

## LAVORO ORIGINALE

# Comparazione dei livelli di ansia e depressione in soggetti affetti da patologie reumatiche su base autoimmune e cronico-degenerative: dati preliminari

## *Comparison of levels of anxiety and depression in patients with autoimmune and chronic-degenerative rheumatic: preliminary data*

G. Bagnato<sup>1</sup>, L.G. De Filippis<sup>1</sup>, A. Caliri<sup>1</sup>, G. De Filippis<sup>1</sup>, G. Bagnato<sup>1</sup>, A. Bruno<sup>2</sup>, N. Gambardella<sup>2</sup>, M.R. Muscatello<sup>2</sup>, R. Cambria<sup>2</sup>, R. Zoccali<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Interna, U.O. di Reumatologia;

<sup>2</sup>U.O.C. di Psichiatria, Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Psichiatriche ed Anestesiologiche, Università di Messina

### SUMMARY

Scientific research on rheumatic diseases was often focused on the link between psychological features and disease. Depression and anxiety are frequently observed with an higher incidence among rheumatic patients in comparison to general population. In autoimmune diseases, such as rheumatoid arthritis, an important role for psychiatric symptoms could be played by the alteration of cytokines levels. In the chronic-degenerative diseases, psychological factors such as stress and depression, can be involved in perception of pain.

Objective: We aimed at evaluating in a sample of 50 patients (25 with rheumatoid arthritis and 25 with osteoarthritis) levels of pain, anxiety and depression.

Methods: we evaluated two group of patients with rheumatic disease, group A (25 with Rheumatoid Arthritis, mean age = 45.1; DS = 15.24) and group B (25 with osteoarthritis, mean age = 54.3; DS = 14.74) by clinic examination and with the following tests, SF-MPQ, HAQ, HAM-A, HAM-D.

Results: We found in group A higher levels of depression and anxiety but lower levels of pain, which was more expressed in group B.

Conclusion: Depression and anxiety were observed with an higher prevalence in patients with autoimmune disease, whereas pain was stronger in patients with osteoarthritis, a degenerative disease. We could explain this phenomenon considering the aetiopathology of the two conditions. As regard to autoimmune disorders, these symptoms may reflect the direct effect of cytokines on the central nervous system. As far as it concerns chronic-degenerative diseases, anxiety and depression are usually considered "reactive" to pain, not "constitutive".

Reumatismo, 2006; 58(3):206-211

### INTRODUZIONE

La letteratura e la ricerca scientifica in merito alle patologie reumatiche si è spesso focalizzata sul rapporto tra fattori psicologici e sociali da una parte e sintomi, malattia e benessere psicologico dall'altra. La depressione è sicuramente l'elemento più studiato e sebbene la valutazione della depressione sia stata molto discussa si è osservato

che la sua incidenza tra i pazienti con disturbi reumatologici è più alta rispetto alla popolazione generale (1). Una importante variabile è rappresentata dal dolore (2); si ipotizza infatti un rapporto molto stretto tra dolore fisico e sintomatologia depressiva, e molti studi rappresentano il dolore come un elemento predittivo di una successiva depressione (3); allo stesso tempo però è stato osservato che la depressione può avere una importante influenza sul dolore stesso, nonché sulla disabilità (4). L'effetto che la depressione può avere sulla invalidità in generale è stato osservato in uno studio su 11.242 pazienti: il livello di invalidità riscontrato risultava più elevato nei pazienti depressi rispetto agli individui con altre condizioni croniche (5). Nel lavoro di

Indirizzo per corrispondenza:

Dott. Luigi De Filippis  
U.O. di Reumatologia, Dip. Medicina Interna,  
Policlinico Universitario G. Martino,  
Via Consolare Valeria, 1, I-98124 Messina  
E-mail lgdef@yahoo.it

McFarlane e Brooks (6), che si concentra solo su pazienti con artrite reumatoide (AR), si evidenzia come i fattori psicologici siano un elemento prognostico dell'invalidità migliore anche delle tradizionali misure dell'attività di malattia e che una depressione clinicamente significativa può preludere a livelli maggiori di invalidità. D'altra parte in pazienti con AR è stato visto che i soggetti depressi presentavano un quadro clinico nettamente peggiore rispetto a quelli che non lo erano (7).

Il rapporto tra ansia e patologie reumatiche è stato sicuramente meno studiato rispetto alla depressione, anche se vari studi dimostrano che pazienti con AR hanno una probabilità quattro volte superiore di essere ansiosi rispetto ai controlli (8). Il problema della valutazione dell'ansia è complicato dal fatto che per aumentati livelli di umore depresso si ha nella maggior parte dei casi un concomitante aumento dei livelli di ansia.

Per quello che riguarda le patologie a patogenesi autoimmune, come l'AR, è dimostrato che un ruolo importante della sintomatologia psichiatrica è dato dall'alterazione dei livelli di citochine (9). L'"ipotesi citochinica della depressione", ad esempio, è supportata da numerose osservazioni: in particolare, riguarda IL-6 e TNF alpha (10), le citochine notoriamente più coinvolte anche nella patogenesi dell'AR. Nella fattispecie tali citochine, agendo anche come neuromodulatori, rappresentano l'elemento di raccordo tra sistema nervoso centrale (SNC) e sistema immunitario (SI). Questo dato è supportato, oltre che dall'evidenza di una maggiore depressione nelle malattie autoimmuni (11), dalla sintomatologia depressiva indotta dalla somministrazione di citochine, come avviene in corso di terapia per epatite C o per alcuni tumori, o ancora in modelli animali, in cui la somministrazione di citochine induce il cosiddetto "sickness behaviour" (12, 13).

Accanto alle patologie a patogenesi autoimmune in ambito reumatologico importante è il ruolo delle patologie a carattere cronico-degenerativo. Il ruolo principale in questo ambito, almeno dal punto di vista epidemiologico, è assunto dalla osteoartrite (OA). Anche qui fattori psicologici, come stress e depressione, possono essere coinvolti nella percezione del dolore nei pazienti con OA, e parimenti la qualità di vita del paziente con artrosi può essere alterata dalla percezione del dolore. È stato osservato che i soggetti affetti da tale patologia presentano una qualità di vita (QdV) significativamente peggiore di quella dei soggetti "non artropatici", non solo nei domini associati al "physical

status", ma anche in quelli che si riferiscono alla vitalità, ai rapporti sociali, e alla salute più in generale (14). Il dolore, sintomo cardine dell'OA, può essere all'origine di una condizione che conduce alla depressione. In uno studio americano, Magni et al. (15) riportano un tasso di depressione nei soggetti con dolore cronico del 18% contro l'8% della popolazione generale. In questa classe di patologie, tuttavia, si tratta verosimilmente di un fattore "reattivo", per l'appunto, al dolore ed alla disabilità, mancando evidenze per una sintomatologia psichiatrica "costitutiva" nell'OA.

## OBIETTIVO

Al momento non sono presenti in letteratura ricerche relative alla comorbidità tra patologie psichiatriche e malattie reumatiche che hanno considerato separatamente le patologie su base autoimmune da quelle cronico-degenerative; scopo del nostro lavoro è stato quello di indagare i livelli di ansia e la sintomatologia depressiva in due gruppi di soggetti affetti da patologie reumatiche, 25 con malattie su base autoimmune (AR) e 25 con patologie di tipo cronico-degenerativo (OA), in base all'ipotesi che i differenti meccanismi patogenetici che ne sono alla base possano rappresentare un fattore determinante anche nello sviluppo dei disturbi dell'affettività ad esse di frequente correlati.

## PAZIENTI E METODI

Sono stati valutati due gruppi di soggetti affetti da patologie reumatiche afferenti presso l'Ambulatorio dell'U.O. di Reumatologia dell'Università di Messina:

- Gruppo A: 25 pazienti affetti da Artrite Reumatoide (13 maschi e 12 femmine) di età media = 45.1 anni (DS = 15.24), diagnosticata secondo i criteri dell'American College of Rheumatology, (16) *naïve* per DMARDs.
- Gruppo B: 25 pazienti con patologia di tipo cronico-degenerativo (11 maschi e 14 femmine) di età media = 54.3 anni (DS = 14.74).

Ciascun paziente coinvolto nello studio veniva sottoposto ad un esame clinico; nella stessa occasione, ad ogni paziente venivano somministrati i seguenti test:

*HAM-A (Hamilton ansia)* (17): la Hamilton Anxiety Scale (HAS o HAM-A) pone l'accento in

particolare sullo stato soggettivo del paziente e, in misura minore, sull'osservazione. Il vissuto soggettivo del paziente è sicuramente in primo piano tanto nel procedimento diagnostico quanto nella valutazione del cambiamento a seguito della terapia. In riferimento alla struttura l'HAM-A è composta da 14 item ognuno di essi rappresenta un cluster nel quale sono raggruppati diversi sintomi (da 2 a 8) associati tra loro o per loro natura o perché l'esperienza clinica ha dimostrato che sono tra loro correlati. I sintomi che compongono ciascun item sono indicati nel testo della scala. L'analisi fattoriale ha consentito di ottenere due fattori: uno di Ansia Somatica, che fa riferimento agli item da 7 a 13, ed uno di Ansia Psicica, formato dai primi 6 item e dal 14°. Per quanto riguarda il punteggio, ogni item è valutato su di una scala a 5 punti ("assente", "lieve", "moderato", "grave", "molto grave"). Il punteggio della scala potrà variare da 0 a 56. Un punteggio totale intorno a 18 deve essere considerato patologico.

*HAM-D (Hamilton depressione)* (18): la Hamilton Rating Scale For Depression (HRSD o HAM-D) è una scala che fornisce un modo semplice per valutare quantitativamente la gravità delle condizioni del paziente e per documentare le modificazioni di tali condizioni. In riferimento alla struttura la scala è composta da 21 item. I primi 17 item sono quelli più significativi per la depressione, su questi viene solitamente definito il cut-off di gravità che viene così schematizzato: > 25 depressione grave, 18-24 depressione moderata, 8-17 depressione lieve, <7 assenza di depressione. Gli item sono valutati diversamente: alcuni (10) su di una scala a 5 punti (0-4), altri (2) su di una scala a 4 punti (0-3) ed i rimanenti 9 su una scala a 3 punti (0-2).

*HAQ (Health Assessment Questionnaire)* (19): il test HAQ è uno strumento per la misurazione della capacità funzionale. È utile nel valutare la risposta a breve termine al trattamento. Comprende 20 quesiti riguardanti attività della vita quotidiana, suddivisi in 8 categorie: lavarsi e vestirsi, alzarsi, camminare, igiene personale, mangiare, raggiungere ed afferrare oggetti, attività più complesse. Le risposte possibili per ogni quesito sono 4, in relazione al grado di difficoltà che comporta l'azione richiesta: 0 = senza difficoltà, 1 = con qualche difficoltà, 2 = con molta difficoltà, 3 = non possibile. Per ogni categoria viene considerato il punteggio più alto; la somma dei punteggi (da 0 a 24) diviso 8, rappresenta il punteggio finale dell'HAQ. Se per

una determinata attività il paziente deve utilizzare particolari strumenti o necessità di aiuto, a tale attività deve essere attribuito un punteggio di 2. Il punteggio finale HAQ è pertanto compreso tra 0 e 3. Variazioni del punteggio dell'HAQ pari al 22-36% vengono considerati, nei trial clinici dell'artrite reumatoide, rilevanti (20)

Il questionario viene di solito completato in 5-8 minuti, senza alcuna difficoltà di comprensione.

*SF-MPQ (short form of Mc Gill Pain Questionnaire)* (21): il test SF-MPQ, sviluppato da Melzack nel 1987, valuta l'esperienza dolorosa soggettiva prendendo in considerazione anche parametri come il dolore sensoriale ed il dolore affettivo. Le prime 11 domande si riferiscono alla dimensione sensoriale del dolore, le ultime 4 a quella affettiva. Per ogni domanda il valore è rapportato secondo una scala di intensità da 0 a 3 (0 = no dolore, 1 = lieve, 2 = moderato, 3 = grave). La somma dei punteggi dalla domanda 1 alla 11 diviso 11 darà un valore indicativo del "dolore sensoriale", la somma dei punteggi dalla domanda 12 alla 15 diviso 4 darà un valore indicativo del "dolore affettivo", la somma dei punteggi di tutte le 15 domande diviso 15 darà un valore indicativo del dolore totale.

## ANALISI STATISTICA

I dati ottenuti sono stati sottoposti a verifica e controllo di qualità e, successivamente, ad analisi statistica descrittiva ed inferenziale. I dati continui sono stati espressi come media (DS), mediana e distanza interquartile e la significatività delle differenze tra i gruppi è stata stimata mediante il Test U di Mann-Whitney per due campioni indipendenti; i dati non continui sono stati espressi come percentuali e il confronto tra i gruppi è stato effettuato mediante il Test del Chi-Quadrato. Sono stati ritenuti significativi i risultati per valori di  $p < 0.05$ . L'SPSS versione 11.5 è stato utilizzato per tutte le analisi.

## RISULTATI

L'analisi statistica eseguita ha mostrato differenze significative per quanto concerne l'età dei due gruppi esaminati ( $U = 202,5$ ;  $p = 0,033$ ). L'analisi di correlazione (Rho di Spearman) tra la variabile età e le scale HAM-A e HAM-D, condotta successivamente in modo separato nei due gruppi, non ha

**Tabella I** - Statistiche descrittive e Test U di Mann-Whitney per due campioni indipendenti relativi alle variabili degli strumenti psicodiagnostici utilizzati rispettivamente nei soggetti affetti da AR e nel gruppo con patologia cronico-degenerativa.

	Pat. autoimmuni			Pat. Cronicodegenerative			U	p
	Media (D.S.)	Mediana	Dist. Interquart.	Media (D.S.)	Mediana	Dist. Interquart.		
HAM-A	17,5 (8)	17	14	9,7 (9,5)	7	9	133,5	<b>0,001</b>
HAM-D	15 (9,3)	13	14	9,6 (8,5)	6	10	197,5	<b>0,025</b>
HAQ	1,1 (0,7)	1,1	1,2	1,2 (0,6)	1,2	1	293	<b>0,705</b>
SF-MPQ	0,9 (0,4)	1	0,4	1,2 (0,5)	1,2	0,6	203	<b>0,033</b>

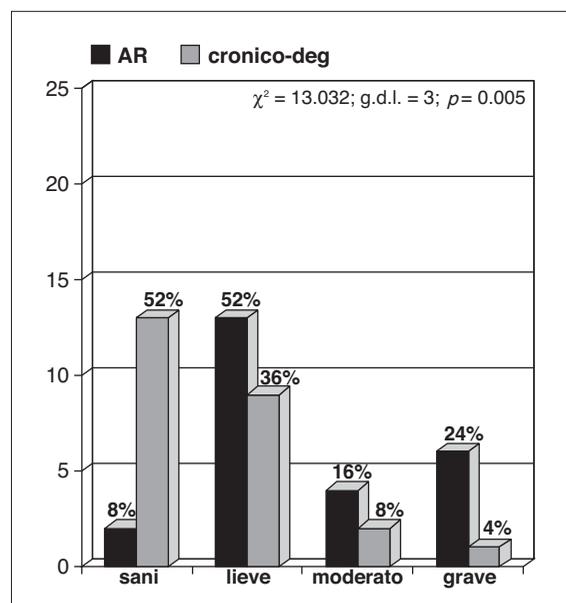
mostrato correlazioni significative né nei soggetti con AR (HAM-A:  $r = 0,136 / p = 0,516$ ; HAM-D:  $r = 0,211 / p = 0,312$ ) né in quelli con patologia cronico-degenerativa (HAM-A:  $r = 0,188 / p = 0,368$ ; HAM-D:  $r = 0,111 / p = 0,596$ ); presumibilmente questa osservazione indica che la variabile demografica non influenza la successiva comparazione dei livelli di ansia e depressione tra i gruppi considerati.

La tabella I illustra le statistiche descrittive e il Test U di Mann-Whitney per due campioni indipendenti relativi alle variabili degli strumenti psicodiagnostici utilizzati nei soggetti affetti da AR e nel gruppo con patologia cronico-degenerativa; sono emerse differenze significative tra i due gruppi relativamente alle variabili HAM-A ( $U = 133,5; p = 0,001$ ), HAM-D ( $U = 197,5; p = 0,025$ ) e SF-MPQ ( $U = 203; p = 0,033$ ). Non sono state invece evidenziate

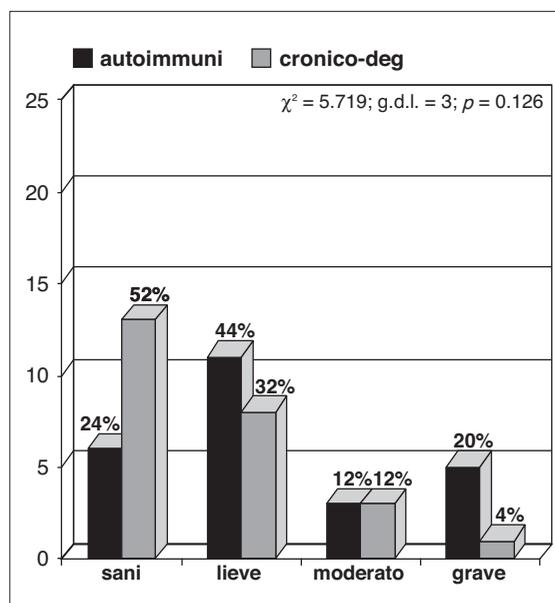
differenze significative tra i gruppi considerati riguardo la variabile HAQ ( $U = 293; p = 0,705$ ).

La figura 1 illustra il confronto delle frequenze relativamente all'HAM-A nei soggetti affetti da AR e nel gruppo con patologia cronico-degenerativa. Relativamente al gruppo A l'8% ( $n = 2$ ) era esente da patologia ansiosa, il 52% ( $n = 13$ ) presentava ansia lieve, il 16% ( $n = 4$ ) ansia moderata e il 24% ( $n = 6$ ) ansia grave. Relativamente al gruppo B il 52% ( $n = 13$ ) era esente da malattia, il 36% ( $n = 9$ ) presentava ansia lieve, l'8% ( $n = 2$ ) ansia moderata e il 4% ( $n = 1$ ) ansia grave. La valutazione della distribuzione osservata eseguita mediante il test del Chi-quadrato ha evidenziato una ripartizione significativamente diversa dei casi in relazione al tipo di patologia reumatologica presente ( $\chi^2 = 13,032; g.d.l. = 3; Sig. = 0,005$ ).

La figura 2 illustra il confronto delle frequenze re-



**Figura 1** - Confronto delle frequenze relativamente all'HAM-A nei soggetti affetti da AR e nel gruppo con patologia cronico-degenerativa.



**Figura 2** - Frequenze relative al dominio "depressione".

lativamente all'HAM-D nei soggetti affetti da AR e nel gruppo con patologia cronico-degenerativa. Relativamente al gruppo A il 24% (n = 6) era esente da patologia depressiva, il 44% (n = 11) presentava depressione lieve, il 12% (n = 3) depressione moderata e il 20% (n = 5) depressione grave. Relativamente al gruppo B il 52% (n = 13) era esente da patologia depressiva, il 32% (n = 8) presentava depressione lieve, il 12% (n = 3) depressione moderata e il 4% (n = 1) depressione grave. La valutazione della distribuzione osservata eseguita mediante il test del Chi-quadrato non ha evidenziato una ripartizione significativamente diversa dei casi in relazione al tipo di patologia presente ( $\chi^2 = 5.719$ ; g.d.l. = 3; Sig. = 0.126).

## DISCUSSIONE

La depressione, intesa sia come aspetto sintomatico che come disturbo psichiatrico codificabile secondo i criteri del DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), è diffusamente riscontrata nei soggetti affetti da patologie reumatiche ed appare correlata agli indici di disabilità, di adattamento e di benessere psicologico (22-24). La presenza di umore depresso sembra essere un affidabile indice predittivo di disabilità e si correla negativamente con il supporto sociale percepito (25) e con l'adattamento psicologico; la sintomatologia depressiva, inoltre, si associa all'uso prevalente di strategie disfunzionali di coping, principalmente passivo-evitanti.

Gli studi relativi alla fenomenica ansiosa nell'ambito delle malattie reumatiche sono meno numerosi; l'ansia appare comunque maggiormente rappresentata nei campioni di pazienti reumatologici rispetto ai controlli sani.

Sulla base delle evidenze presenti in letteratura il nostro lavoro ha avuto lo scopo di indagare i livelli di ansia e di depressione in una popolazione di soggetti affetti da patologie reumatiche. A differenza degli studi precedentemente citati, la valutazione è stata condotta in due diversi tipi di pazienti reumatologici differenziati in base alla diversa eziopatogenesi (autoimmune vs. cronico-degenerativa).

I risultati ottenuti hanno evidenziato che il campione di soggetti affetti da AR, condizione che rientra nel capitolo delle patologie ad eziopatogenesi autoimmune, presenta aspetti psicopatologici significativamente differenti rispetto ai pazienti con patologie cronico-degenerative. In particolare, i li-

velli di ansia e depressione, come rilevato dalle scale HAM-A e HAM-D, risultano notevolmente più rappresentati all'interno del campione dei pazienti affetti da artrite reumatoide.

La nostra ricerca ha previsto inoltre la valutazione nei due gruppi di pazienti della sintomatologia algica, misurata come "dolore totale" al test SF-MPQ. Di fatto, il sintomo dolore appare significativamente più espresso nel campione dei pazienti con malattia cronico-degenerativa.

In letteratura, il dolore e la depressione appaiono spesso associati, anche se un rapporto di causalità è difficile da stabilire; è stato ipotizzato che la presenza di umore depresso condizioni una diversa e più intensa percezione degli stimoli dolorosi e, di contro, che l'intensità del dolore sia un elemento dall'influenza significativa sul tono dell'umore. Sulla base dei risultati da noi ottenuti, il dolore è più intenso nel campione con patologie degenerative, mentre ansia e depressione risultano maggiori nei pazienti con patologia autoimmune; ciò lascia presupporre un ruolo costitutivo dei sintomi psichiatrici nei pazienti con malattie autoimmuni, verosimilmente influenzati dal particolare assetto psiconeuroendocrinoimmunologico che si viene a creare in tale tipologia di malattia.

La presenza di sintomi psichiatrici, significativamente correlata con l'*outcome*, la disabilità e l'adattamento, rappresenta in ogni caso una variabile di rilievo nell'ambito delle patologie reumatiche e richiede una valutazione accurata e la messa in atto di interventi specifici di prevenzione e di trattamento, attraverso interventi psicofarmacologici quando necessario, psicosociali e psicoterapeutici. I risultati ottenuti nel presente studio evidenziano che i pazienti reumatologici possono essere ulteriormente tipizzati al fine di meglio definire le caratteristiche di malattia e la comorbidità con aspetti psicopatologici quali l'ansia e la depressione; la valutazione dei profili patogenetici e sintomatici permette di individuare interventi mirati e specifici per ciascuna tipologia di pazienti, al fine di limitare l'impatto della disabilità sulla qualità della vita e sul benessere individuale.

I dati ottenuti sono incoraggianti; tuttavia risentono di alcune limitazioni metodologiche rappresentate dall'esiguità del campione esaminato e dall'utilizzo di scale di valutazione psicoaffettiva (HAM-D e HAM-A) che comprendono numerosi item somatici; in tale ottica ulteriori indagini si rendono necessarie al fine di confermare quanto emerso nella presente ricerca.

**RIASSUNTO**

La ricerca scientifica sulle patologie reumatiche si è spesso focalizzata sul rapporto tra fattori psicologici e malattia. Scopo del nostro lavoro è stato quello di indagare in un campione di 50 soggetti affetti da patologie reumatiche (25 con malattie su base autoimmune e 25 con patologie di tipo cronico-degenerativo) i livelli di dolore, ansia e depressione. Si è riscontrato che i pazienti con AR presentano livelli significativamente più alti di ansia e depressione rispetto ai pazienti con osteoartrosi, dove è maggiormente espresso il dolore, a dimostrazione che i tre sintomi agiscono come variabili indipendenti, influenzate probabilmente dai diversi meccanismi eziopatogenetici.

**Key words** - Ansia, depressione, dolore, artrite reumatoide, osteoartrosi.

**Parole chiave** - Anxiety, depression, pain, rheumatoid arthritis, osteoarthritis.

**BIBLIOGRAFIA**

- DeVellis BM. Depression in rheumatological diseases. *Baillieres Clin Rheumatol* 1993; 7: 241-57.
- Hawley DJ, Wolfe F. Anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study of 400 patients. *J Rheumatol* 1988; 15: 932-41.
- Brown GK. A causal analysis of chronic pain and depression. *J Abnorm Psychol* 1990; 99: 127-37.
- Parker JC, Smarr KL, Angelone EO, Mothersead PK, Lee BS, Walker SE, et al. Psychological factors, immunologic activation, and disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 1992; 5: 196-201.
- Wells KB, Stewart A, Hays RD, Burnam MA, Rogers W, Daniels M, et al. The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA*. 1989; 18; 914-9.
- McFarlane AC, Brooks PM. Determinants of disability in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1988; 27: 7-14.
- Katz PP, Yelin EH. Prevalence and correlates of depressive symptoms among persons with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993; 20: 790-6.
- Pincus T, Griffith J, Pearce S, Isenberg D. Prevalence of self-reported depression in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 879-83.
- Kaufman KR. Etanercept, anticytokines and mania. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20: 239-41.
- Kahl KG, Bens S, Ziegler K, Rudolf S, Dibbelt L, Kordon A, Schweiger U. Cortisol, the cortisol-dehydroepiandrosterone ratio, and pro-inflammatory cytokines in patients with current major depressive disorder comorbid with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 667-71.
- Weiss DB, Dyrud J, House RM, Beresford TP. Psychiatric manifestations of autoimmune disorders. *Curr Treat Options Neurol* 2005; 7: 413-7.
- Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 201-17.
- Anisman H, Merali Z, Poulter MO, Hayley S. Cytokines as a precipitant of depressive illness: animal and human studies. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 963-72.
- De Filippis LG, Caliri A, Fichera C, Triolo G, Valentini G, Bagnato G, et al. The Osteoarthritis South Italy Study (OASIS) Group. Factors influencing pain, physical function and social functioning in patients with osteoarthritis in southern Italy. *Int J Clin Pharmacol Res* 2004; 24: 103-9.
- Magni G, Rossi MR, Rigatti-Luchini S, Merskey H. Chronic abdominal pain and depression. Epidemiologic findings in the United States. *Hispanic Health and Nutrition Examination Survey*. *Pain* 1992; 49: 77-85.
- Arnett FC, Steven ME, Bloch DA, Dennis JMS, Fries JF, Norman SC, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. 1988; 31: 315-24.
- Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959; 32: 50-5.
- Hamilton M. The Hamilton Rating Scale for Depression. In: Sartorius N, Ban T eds. *Assessment of Depression*. Berlin: Springer-Verlag 1986: 143-52.
- Fries JF, Spitz P, Kraines RG. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 137-45.
- Ranza R, Marchesoni A, Calori G, Bianchi G, Braga M, Canazza S, et al. The Italian version of the functional disability index of the Health Assessment Questionnaire. A reliable instrument for multicenter studies on rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 123-8.
- Grafton KV, Foster NE, Wright CC. Test-retest reliability of the Short-Form McGill Pain Questionnaire: assessment of infraclass correlation coefficients and limits of agreement in patients with osteoarthritis. *Clin J Pain* 2005; 21: 73-82.
- Fitzpatrick R, Newman S, Archer R, Shipley M. Social support, disability and depression: a longitudinal study of RA. *Social Sci Med* 1991; 33: 606-11.
- Arnou BA, Hunkeler EM, Blasey CM, Lee J, Constantino MJ, Fireman B, et al. Comorbid depression, chronic pain, and disability in primary care. *Psychosom Med* 2006; 68: 262-8.
- Giesecke T, Gracely RH, Williams DA, Geisser ME, Petzke FW, Clauw DJ. The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1577-84.
- Fifield J, Tennen H, Reisine S, McQuillan J. Depression and the long-term risk of pain, fatigue, and disability in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1851-7.