pp. 475–483, set. 2019, doi: 10.1097/BOR.0000000000000622.
- [95] Y. H. Almohmeed, A. Avenell, L. Aucott, e M. A. Vickers, «Systematic review and meta-analysis of the sero-epidemiological association between Epstein Barr virus and multiple sclerosis», *PLoS One*, vol. 8, fasc. 4, p. e61110, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0061110.

- [96] D. A. Thorley-Lawson e A. Gross, «Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas», *N Engl J Med*, vol. 350, fasc. 13, pp. 1328–1337, mar. 2004, doi: 10.1056/NEJMra032015.
- [97] A. E. Gracia-Ramos, E. Martin-Nares, e G. Hernández-Molina, «New Onset of Autoimmune Diseases Following COVID-19 Diagnosis», *Cells*, vol. 10, fasc. 12, p. 3592, dic. 2021, doi: 10.3390/cells10123592.
- [98] C. O. Hileman, S. K. Malakooti, N. Patil, N. G. Singer, e G. A. McComsey, «New-onset autoimmune disease after COVID-19», *Front Immunol*, vol. 15, p. 1337406, 2024, doi: 10.3389/fimmu.2024.1337406.
- [99] C. Mazzaro *et al.*, «Hepatitis B virus-infection related cryoglobulinemic vasculitis. Clinical manifestations and the effect of antiviral therapy: A review of the literature», *Front Oncol*, vol. 13, p. 1095780, 2023, doi: 10.3389/fonc.2023.1095780.
- [100] L. Wolff, A. Horisberger, L. Moi, M. P. Karampetsou, e D. Comte, «Polyarteritis Nodosa: Old Disease, New Etiologies», *Int J Mol Sci*, vol. 24, fasc. 23, p. 16668, nov. 2023, doi: 10.3390/ijms242316668.
- [101] H. E. Sönmez *et al.*, «Polyarteritis nodosa: lessons from 25 years of experience», *Clin Exp Rheumatol*, vol. 37 Suppl 117, fasc. 2, pp. 52–56, 2019.
- [102] GBD 2019 Hepatitis B Collaborators, «Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019», *Lancet Gastroenterol Hepatol*, vol. 7, fasc. 9, pp. 796–829, set. 2022, doi: 10.1016/S2468-1253(22)00124-8.
- [103] E. D. Rosenstein, R. A. Greenwald, L. J. Kushner, e G. Weissmann, «Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis», *Inflammation*, vol. 28, fasc. 6, pp. 311–318, dic. 2004, doi: 10.1007/s10753-004-6641-z.
- [104] N. Pischon *et al.*, «Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis», *J Periodontol*, vol. 79, fasc. 6, pp. 979–986, giu. 2008, doi: 10.1902/jop.2008.070501.
- [105] H.-H. Chen *et al.*, «Association between a history of periodontitis and the risk of rheumatoid arthritis: a nationwide, population-based, case-control study», *Ann Rheum Dis*, vol. 72, fasc. 7, pp. 1206–1211, lug. 2013, doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201593.
- [106] J. Sobieszczański, S. Mertowski, K. Sarna-Boś, P. Stachurski, E. Grywalska, e R. Chałas, «Root Canal Infection and Its Impact on the Oral Cavity Microenvironment in the Context of Immune System Disorders in Selected Diseases: A Narrative Review», *J Clin Med*, vol. 12, fasc. 12, p. 4102, giu. 2023, doi: 10.3390/jcm12124102.
- [107] L. Barrea *et al.*, «Nutrition and immune system: from the Mediterranean diet to dietary supplementary through the microbiota», *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, vol. 61, fasc. 18, pp. 3066–3090, ott. 2021, doi: 10.1080/10408398.2020.1792826.
- [108] M. Cassotta *et al.*, «Nutrition and Rheumatoid Arthritis in the ‘Omics’ Era», *Nutrients*, vol. 13, fasc. 3, p. 763, feb. 2021, doi: 10.3390/nu13030763.
- [109] X. Zhou, J. Mi, e Z. Liu, «Causal association of diet-derived circulating antioxidants with the risk of rheumatoid arthritis: A Mendelian randomization study», *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, vol. 56, p. 152079, ott. 2022, doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152079.
- [110] Y. Hu *et al.*, «Circulating carotenoids and subsequent risk of rheumatoid arthritis in women», *Clin Exp Rheumatol*, vol. 35, fasc. 2, pp. 309–312, 2017.
- [111] Y. Chen *et al.*, «Association between flavonoid intake and rheumatoid arthritis among US adults», *The Journal of Nutritional Biochemistry*, vol. 131, p. 109673, set. 2024, doi: 10.1016/j.jnutbio.2024.109673.
- [112] P. Knekt, M. Heliövaara, K. Aho, G. Alfthan, J. Marniemi, e A. Aromaa, «Serum Selenium, Serum Alpha-Tocopherol, and the Risk of Rheumatoid Arthritis», *Epidemiology*, vol. 11, fasc. 4, pp. 402–405, lug. 2000, doi: 10.1097/00001648-200007000-00007.

- [113] Y. Ni, Y. Cao, Y. Qiu, e Y. Li, «Association between dietary retinol intake and rheumatoid arthritis based on NHANES database», *BMC Public Health*, vol. 24, fasc. 1, p. 2167, ago. 2024, doi: 10.1186/s12889-024-19620-5.
- [114] C. M. Guan e S. Beg, «Diet as a Risk Factor for Rheumatoid Arthritis», *Cureus*, mag. 2023, doi: 10.7759/cureus.39273.
- [115] C. Gioia, B. Lucchino, M. G. Tarsitano, C. Iannuccelli, e M. Di Franco, «Dietary Habits and Nutrition in Rheumatoid Arthritis: Can Diet Influence Disease Development and Clinical Manifestations?», *Nutrients*, vol. 12, fasc. 5, p. 1456, mag. 2020, doi: 10.3390/nu12051456.
- [116] D. Di Giuseppe, A. Crippa, N. Orsini, e A. Wolk, «Fish consumption and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis», *Arthritis Res Ther*, vol. 16, fasc. 5, p. 446, set. 2014, doi: 10.1186/s13075-014-0446-8.
- [117] S. Huang *et al.*, «Assessing causal association of circulating micronutrients and systemic lupus erythematosus susceptibility: a Mendelian randomization study», *Front. Nutr.*, vol. 11, p. 1359697, ago. 2024, doi: 10.3389/fnut.2024.1359697.
- [118] R. Estruch, «Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet: the experience of the PREDIMED study», *Proc. Nutr. Soc.*, vol. 69, fasc. 3, pp. 333–340, ago. 2010, doi: 10.1017/S0029665110001539.
- [119] Y. Hu, K. H. Costenbader, X. Gao, F. B. Hu, E. W. Karlson, e B. Lu, «Mediterranean Diet and Incidence of Rheumatoid Arthritis in Women», *Arthritis Care & Research*, vol. 67, fasc. 5, pp. 597–606, mag. 2015, doi: 10.1002/acr.22481.
- [120] K. Johansson, J. Askling, L. Alfredsson, D. Di Giuseppe, e EIRA study group, «Mediterranean diet and risk of rheumatoid arthritis: a population-based case-control study», *Arthritis Res Ther*, vol. 20, fasc. 1, p. 175, ago. 2018, doi: 10.1186/s13075-018-1680-2.
- [121] Y. Nguyen *et al.*, «Mediterranean Diet and Risk of Rheumatoid Arthritis: Findings From the French E3N-EPIC Cohort Study», *Arthritis Rheumatol*, vol. 73, fasc. 1, pp. 69–77, gen. 2021, doi: 10.1002/art.41487.
- [122] Y. Nguyen, C. Salliot, X. Mariette, M.-C. Boutron-Ruault, e R. Seror, «Fish Consumption and Risk of Rheumatoid Arthritis: Findings from the E3N Cohort Study», *Nutrients*, vol. 14, fasc. 4, p. 861, feb. 2022, doi: 10.3390/nu14040861.
- [123] M. Barbhaiya *et al.*, «Influence of Alcohol Consumption on the Risk of Systemic Lupus Erythematosus Among Women in the Nurses' Health Study Cohorts», *Arthritis Care & Research*, vol. 69, fasc. 3, pp. 384–392, mar. 2017, doi: 10.1002/acr.22945.
- [124] W. Chen *et al.*, «The association of milk products with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study from NHANES», *Joint Bone Spine*, vol. 91, fasc. 1, p. 105646, gen. 2024, doi: 10.1016/j.jbspin.2023.105646.
- [125] M. A. Islam, S. S. Khandker, P. J. Kotyla, e R. Hassan, «Immunomodulatory Effects of Diet and Nutrients in Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Systematic Review», *Front. Immunol.*, vol. 11, p. 1477, lug. 2020, doi: 10.3389/fimmu.2020.01477.
- [126] G. Ma, S. Zhang, Y. Luo, C. Zhang, W. Xu, e L. Wang, «The association between composite dietary antioxidant index and rheumatoid arthritis: evidence from NHANES 2001-2020», *BMC Rheumatol*, vol. 8, fasc. 1, p. 74, dic. 2024, doi: 10.1186/s41927-024-00447-x.
- [127] Y. Hu *et al.*, «Long-term dietary quality and risk of developing rheumatoid arthritis in women», *Ann Rheum Dis*, vol. 76, fasc. 8, pp. 1357–1364, ago. 2017, doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210431.
- [128] M. Barbhaiya *et al.*, «Association of Dietary Quality With Risk of Incident Systemic Lupus Erythematosus in the Nurses' Health Study and Nurses' Health Study II», *Arthritis Care Res (Hoboken)*, vol. 73, fasc. 9, pp. 1250–1258, set. 2021, doi: 10.1002/acr.24443.
- [129] S. Rossato *et al.*, «Ultraprocesed Food Intake and Risk of Systemic Lupus Erythematosus Among Women Observed in the Nurses' Health Study Cohorts», *Arthritis Care Res (Hoboken)*, vol. 77, fasc. 1, pp. 50–60, gen. 2025, doi: 10.1002/acr.25395.

- [130] L. T. Hiraki, K. L. Munger, K. H. Costenbader, e E. W. Karlson, «Dietary intake of vitamin D during adolescence and risk of adult-onset systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis», *Arthritis Care & Research*, vol. 64, fasc. 12, pp. 1829–1836, dic. 2012, doi: 10.1002/acr.21776.
- [131] L. Cianferotti *et al.*, «Vitamin D supplementation in the prevention and management of major chronic diseases not related to mineral homeostasis in adults: research for evidence and a scientific statement from the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO)», *Endocrine*, vol. 56, fasc. 2, pp. 245–261, mag. 2017, doi: 10.1007/s12020-017-1290-9.
- [132] J. Hahn *et al.*, «Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial», *BMJ*, p. e066452, gen. 2022, doi: 10.1136/bmj-2021-066452.
- [133] J. E. Manson, S. S. Bassuk, e J. E. Buring, «Principal results of the VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL) and updated meta-analyses of relevant vitamin D trials», *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, vol. 198, p. 105522, apr. 2020, doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105522.
- [134] K. H. Costenbader *et al.*, «Vitamin D and Marine n-3 Fatty Acids for Autoimmune Disease Prevention: Outcomes Two Years After Completion of a Double-Blind, Placebo-Controlled Trial», *Arthritis Rheumatol*, vol. 76, fasc. 6, pp. 973–983, giu. 2024, doi: 10.1002/art.42811.
- [135] M. Venturini *et al.*, «Chapter 24 - Ultraviolet Radiation: Both Friend and Foe in Systemic Autoimmune Diseases?», in *Mosaic of Autoimmunity*, C. Perricone e Y. Shoenfeld, A c. di, Academic Press, 2019, pp. 235–245. doi: 10.1016/B978-0-12-814307-0.00024-4.
- [136] A. A. Bengtsson, L. Rylander, L. Hagmar, O. Nived, e G. Sturfelt, «Risk factors for developing systemic lupus erythematosus: a case-control study in southern Sweden», *Rheumatology (Oxford)*, vol. 41, fasc. 5, pp. 563–571, mag. 2002, doi: 10.1093/rheumatology/41.5.563.
- [137] M. Barbhuiya *et al.*, «Association of Ultraviolet B Radiation and Risk of Systemic Lupus Erythematosus Among Women in the Nurses' Health Studies», *Arthritis Care & Research*, vol. 75, fasc. 7, pp. 1409–1415, lug. 2023, doi: 10.1002/acr.24974.
- [138] I.-C. Chen, T.-C. Chan, H.-W. Yang, Y.-J. Chen, e Y.-M. Chen, «Interplay between polygenic risk score and solar insolation: Implication for systemic lupus erythematosus diagnosis and pathogenesis», *Semin Arthritis Rheum*, vol. 68, p. 152531, ott. 2024, doi: 10.1016/j.semarthrit.2024.152531.
- [139] G. J. D. Hengstman, «The relative prevalence of dermatomyositis and polymyositis in Europe exhibits a latitudinal gradient», *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 59, fasc. 2, pp. 141–142, feb. 2000, doi: 10.1136/ard.59.2.141.
- [140] C. G. Parks *et al.*, «Association of Ultraviolet Radiation Exposure with Dermatomyositis in a National Myositis Patient Registry», *Arthritis Care Res (Hoboken)*, vol. 72, fasc. 11, pp. 1636–1644, nov. 2020, doi: 10.1002/acr.24059.
- [141] G. Battesti *et al.*, «Prevalence and characteristics of, and knowledge related to, photosensitivity in patients with lupus erythematosus: the international PHOTOLUP study», *Rheumatology (Oxford)*, vol. 63, fasc. 8, pp. 2170–2177, ago. 2024, doi: 10.1093/rheumatology/kead548.
- [142] J. S. Smolen *et al.*, «EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update», *Ann Rheum Dis*, vol. 79, fasc. 6, pp. 685–699, giu. 2020, doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655.
- [143] H. Visser, «Early diagnosis of rheumatoid arthritis», *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, vol. 19, fasc. 1, pp. 55–72, feb. 2005, doi: 10.1016/j.berh.2004.08.005.
- [144] J. S. Smolen, D. Aletaha, e I. B. McInnes, «Rheumatoid arthritis», *The Lancet*, vol. 388, fasc. 10055, pp. 2023–2038, ott. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.

- [145] M. Rudwaleit, «How to diagnose axial spondyloarthritis early», *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 63, fasc. 5, pp. 535–543, mag. 2004, doi: 10.1136/ard.2003.011247.
- [146] J. S. Smolen *et al.*, «Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force», *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 69, fasc. 4, pp. 631–637, apr. 2010, doi: 10.1136/ard.2009.123919.
- [147] «Lack of EULAR/ERA-EDTA response at 1 year predicts poor long-term renal outcome in patients with lupus nephritis | Annals of the Rheumatic Diseases». Consultato: 1 novembre 2024. [Online]. Disponibile su: <https://ard.bmj.com/content/79/8/1077>
- [148] A. P. Cope *et al.*, «Abatacept in individuals at high risk of rheumatoid arthritis (APIPPRA): a randomised, double-blind, multicentre, parallel, placebo-controlled, phase 2b clinical trial», *The Lancet*, vol. 403, fasc. 10429, pp. 838–849, mar. 2024, doi: 10.1016/S0140-6736(23)02649-1.
- [149] D. M. Gerlag *et al.*, «Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis: the PRAIRI study», *Ann Rheum Dis*, vol. 78, fasc. 2, pp. 179–185, feb. 2019, doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212763.
- [150] «Hydroxychloroquine Does Not Prevent the Future Development of Rheumatoid Arthritis in a Population with Baseline High Levels of Antibodies to Citrullinated Protein Antigens and Absence of Inflammatory Arthritis: Interim Analysis of the StopRA Trial», ACR Meeting Abstracts. Consultato: 30 agosto 2024. [Online]. Disponibile su: <https://acrabstracts.org/abstract/hydroxychloroquine-does-not-prevent-the-future-development-of-rheumatoid-arthritis-in-a-population-with-baseline-high-levels-of-antibodies-to-citrullinated-protein-antigens-and-absence-of-inflammatory/>
- [151] «Mycophenolate Mofetil and New-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Randomized Clinical Trial | Rheumatology | JAMA Network Open | JAMA Network». Consultato: 1 novembre 2024. [Online]. Disponibile su: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2823522>
- [152] N. Olsen, «Study of Anti-Malarials in Incomplete Lupus Erythematosus», [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/clinical-trial-registration/NCT03030118), Clinical trial registration NCT03030118, gen. 2024. Consultato: 1 novembre 2024. [Online]. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03030118>
- [153] J. S. Smolen *et al.*, «EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update», *Ann Rheum Dis*, vol. 82, fasc. 1, pp. 3–18, gen. 2023, doi: 10.1136/ard-2022-223356.
- [154] A. Fanouriakis *et al.*, «EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update», *Ann Rheum Dis*, vol. 83, fasc. 1, pp. 15–29, gen. 2024, doi: 10.1136/ard-2023-224762.
- [155] L. Gossec *et al.*, «EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update», *Ann Rheum Dis*, vol. 83, fasc. 6, pp. 706–719, mag. 2024, doi: 10.1136/ard-2024-225531.
- [156] N. Arumalla *et al.*, «The Clinical Impact of Electronic Patient-Reported Outcome Measures in the Remote Monitoring of Inflammatory Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis», *Arthritis & Rheumatology*, vol. 75, fasc. 11, pp. 1892–1903, nov. 2023, doi: 10.1002/art.42559.
- [157] A. De Thurah *et al.*, «2022 EULAR points to consider for remote care in rheumatic and musculoskeletal diseases», *Ann Rheum Dis*, vol. 81, fasc. 8, pp. 1065–1071, ago. 2022, doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222341.
- [158] F. R. Spinelli *et al.*, «Telemedicine for rheumatological consultation: the new semeiotics for rheumatic examination», *Clinical and Experimental Rheumatology*, mag. 2021, doi: 10.55563/clinexprheumatol/eeexhg.
- [159] M. Piga, A. Floris, M. Congia, E. Chessa, I. Cangemi, e A. Cauli, «Telemedicine in rheumatology: high specificity and sensitivity of follow-up virtual video consultations during COVID-19 pandemic», *Rheumatology*, vol. 61, fasc. 5, pp. 1795–1801, mag. 2022, doi: 10.1093/rheumatology/keab632.

- [160] J. M. Gwinnutt *et al.*, «2021 EULAR recommendations regarding lifestyle behaviours and work participation to prevent progression of rheumatic and musculoskeletal diseases», *Ann Rheum Dis*, vol. 82, fasc. 1, pp. 48–56, gen. 2023, doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222020.
- [161] A.-K. Rausch Osthoff *et al.*, «2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis», *Ann Rheum Dis*, vol. 77, fasc. 9, pp. 1251–1260, set. 2018, doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213585.
- [162] L. A. Perandini *et al.*, «Exercise as a therapeutic tool to counteract inflammation and clinical symptoms in autoimmune rheumatic diseases», *Autoimmunity Reviews*, vol. 12, fasc. 2, pp. 218–224, dic. 2012, doi: 10.1016/j.autrev.2012.06.007.
- [163] F. C. Bull *et al.*, «World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour», *Br J Sports Med*, vol. 54, fasc. 24, pp. 1451–1462, dic. 2020, doi: 10.1136/bjsports-2020-102955.
- [164] I. Sagonas e D. Daoussis, «Treatment of digital ulcers in systemic sclerosis: recent developments and future perspectives», *Clin Rheumatol*, vol. 42, fasc. 10, pp. 2589–2599, ott. 2023, doi: 10.1007/s10067-023-06511-0.
- [165] «<https://www.iss.it/-/vaccinazioni-in-pazienti-affetti-da-malattie-reumatologiche>».
- [166] P. Loisel *et al.*, «Cost-benefit and cost-effectiveness analysis of a disability prevention model for back pain management: a six year follow up study», *Occup Environ Med*, vol. 59, fasc. 12, pp. 807–815, dic. 2002, doi: 10.1136/oem.59.12.807.
- [167] I. Urits *et al.*, «An Update on Cognitive Therapy for the Management of Chronic Pain: a Comprehensive Review», *Curr Pain Headache Rep*, vol. 23, fasc. 8, p. 57, ago. 2019, doi: 10.1007/s11916-019-0794-9.
- [168] C. Willers *et al.*, «Osteoporosis in Europe: a compendium of country-specific reports», *Arch Osteoporos*, vol. 17, fasc. 1, p. 23, dic. 2022, doi: 10.1007/s11657-021-00969-8.
- [169] S. Giannini *et al.*, «Declining trends in the incidence of hip fractures in people aged 65 years or over in years 2000–2011», *European Journal of Internal Medicine*, vol. 35, pp. 60–65, nov. 2016, doi: 10.1016/j.ejim.2016.06.007.
- [170] the EU review panel of the IOF *et al.*, «Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports», *Arch Osteoporos*, vol. 8, fasc. 1–2, p. 137, dic. 2013, doi: 10.1007/s11657-013-0137-0.
- [171] G. Pioli, C. Bendini, P. Pignedoli, A. Giusti, e D. Marsh, «Orthogeriatric co-management – managing frailty as well as fragility», *Injury*, vol. 49, fasc. 8, pp. 1398–1402, ago. 2018, doi: 10.1016/j.injury.2018.04.014.