



A.D. MDLXII

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SASSARI

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laura in Fisioterapia

Presidente Prof. Lisai Pietro

**L'ALLENAMENTO DELLA FORZA NEL TRATTAMENTO
DELLA DEBOLEZZA MUSCOLARE
IN PERSONE CON SCLEROSI MULTIPLA:
UNA REVISIONE SISTEMATICA CON META-ANALISI**

Relatore:

Prof. ssa Deriu Franca

Correlatore:

Dott. Manca Andrea

Tesi di laurea di

Fiori Maria Laura

Anno Accademico 2015/2016

Indice

Introduzione.....	4
Materiali e metodi.....	6
Risultati.....	10
Discussione.....	15
Conclusione.....	24
Bibliografia.....	25

Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è una patologia infiammatoria, neurodegenerativa e immuno-mediata del sistema nervoso centrale, caratterizzata da infiammazione, demielinizzazione e degenerazione assonale primaria o secondaria (Kobelt e Pugliatti, 2005). Le manifestazioni cliniche includono perdita della vista, disturbi dei movimenti extra-oculari, parestesie, perdita della sensibilità, disartria, spasticità, atassia, e disfunzione vescicale. La debolezza muscolare e la fatica sono riconosciuti tra i problemi di tipo motorio più comuni (Andreasen et al. 2011; Hoang et al. 2013). Studi precedenti hanno mostrato che tali sintomi possono essere gestiti in modo efficace attraverso interventi basati sull'esercizio (Latimer-Cheung et al. 2013). Diversamente dal passato, alle persone con SM (PwMS) non è più sconsigliato l'esercizio (Petajan e White, 1999; Hayes et al. 2011), il quale è ora costantemente presente nei programmi di riabilitazione mirati ad affrontare le compromissioni funzionali indotte dalla malattia. Sebbene le persone con sclerosi multipla venissero principalmente coinvolte nell'allenamento aerobico, gli esercizi di potenziamento stanno progressivamente ricevendo attenzione come strumenti aggiuntivi per contrastare in primo luogo la debolezza muscolare e, secondariamente, la fatica e la perdita delle capacità funzionali (per le revisioni della letteratura, vedere: Kjølhede et al. 2012; Cruickshank et al. 2015). In seguito ad allenamento della forza sono stati riportati miglioramenti significativi nella prestazione muscolare variabile dall'8% (Broekmans et al. 2011) al 55% (White et al. 2004). Tuttavia, l'alta eterogeneità fra gli studi per quanto concerne il livello di disabilità dei partecipanti, i protocolli di allenamento, i distretti corporei, *outcomes* e i metodi di valutazione, ha impedito di stabilire una

stima precisa dell'incremento nella prestazione muscolare che le persone con sclerosi multipla possono ottenere a seguito di un periodo di allenamento di forza. Non si hanno informazioni esaustive, invece, sulla traslazione degli incrementi di forza osservati in miglioramenti funzionali a causa della discordanza tra gli studi che riportano un significativo miglioramento funzionale (Dalgas et al. 2009; de Souza-Teixeira et al. 2009; Kjølhede et al. 2015) o nessun cambiamento apprezzabile (Broekmans et al. 2011; Dodd et al. 2011; Brændvik et al. 2015).

Lo scopo di questa meta-analisi di studi clinici controllati randomizzati (RCT) condotti su persone con sclerosi multipla è stato, pertanto, quello di delineare una stima di dati aggregata non solo dei cambiamenti nella forza muscolare a seguito di protocolli di allenamento di forza, ma anche di altri *outcomes* chiave quali le prestazioni deambulatorie, la fatica, l'equilibrio, le attività della vita quotidiana e la qualità di vita.

Materiali e Metodi

La revisione è stata registrata nel Registro Prospettico Internazionale delle Revisioni Sistematiche (PROSPERO) Numero di registro: CRD42017058762.

Strategia di ricerca nella letteratura

La ricerca della letteratura si è basata sulle seguenti banche dati: MEDLINE, the Cochrane library, Scopus, Web of Science e PubMed. Inoltre, due registri pubblici di studi clinici (ClinicalTrials.gov; Cochrane Central Register of Controlled Trials) sono stati controllati per studi in corso o conclusi sull'argomento. Medical Subject Headings (MeSH) o parole chiave e sinonimi corrispondenti sono stati combinati, includendo i seguenti termini specifici: “*cross-education*”, “*cross-transfer*”, “*cross-training*,” “*interlimb transfer*,” “*strength transfer*,” “*contralateral strength training*,” “*unilateral strength training*,” “*resistance training*” e “*strength training*”. Ogni banca dati è stata analizzata dal primo record disponibile fino al 31 marzo 2017. Sono stati selezionati solo gli studi randomizzati controllati pubblicati in lingua inglese e sono state verificate le liste delle fonti di tutti gli articoli al fine di reperire ulteriori pubblicazioni sull'argomento.

Criteri di ammissibilità

Per questa revisione sono stati presi in considerazione gli studi che soddisfacevano i seguenti criteri: 1) partecipanti assegnati in modo casuale al gruppo di allenamento della forza o a un gruppo di controllo che non riceveva nessun intervento; 2) almeno un gruppo dello studio sottoposto all'allenamento

della forza con una durata minima di 3 settimane contro almeno il 50% della massima forza volontaria; 3) massima forza volontaria misurata con un dinamometro isometrico o isocinetico.

Gli studi sono stati esclusi se: 1) applicavano esercizi di rafforzamento per entrambi/tutti i gruppi (ad esempio, confrontando due differenti tipi di allenamento contro resistenza) ma senza un gruppo di controllo non-attivo; 2) si focalizzavano su esercizi misti o combinati o se venivano allenati sia gli arti inferiori che superiori nell'ambito dello stesso protocollo; 3) se le misure della ripetizione massimale erano ottenute in assenza della dinamometria.

Selezione degli studi

La ricerca iniziale è stata intrapresa da uno degli autori (AM). I titoli e gli *abstract* di tutti gli studi identificati sono stati selezionati e quelli che erano chiaramente al di fuori dello scopo della revisione sono stati rimossi. I duplicati sono stati rimossi in questa fase.

Dopo aver analizzato il titolo/*abstract*, due autori (AM, DD) in modo indipendente hanno selezionato gli studi per inclusione. Il testo completo di qualsiasi documento che potenzialmente soddisfaceva i criteri di inclusione è stato accuratamente esaminato. Sulla base delle informazioni presenti nel *full-text* degli articoli, gli studi eleggibili sono stati inclusi nella meta-analisi. In caso di disaccordo è stato condotto un confronto tra differenti punti di vista per raggiungere il consenso e, se necessario, un terzo autore (FD) ha contribuito alla decisione finale.

Estrazione dati e Gestione

Gli elementi chiave di ogni studio (design di studio, criteri di eleggibilità, tipologia di allenamento comprese le caratteristiche dettagliate dei protocolli di allenamento, il numero di partecipanti e gli *outcomes*) sono stati estratti da due degli autori (AM, DD) usando un modello personalizzato.

Rischio di bias

La qualità metodologica di tutti gli studi inclusi è stata valutata da due autori in modo indipendente (AM, DD), utilizzando il *Cochrane Collaboration Risk of bias tool*. Ogni studio è stato controllato per 6 potenziali fonti di *bias*: generazione della sequenza, occultamento assegnazione criptata, mascheramento dei partecipanti e del fisioterapista, mascheramento del *tester* e dello statistico, *outcomes* incompleti e riportati in maniera selettiva. In aggiunta, sono state verificati altre fonti di *bias* quali i *bias* di reclutamento, di contaminazione e di pubblicazione.

Analisi statistica

I dati estratti dagli studi sono stati combinati per la meta-analisi usando il software RevMan 5.3 (Review Manager, The Cochrane Collaboration). Sono state estratte da ciascun studio le variazioni grezze e percentuali indotte dall'allenamento. I dati grezzi (medie e deviazioni standard, SD) sono stati estratti o derivati dall'errore standard, dall'intervallo di confidenza al 95%, dai valori di significatività statistica (valore *p*), i valori di *t* o i valori di *F*. Se gli studi riportavano i risultati solo sotto forma di grafici, i punteggi delle medie e deviazioni standard venivano

stimati direttamente da questi grafici (van Middelkoop et al. 2011). In caso di dati mancanti è stata inviata una richiesta formale agli autori dello studio considerato. Al fine di standardizzare le variazioni, tutte le meta-analisi sono state eseguite applicando un modello *Random-effects*.

Per consentire l'interpretazione della dimensione dell'effetto della stima percentuale di variazione ottenuta combinando i dati, si è scelto di riportare la Differenza Media Standardizzata (SMD), la quale esprime l'effetto dell'intervento in unità standard piuttosto che nelle unità originali di misura. Secondo Cohen (1988), una SMD di 0,2 è da considerata come bassa, 0,5 come media e 0,8 come elevata. Il grado di eterogeneità tra gli studi è stato valutato usando il test del Chi-quadrato e il test dell'inconsistenza statistica (I^2) (Higgins et al. 2003). Un I^2 con un valore $>50\%$ è stato considerato come indicativo di alta eterogeneità. In caso di eterogeneità superiore a questa soglia, è stata effettuata un'analisi di sensibilità *leave-one-out* al fine di verificare se i risultati fossero eccessivamente influenzati da un singolo studio. Le meta-analisi sono state condotte sia sull'*outcome* primario (variazioni del livello di forza muscolare) sia sugli *outcomes* secondari quali la prestazione deambulatoria, la fatica, l'equilibrio e la qualità di vita. Ciascuna meta-analisi veniva condotta a condizione che almeno due studi condividessero lo stesso *outcome*. Se non diversamente specificato, i valori sono stati espressi come media \pm SD.

Risultati

Selezione degli studi

Il diagramma di flusso completo dello studio è mostrato nella Figura 1. Dei 1466 articoli di partenza, 1332 sono stati esclusi in quanto non-attinenti all'argomento, con 134 articoli rimanenti da sottoporre a ulteriori controlli. Di questi, 28 erano studi randomizzati controllati. Di questi, 18 studi sono stati eliminati per le ragioni riportate nella Tabella 2. Sono stati selezionati dieci studi randomizzati controllati, condotti tra il 2009 e 2017 ma solo 7 sono stati inclusi (4 studi pubblicati su riviste diverse dagli stessi autori erano basati sulle stesse serie di dati) ed illustrati nella Tabella 3, la quale riporta le caratteristiche cliniche e demografiche dei partecipanti, gruppi muscolari, intervento (regime di allenamento, durata, frequenza, volume, intensità), misure di *outcome*, entità del miglioramento della forza, differenza media standardizzata (SMD) e l'ottimizzazione delle procedure di test e allenamento.

Caratteristiche dell'allenamento e dei test

In sintesi, 6 studi si sono concentrati sui muscoli estensori del ginocchio (Broekmans et al. 2011; Dalgas et al. 2009; Kjolhede et al. 2015, 2016; Medina-Perez et al. 2014, 2016); di questi 4 hanno allenato anche i flessori del ginocchio (Broekmans et al. 2011; Dalgas et al. 2009; Kjolhede et al. 2015, 2016). In uno studio sono stati allenati i flessori plantari della caviglia (Fimland et al. 2010). Non è stato reperito nessuno studio randomizzato controllato sull'arto superiore. La durata media di allenamento media era di 15 ± 8 settimane (95% CI da 8 a 22). La frequenza media di allenamento era uguale a 2 sessioni a settimana (media

2.5±1.1; 95% CI da 1.5 a 3.5). In media gli studi constavano di 32±10 partecipanti (95% CI: 23-41).

La relazione sugli *outcomes* e della verifica dei protocolli e delle condizioni (per esempio il posizionamento e la stabilizzazione dei soggetti, gli angoli articolari, il test unilaterale o bilaterale, numero di serie, tempo di recupero permesso) è risultata piuttosto eterogenea (Tabella 2). Le modalità impiegate per testare la forza muscolare non erano standardizzate tra gli studi. Alcuni studi eseguivano test di forza isometrica su un dinamometro isocinetico (Broekmans et al. 2011; Dalgas et al. 2009) o impiegando un trasduttore di forza (Fimland et al. 2010; Medina-Perez et al. 2014, 2016), mentre altri studi eseguivano test isocinetici (Kjohede et al. 2016) sia isometrici che isocinetici (Broekmans et al. 2011) (Tabella 2).

Test della forza e ottimizzazione dell'allenamento

Riguardo l'adozione di azioni metodologiche finalizzate a ottimizzare le procedure di test/allenamento (Gandevia, 2001), sulla base delle informazioni fornite negli articoli 4 degli studi (57%) riportavano di aver effettuato una sessione di familiarizzazione (Broekmans et al. 2011; Fimland et al. 2010; Kjohede et al. 2015, 2016), 3 (43%) fornivano un *feedback* visivo durante il test di forza (Fimland et al. 2010; Kjohede et al. 2015; Medina-Perez et al. 2014), 2 (29%) fornivano incoraggiamenti verbali ai partecipanti durante il test (Fimland et al. 2010; Kjohede et al. 2015; Medina-Perez et al. 2014, 2016). Nessuno degli studi inclusi ha adottato procedure di *test-retest* per verificare l'affidabilità delle misurazioni di forza effettuate all'inizio.

Rischio di bias nei singoli studi

I risultati della valutazione della qualità dei singoli studi inclusi sono indicati come punteggi PEDro nella Tabella 2 e descritti graficamente in Figura 2 tramite lo strumento di stima del Rischio di *Bias* della *Cochrane Database for Systematic Review*. La media del punteggio PEDro era di 5.2 ± 0.7 (95% CI da 4.5 a 5.9; mediana 5). In tutti gli studi c'era un rischio di *bias* da moderato ad alto. Sebbene tutti gli studi fossero randomizzati controllati, l'assegnazione dei partecipanti ai gruppi era adeguatamente nascosta solo in 3 studi (Dalgas et al. 2009; Kjolhede et al. 2015, 2016). In 2 studi è stata prevista la 'cecità' (*blinding*) dei valutatori dei risultati (Dalgas et al. 2009; Medina-Perez et al. 2016). Una valutazione degli *outcomes* a distanza (*follow-up*) è stata effettuata in 2 studi (Broekmans et al. 2011; Medina-Perez et al. 2014), mentre l'analisi di intenzione al trattamento (*intention-to-treat*) è stata condotta solo in uno studio (Kjolhede et al. 2015).

Cambiamenti di forza in seguito all'allenamento di forza

I dati aggregati dagli studi inclusi hanno rivelato un aumento medio della forza massima del $13.8 \pm 7.7\%$ (95% CI da 8.6 a 19.0) a seguito dell'allenamento, mentre i gruppi di controllo hanno mostrato un incremento medio dello $0.7 \pm 4.3\%$ (95% CI -da 2.2 a 3.6). La dimensione dell'effetto (*effect size* secondo Cohen) tra i gruppi era da moderata a grande (SMD 0.71; 95% CI da 0.30 a 1.12). La Figura 3 mostra i risultati della meta-analisi relativa ai cambiamenti di forza dal Pre al Post. I dati di 334 persone con sclerosi multipla (PwMS) hanno rivelato un significativo miglioramento medio di 21 N (95% CI da 10.37 a 31.62; $p=0.0001$).

È stato tuttavia rilevato in questi studi un eccessivo grado di eterogeneità ($I^2 = 68\%$; $p=0.0005$). Sono state quindi condotte delle specifiche analisi di sensibilità, le quali hanno rilevato che la nostra stima aggregata era fortemente influenzata dal secondo braccio dello studio di Kjolhede et al. (2015) (dati ottenuti dai flessori del ginocchio). Per questa ragione, questo dato è stato rimosso impiegando un approccio *leave-one-out*, il quale ha portato ad una bassa eterogeneità ($I^2 = 29\%$; $p=0.18$) e ad una stima leggermente inferiore dell'effetto (+16.3 N; 95% CI: da 8.15 a 24.54; $p<0.0001$) (Figura 3). L'analisi per sottogruppi per gruppo muscolare ha rilevato significativi miglioramenti indotti dall'allenamento negli estensori del ginocchio dell'11% rispetto al Pre (+24.4 N; 95% CI da 10.8 a 38.04; $p=0.0004$; dati da 6 studi, 201 soggetti) con *effect size* da moderato a grande (SMD 0.61; 95% CI da 0.21 a 1.00). L'insieme dei dati sui flessori del ginocchio ha mostrato un incremento significativo nella forza massima del 18% (+9.3 N; 95% CI da 3.21 a 15.4; $p=0.04$; dati da 3 studi, 84 soggetti), con un *effect size* moderato (SMD 0.46; 95% CI da 0.02 a 0.90).

Cambiamenti negli outcomes secondari

Il dato aggregato si è rilevato meno consistente per gli *outcomes* secondari. Per quanto riguarda la maggior parte delle variabili che descrivono i cambiamenti nella capacità funzionale e nella qualità di vita a seguito dell'intervento, non è stato possibile eseguire alcuna meta-analisi in quanto meno di 2 studi condividevano lo stesso *outcome*. In particolare, tale limitazione si è presentata per l'equilibrio, la fatica, alcuni test sulla *performance* del cammino nonché la qualità di vita. E' stato possibile aggregare solo 3 studi (Broekmans et al. 2011;

Kjorhede et al. 2015, 2016) che condividevano 2 *oucomes* sulla prestazione deambulatoria. Per il test del cammino dei 2-minuti la raccolta dei dati da 88 soggetti non ha rivelato nessuna eterogeneità tra gli studi ($I^2= 0\%$) a fronte di un significativo miglioramento di circa il 10% nella velocità del cammino (+0.14 m/s; 95% CI da 0.01 a 0.27; $p=0.03$), con un *effect size* moderato (SMD 0.41). Analogamente, nel test del cammino dei 25 piedi cronometrati (*Timed 25-foot walk*) è emerso un simile miglioramento significativo di circa il 10% (+0.17 m/s; 95% CI 0.04 to 0.30; $p=0.01$) con un *effect size* da moderato a grande (SMD 0.54).

Discussione

Il presente studio aveva lo scopo di effettuare una revisione sistematica delle evidenze disponibili sulla somministrazione di protocolli di allenamento di forza nelle persone con sclerosi multipla (PwMS) e di raccogliere i dati dagli studi randomizzati controllati (RCT) per delineare una stima precisa dell'effetto. Un altro obiettivo di questo lavoro era quello di indagare se i significativi guadagni nella forza massima generalmente riportati dagli studi potessero tradursi in miglioramenti funzionali e della qualità di vita. Nel complesso, nonostante un numero relativamente alto di articoli che possono essere reperiti nelle banche dati biomediche, solo una parte limitata di essi soddisfaceva i criteri per l'inclusione nel presente studio. I dati sull'aumento della forza che le persone con sclerosi multipla (PwMS) possono ottenere a seguito dell'allenamento sono solidi in quanto ottenuti da un campione relativamente ampio ($n=299$) e con un *effect size* da moderato a grande. Ciò indica che i protocolli di forza sono efficaci nel migliorare la forza massima nella persone con sclerosi multipla (PwMS) caratterizzate da una disabilità da lieve a moderata (media EDSS 3.8 ± 0.6 ; 95% CI da 3.2 a 4.4). Tuttavia, va puntualizzato che si è potuto condurre il *pooling* dei dati solo su gruppi muscolari degli arti inferiori, principalmente sull'articolazione del ginocchio, pertanto i risultati qui ottenuti non possono essere generalizzati ad altri gruppi muscolari e distretti corporei. Sono pertanto necessari specifici studi sugli arti superiori e sul tronco per ottenere dati da questi distretti che sono frequentemente compromessi nella SM, ma meno studiati dalla ricerca clinica. La stima dell'effetto qui delineata è inoltre difficile da confrontare con una precedente meta-analisi condotta sullo stesso argomento (Cruickshank et al.

2015), a causa di macroscopiche differenze tra i due approcci. Nel loro lavoro, Cruickshank et al. hanno analizzato sia popolazioni con malattia di Parkinson che SM, concludendo che l'allenamento di forza era utile per l'incremento della *performance* muscolare nella malattia di Parkinson, ma in misura minore nella SM, in considerazione degli *effect sizes* rispettivamente di 0.88 e 0.31. Per quanto riguarda la SM, che è il principale *focus* del presente studio, il minore *effect size* riportato da Cruickshank et al. (0.31 rispetto a 0.54 del presente studio) può essere spiegato dalla scelta degli autori di raggruppare i dati degli studi con differenti *design* sperimentali (ovvero studi sia randomizzati che non-randomizzati), diverse regioni del corpo bersaglio dell'allenamento (cioè allenamento a livello di un solo distretto o di tutto il corpo), tipo di catena cinetica coinvolta (cioè catena aperta come "*leg extension*" o catena chiusa come "*leg press*"). Ad esempio, i dati da 2 studi non-RCT (De Bolt et al. 2004; Sabapathy et al. 2010) sono stati combinati insieme a quelli derivanti da RCT, il che potrebbe aver contribuito in qualche misura al ridotto *effect size* osservato. Inoltre, uno degli RCT inclusi (Dodd et al. 2011) comparava l'allenamento contro resistenza al comune trattamento fisioterapico (*usual care*) in associazione a uno specifico programma attentivo e sociale, il che contravveniva al nostro criterio di "gruppo di controllo non sottoposto ad alcun intervento", e che è stato inserito per controllare l'eterogeneità che poteva derivare dall'aggregazione dei dati da gruppi di controllo non coerenti tra loro. Per questa ragione, lo studio di Dodd et al (2011) è stato escluso. Un'altra fonte di discrepanza tra lo studio di Cruickshank ed il presente è la dimensione complessiva del campione su cui è stata calcolata la stima aggregata. Dopo aver escluso 2 studi non RCT e lo studio di Dodd et al. (2011), la coorte studiata da

Cruickshank et al (2015) scenderebbe a 119 soggetti (67 soggetti sperimentali + 52 controlli), meno della metà della nostra attuale dimensione campionaria ottenuta esclusivamente da studi RCT ($n=299$; 159 soggetti sperimentali + 140 controlli) dopo aver escluso i dati dei flessori del ginocchio ($n=35$; 18 soggetti sperimentali + 17 controlli) dello studio di Kjolhede et al. (2015), in cui si è riscontrata l'introduzione di un eccesso di eterogeneità. Infine, dal 2015 sono stati pubblicati altri 3 studi RCT includibili (Kjolhede et al. 2015; Medina-Perez et al. 2016; Kjolhede et al. 2016) che sono stati pertanto considerati per la presente analisi quantitativa.

Outcomes clinico-funzionali

I risultati relativi all'efficacia dell'allenamento su *outcomes* diversi da quelli relativi alla forza muscolare risultano meno solidi. Complessivamente, gli RCT che hanno analizzato se i cambiamenti di forza osservati potessero o meno influire sul funzionamento dei pazienti, tendono raramente a convergere su uno specifico *set* di misure di *outcome* per una determinata area o capacità funzionale (ad esempio, abilità nel cammino, equilibrio, resistenza alla fatica, qualità della vita). Ciò porta a poter aggregare i dati da 2 o 3 studi, al massimo. Conseguentemente, le stime dell'effetto che è stato possibile ottenere, dovrebbero essere considerate preliminari poiché calcolate su campioni di circa cento pazienti con sclerosi multipla. Tre studi (Broekmans et al. 2011; Kjolhede et al. 2015, 2016) hanno valutato i cambiamenti nell'abilità nel cammino dal test dei 2-minuti e dal test dei 25-piedi in seguito ad allenamento della forza muscolare. Le stime *pooled* hanno rilevato lievi ma significativi miglioramenti in entrambe le misure a seguito

dell'intervento. Il moderato *effect size* di tali differenze e la bassa numerosità campionaria sembrano tuttavia indicare una debole evidenza per i miglioramenti nei test del cammino in risposta all'allenamento di forza.

In particolare, si è messo in luce come ambiti fondamentali per la SM quali la qualità di vita, l'umore e la fatica siano raramente oggetto della ricerca di alta-qualità sulla forza e sul condizionamento. Ciò rende impossibile trarre conclusioni anche solo preliminari sugli effetti di questa modalità di allenamento su tali *outcomes*. È inoltre impossibile valutare l'impatto dell'allenamento di forza su altre funzioni fondamentali, come le attività di vita quotidiana, il cammino, l'equilibrio e lo stato cognitivo, a causa della bassa quantità e qualità dei dati attualmente disponibili.

Considerazioni metodologiche

La qualità metodologica degli studi inclusi variava da 4 a 6 punti sulla scala PEDro ma era, in generale, bassa dal momento che diversi criteri fondamentali responsabili della validità interna dei risultati non erano soddisfatti, con un conseguente elevato rischio di *bias*. Ciò era particolarmente preoccupante per i seguenti fattori:

Bias di selezione – Tutti gli studi inclusi erano RCT, ma l'occultamento della sequenza di allocazione era riportata solo nel 43% degli studi, il che solleva importanti dubbi sulla correttezza del processo di randomizzazione e su come i campioni prescelti siano rappresentativi della popolazione con SM destinata ad essere analizzata.

Bias di performance e di rilevazione– La cecità (*blinding*) dei valutatori dell'*outcome* è stata condotta solo da 2 studi su 7 (28%). Pertanto, il rischio che la conoscenza dell'intervento che è stato ricevuto possa aver influenzato in qualche modo le valutazioni effettuate non è stato adeguatamente controllato. Ciò può aver portato a sovrastimare i cambiamenti rilevati nei singoli studi e, di conseguenza, anche le risultanti stime dell'effetto calcolate in questa meta-analisi.

Bias di attrito– L'analisi di intenzione al trattamento (*intention-to-treat*) e l'adeguata gestione degli abbandoni (*drop-outs*) e dei dati mancanti sono state riportate solo in uno studio: ciò può avere condotto a un aumento della probabilità che le variazioni indotte dall'allenamento riportate siano basate su dati incompleti.

Potenza statistica – Solo 3 studi hanno condotto un'analisi *a priori* della potenza statistica necessaria per determinare il numero dei soggetti da reclutare e allenare (Broekmans et al. 2011; Dalgas et al. 2009; Kjolhede et al. 2016). Abbiamo condotto un'analisi della potenza *a posteriori* per ogni studio, sulla base delle dimensioni del campione e dell'*effect size* calcolato tra i soggetti di sperimentazione e di controllo al termine della fase di allenamento (vedere valori SMD, Tabella 2). Tre studi (Broekmans et al. 2011; Kjolhede et al. 2015; Medina-Perez et al. 2016) erano ad alta potenza (errore di probabilità $1-\beta > 0.9$), mentre gli altri avevano bassa potenza. La bassa potenza negli studi clinici può compromettere seriamente la validità dei risultati ottenuti. Conseguentemente, anche le stime di effetto prodotte dalla presente meta-analisi non sono al riparo dal rischio di tipo 1, il falso positivo.

L'effetto della familiarizzazione e dell'apprendimento – La valutazione della forza e dell'allenamento dei soggetti *naïve* senza precedente esperienza di test e

allenamento della forza muscolare come le persone con sclerosi multipla reclutate negli studi inclusi, pone alcuni dubbi sul potenziale ruolo dell'effetto dell'apprendimento o dei 'miglioramenti basati sulla pratica' (Dvir 2004) sui cambiamenti osservati. Il mancato o inadeguato controllo di tale fattore può portare a conclusioni errate sull'aumento della forza rilevato alla fine dell'allenamento, se per esempio sia stato determinato da un concreto miglioramento della prestazione muscolare o se invece fosse dovuto all'abitudine alla procedura di test. Questa argomentazione deve essere tenuta in considerazione dato che la valutazione può essa stessa migliorare la prestazione (Gleeson and Mercer, 1996; Manca et al., 2015).

Nonostante le implicazioni pratiche di tale fattore di confondimento, 3 studi su 7 non hanno previsto l'impiego di una specifica procedura di familiarizzazione ai test (Dalgas et al. 2009; Medina-Perez et al. 2014, 2016). L'autenticità dei cambiamenti indotti dall'allenamento riportati da questi singoli studi è quindi incerta.

Criteri per la valutazione ottimale della forza massima volontaria – Nel complesso gli studi erano privi di procedure uniformi di valutazione e non soddisfacevano i criteri individuati da Gandevia (2001) per condurre misurazioni ottimali della forza. Questi sono *step* metodologici volti a migliorare l'affidabilità e riproducibilità delle misurazioni effettuate e ad aumentare la probabilità che il reale picco di forza massima sia ottenuto da ciascun partecipante. Ad esempio, durante le sessioni di valutazione il *feedback* visivo era previsto in 4 studi (Broekmans et al. 2011; Dalgas et al. 2009; Kjolhede et al. 2016; Medina-Perez et al. 2016); inoltre, non sono stati forniti incoraggiamenti verbali in 3 studi

(Broekmans et al. 2011; Dalgas et al. 2009; Kjolhede et al. 2016). Il mancato controllo di questi accorgimenti metodologici solleva dubbi sulla massimalità degli sforzi muscolari effettuati e registrati.

Affidabilità – L'affidabilità *Test-retest* si riferisce al grado di coerenza/consistenza dei risultati del test nel tempo e si ottiene somministrando lo stesso test agli stessi individui almeno due volte (*test + retest*). Il grado di correlazione tra i punteggi dei 2 test è considerato un prerequisito per monitorare i cambiamenti delle misurazioni a seguito dell'intervento (Beckerman et al. 2001). A dispetto della rilevanza di questo *step* metodologico, nessuno degli studi inclusi ha impiegato procedure di *test-retest* per verificare la ripetibilità e stabilità delle misurazioni effettuate alla *baseline*. Pertanto, l'autenticità dei cambiamenti osservati è quindi in discussione poiché gli autori dei singoli studi potrebbero aver sovrastimato tali differenze dal *Pre* al *Post*.

Responsività – Nessuno degli studi inclusi ha esaminato la responsività delle misure di *outcome* (sia primari che secondari), la quale riflette il grado di cambiamento di un determinato *outcome* e il relativo cambiamento nello stato clinico o di salute del paziente (Husted et al. 2000). Le due principali stime statistiche di responsività più comunemente impiegate nella ricerca clinica sono: 1) il cambiamento minimo rilevabile (MDC), che è la variazione minima in un dato *outcome* o misura che assicura che il cambiamento osservato non sia il risultato di un errore di misurazione; 2) la differenza minima clinicamente importante (MCID), la quale è un valore di cambiamento in uno strumento che indica la quantità minima di cambiamento richiesta affinché il paziente senta una differenza tangibile nella variabile che è misurata. La responsività delle

misurazioni della forza è stata raramente riportata negli studi di allenamento muscolare condotti nella SM. In un recente studio non-controllato si è indagato l'effetto dell'allenamento isocinetico ad alta intensità dei muscoli dorsiflessori della caviglia (Manca et al. 2017a), ed è stato calcolato un MDC di 10.9-11.6%, il che indica che i guadagni di forza devono superare tale soglia per poter essere considerati 'significativi' e potenzialmente rilevanti. La variazione percentuale aggregata degli studi inclusi nella meta-analisi (+13.8%; 95% CI da 8.6 a 19.0) superava a malapena tale soglia. Per quanto riguarda gli *outcomes* secondari, per i quali è stato possibile aggregare dati solo da 3 studi (Broekmans et al. 2011; Kjolhede et al. 2015, 2016), i miglioramenti osservati nella velocità del cammino del test del cammino dei 2-minuti e del Test cronometrato sui 25 piedi (*Timed 25-foot*), di 0.14 m/s e 0.17 m/s rispettivamente, non superava il MDC di 0.26 m/s calcolato in un ampio studio osservazionale (Paltamaa et al. 2008). Hobart et al (2013) hanno mostrato che miglioramenti del 20% o più nel test cronometrato sui 25 piedi (*Timed 25-foot*) possono essere considerati clinicamente significativi nella SM. Negli studi qui inclusi i miglioramenti erano di circa il 10% e non superavano, pertanto, il *cutoff* minimo di responsività. In un recente studio (Baert et al. 2014), i punteggi MCID sono stati calcolati nelle persone con sclerosi multipla a moderata disabilità per il test del cammino dei 2-minuti sia dalla prospettiva del paziente (+9.6 m) che da quella del terapeuta (+6.8 m). Non possiamo confrontare i dati provenienti dagli studi inclusi in quanto i cambiamenti dal *Pre* al *Post* erano espressi in termini di velocità del cammino (m/s) piuttosto che in distanza percorsa. Sulla base delle evidenze disponibili ed a causa dell'esiguo numero di *outcomes* funzionali condivisi dagli studi, attualmente non

c'è alcuna possibilità di determinare se gli incrementi osservati nella forza possano avere avuto un impatto sulle capacità funzionali del paziente.

Limitazioni dello studio e direzioni future

L'eccessiva eterogeneità metodologica tra gli studi inclusi nonché le discrepanze nel modo di riportare i dati ne impediscono di trarre conclusioni definitive sull'efficacia dell'allenamento della forza nella popolazione con SM, in particolare per quegli *outcomes* che descrivono le capacità funzionali. La standardizzazione delle procedure e delle caratteristiche metodologiche è pertanto fondamentale per aumentare l'omogeneità e la rilevanza dei risultati forniti dai singoli studi clinici sull'allenamento della forza muscolare nelle persone con sclerosi multipla, argomento ora al centro degli interessi della comunità SM in generale, e dei neurologi, terapisti della neuroriabilitazione e fisiologi dell'esercizio, nello specifico. Tuttavia, la qualità complessiva degli studi è ancora bassa e richiede *step* operativi imprescindibili quali la definizione di popolazioni omogenee attraverso una adeguata stratificazione per sesso, regime farmacologico e decorso della malattia, ma anche convergenza verso procedure comuni di valutazione della forza e di protocolli di allenamento condivisi, nonché un maggior controllo delle condizioni sperimentali. Queste azioni sono indispensabili per massimizzare la qualità della ricerca futura sul tema e per contribuire a chiarire ulteriormente il ruolo e le potenziali implicazioni cliniche degli interventi basati sulla forza nella SM.

Conclusioni

Gli individui con SM e con una disabilità da lieve a moderata possono trarre beneficio dall'aumento della forza muscolare degli arti inferiori a seguito dei protocolli di allenamento di forza. Tuttavia, non è ancora affatto chiaro se i guadagni di forza comunemente riportati possano tradursi in miglioramenti delle capacità funzionali dei pazienti, della loro partecipazione sociale e qualità della vita, a causa delle discrepanze macroscopiche tra i protocolli di allenamento somministrati e dell'assenza di un *pool* ben definito di misure di *outcome* condivise tra gli studi.

Informativa

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse.

Bibliografia

Andreasen AK, Stenager E, Dalgas U. The effect of exercise therapy on fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011 Sep;17(9):1041-54.

Baert I, Freeman J, Smedal T, Dalgas U, Romberg A, Kalron A *et al*. Responsiveness and clinically meaningful improvement, according to disability level, of five walking measures after rehabilitation in multiple sclerosis: a European multicenter study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2014 Sep;28(7):621-31.

Beckerman H, Roebroeck ME, Lankhorst GJ, Becher JG, Bezemer PD, Verbeek AL (2001) Smallest real difference, a link between reproducibility and responsiveness. *Qual Life Res* 10:571-578.

Braendvik SM, Koret T, Helbostad JL, Lorås H, Bråthen G, Hovdal HO, Aamot IL. Treadmill Training or Progressive Strength Training to Improve Walking in People with Multiple Sclerosis? A Randomized Parallel Group Trial. *Physiother Res Int*. 2016 Dec;21(4):228-236.

Broekmans T, Roelants M, Feys P, Alders G, Gijbels D, Hanssen I, Stinissen P, Eijnde BO. Effects of long-term resistance training and simultaneous electro-stimulation on muscle strength and functional mobility in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011 Apr;17(4):468-77.

Cohen J (1988) *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed, Hillsdale; NJ: Lawrence Earlbaum Associates.

Coote S, Hughes L, Rainsford G, Minogue C, Donnelly A. Pilot randomized trial of progressive resistance exercise augmented by neuromuscular electrical stimulation for people with multiple sclerosis who use walking aids. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015 Feb;96(2):197-204.

Cruickshank TM, Reyes AR, Ziman MR. A systematic review and meta-analysis of strength training in individuals with multiple sclerosis or Parkinson disease. *Medicine (Baltimore).* 2015 Jan;94(4):e411.

Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Hansen HJ, Knudsen C, Overgaard K, Ingemann-Hansen T. Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. *Neurology.* 2009 Nov 3;73(18):1478-84.

Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Hansen HJ, Knudsen C, Overgaard K, Ingemann-Hansen T. Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training. *Mult Scler.* 2010 Apr;16(4):480-90.

Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Overgaard K, Ingemann-Hansen T. Muscle fiber size increases following resistance training in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010 Nov;16(11):1367-76.

Dalgas U, Stenager E, Lund C, Rasmussen C, Petersen T, Sørensen H, Ingemann-Hansen T, Overgaard K. Neural drive increases following resistance training in patients with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2013 Jul;260(7):1822-32.

de Souza-Teixeira F, Costilla S, Ayán C, García-López D, González-Gallego J, de Paz JA. Effects of resistance training in multiple sclerosis. *Int J Sports Med.* 2009 Apr;30(4):245-50.

DeBolt LS, McCubbin JA. The effects of home-based resistance exercise on balance, power, and mobility in adults with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004 Feb;85(2):290-7.

Dodd KJ, Taylor NF, Shields N, Prasad D, McDonald E, Gillon A. Progressive resistance training did not improve walking but can improve muscle performance, quality of life and fatigue in adults with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Mult Scler.* 2011 Nov;17(11):1362-74.

Dvir Z (2004) *Isokinetics: muscle testing, interpretation, and clinical applications.* 2nd ed, Elsevier Health Sciences.

Farup J, Dalgas U, Keytsman C, Eijnde BO, Wens I. High Intensity Training May Reverse the Fiber Type Specific Decline in Myogenic Stem Cells in Multiple Sclerosis Patients. *Front Physiol.* 2016 May 31;7:193.

Faul F, Erdfelder E, Lang AG and Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 2007; 39: 175–191.

Filipi, M. L., Leuschen, M. P., Huisinga, J., Schmaderer, L., Vogel, J., Kucera, D., & Stergiou, N. (2013). Impact of resistance training on balance and gait in Multiple Sclerosis. *International Journal of MS Care*, 15(SUPPL.1), 24-33.

Fimland MS, Helgerud J, Gruber M, Leivseth G, Hoff J. Enhanced neural drive after maximal strength training in multiple sclerosis patients. *Eur J Appl Physiol.* 2010 Sep;110(2):435-43.

Frevel D, Mäurer M. Internet-based home training is capable to improve balance in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2015 Feb;51(1):23-30.

Gandevia SC (2001) Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev* 81:1725-1789.

Gleeson NP, Mercer TH. The utility of isokinetic dynamometry in the assessment of human muscle function. *Sports Med*. 1996 Jan;21(1):18-34.

Hayes HA, Gappmaier E, LaStayo PC. Effects of high-intensity resistance training on strength, mobility, balance, and fatigue in individuals with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *J Neurol Phys Ther*. 2011 Mar;35(1):2-10.

Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003 Sep 6;327(7414):557-60.

Hoang PD, Gandevia SC, Herbert RD. Prevalence of joint contractures and muscle weakness in people with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil*. 2014;36(19):1588-93.

Hobart J, Blight AR, Goodman A, Lynn F, Putzki N. Timed 25-foot walk: direct evidence that improving 20% or greater is clinically meaningful in MS. *Neurology*. 2013 Apr 16;80(16):1509-17.

Hojjatollah NB, Khosrow E, Reza RS, Monireh MN. Effects of selected combined training on muscle strength in multiple sclerosis patients. *HealthMED*. 2012;6(4):1258-64.

Huisinga JM, Filipi ML, Stergiou N. Supervised resistance training results in changes in postural control in patients with multiple sclerosis. *Motor Control*. 2012 Jan;16(1):50-63.

Husted JA, Cook RJ, Farewell VT, Gladman DD. Methods for assessing responsiveness: a critical review and recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2000 May;53(5):459-68.

Kjølhede T, Dalgas U, Gade AB, Bjerre M, Stenager E, Petersen T, Vissing K. Acute and chronic cytokine responses to resistance exercise and training in people with multiple sclerosis. *Scand J Med Sci Sports*. 2016 Jul;26(7):824-34.

Kjølhede T, Vissing K, Dalgas U. Multiple sclerosis and progressive resistance training: a systematic review. *Mult Scler*. 2012 Sep;18(9):1215-28.

Kjølhede T, Vissing K, de Place L, Pedersen BG, Ringgaard S, Stenager E, Petersen T, Dalgas U. Neuromuscular adaptations to long-term progressive resistance training translates to improved functional capacity for people with multiple sclerosis and is maintained at follow-up. *Mult Scler*. 2015 Apr;21(5):599-611.

Kobelt G, Pugliatti M. Cost of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*. 2005 Jun;12 Suppl 1:63-7.

Latimer-Cheung AE, Martin Ginis KA, Hicks AL, Motl RW, Pilutti LA, Duggan M, Wheeler G, Persad R, Smith KM. Development of evidence-informed physical activity guidelines for adults with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013 Sep;94(9):1829-1836.

Magnani S, Olla S, Pau M, Palazzolo G, Tocco F, Doneddu A, Marcelli M, Loi A, Corona F, Corona F, Coghe G, Marrosu MG, Concu A, Cocco E, Marongiu E, Crisafulli A. Effects of Six Months Training on Physical Capacity and Metaboreflex Activity in Patients with Multiple Sclerosis. *Front Physiol.* 2016 Nov 14;7:531.

Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther.* 2003 Aug;83(8):713-21.

Manca A, Dvir Z, Dragone D, Mureddu G, Bua G, Deriu F. Time course of strength adaptations following high-intensity resistance training in individuals with multiple sclerosis. *Eur J Appl Physiol.* 2017a Apr;117(4):731-743.

Manca A, Cabboi MP, Dragone D, Ginatempo F, Ortu E, De Natale ER, Mercante B, Mureddu G, Bua G, Deriu F. "Resistance training for muscle weakness in multiple sclerosis: direct versus contralateral approach in individuals with ankle dorsiflexors' disparity in strength." *Arch Phys Med Rehabil.* 2017b Mar 22. pii: S0003-9993(17)30165-X. doi: 10.1016/j.apmr.2017.02.019. [Epub ahead of print].

Manca A, Pisanu F, Ortu E, De Natale ER, Ginatempo F, Dragone D, Tolu E, Deriu F. A comprehensive assessment of the cross-training effect in ankle dorsiflexors of healthy subjects: A randomized controlled study. *Gait Posture.* 2015 Jun;42(1):1-6.

Medina-Perez C, de Souza-Teixeira F, Fernandez-Gonzalo R, de Paz-Fernandez JA. Effects of a resistance training program and subsequent detraining on muscle strength and muscle power in multiple sclerosis patients. *NeuroRehabilitation*. 2014;34(3):523-30.

Medina-Perez C, de Souza-Teixeira F, Fernandez-Gonzalo R, Hernandez-Murua JA, Antonio de Paz-Fernandez J. Effects of high-speed power training on muscle strength and power in patients with multiple sclerosis. *J Rehabil Res Dev*. 2016;53(3):359-68.

Moradi M, Sahraian MA, Aghsaie A, Kordi MR, Meysamie A, Abolhasani M, Sobhani V. Effects of Eight-week Resistance Training Program in Men With Multiple Sclerosis. *Asian J Sports Med*. 2015 Jun;6(2):e22838.

Ortiz-Rubio A, Cabrera-Martos I, Rodríguez-Torres J, Fajardo-Contreras W, Díaz-Pelegrina A, Valenza MC. Effects of a Home-Based Upper Limb Training Program in Patients With Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016 Dec;97(12):2027-2033.

Paltamaa J, Sarasoja T, Leskinen E, Wikström J, Mälkiä E. Measuring deterioration in international classification of functioning domains of people with multiple sclerosis who are ambulatory. *Phys Ther*. 2008 Feb;88(2):176-90.

Petajan JH, White AT. Recommendations for physical activity in patients with multiple sclerosis. *Sports Med*. 1999 Mar;27(3):179-91.

Rice IM, Rice LA, Motl RW. Promoting Physical Activity Through a Manual Wheelchair Propulsion Intervention in Persons With Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015 Oct;96(10):1850-8.

Romberg A, Virtanen A, Ruutiainen J, Aunola S, Karppi SL, Vaara M, Surakka J, Pohjolainen T, Seppänen A. Effects of a 6-month exercise program on patients with multiple sclerosis: a randomized study. *Neurology.* 2004 Dec 14;63(11):2034-8.

Romberg A, Virtanen A, Ruutiainen J. Long-term exercise improves functional impairment but not quality of life in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2005 Jul;252(7):839-45.

Sabapathy NM, Minahan CL, Turner GT, Broadley SA. Comparing endurance- and resistance-exercise training in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study. *Clin Rehabil.* 2011 Jan;25(1):14-24.

Sangelaji B, Kordi M, Banihashemi F, Nabavi SM, Khodadadeh S, Dastoorpoor M. A combined exercise model for improving muscle strength, balance, walking distance, and motor agility in multiple sclerosis patients: A randomized clinical trial. *Iran J Neurol.* 2016 Jul 6;15(3):111-20.

van Middelkoop M, Rubinstein SM, Kuijpers T, Verhagen AP, Ostelo R, Koes BW, van Tulder MW. A systematic review on the effectiveness of physical and rehabilitation interventions for chronic non-specific low back pain. *Eur Spine J.* 2011 Jan;20(1):19-39.

Wens I, Dalgas U, Vandenabeele F, Grevendonk L, Verboven K, Hansen D, Eijnde BO. High Intensity Exercise in Multiple Sclerosis: Effects on Muscle Contractile Characteristics and Exercise Capacity, a Randomised Controlled Trial. *PLoS One*. 2015 Sep 29;10(9):e0133697.

Wens I, Dalgas U, Vandenabeele F, Verboven K, Hansen D, Deckx N, Cools N, Eijnde BO. High Intensity Aerobic and Resistance Exercise Can Improve Glucose Tolerance in Persons With Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2017 Mar;96(3):161-166.

Wens I, Hansen D, Verboven K, Deckx N, Kosten L, Stevens AL, Cools N, Eijnde BO. Impact of 24 Weeks of Resistance and Endurance Exercise on Glucose Tolerance in Persons with Multiple Sclerosis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2015 Oct;94(10 Suppl 1):838-47.

Wens I, Keytsman C, Deckx N, Cools N, Dalgas U, Eijnde BO. Brain derived neurotrophic factor in multiple sclerosis: effect of 24 weeks endurance and resistance training. *Eur J Neurol*. 2016 Jun;23(6):1028-35.

White LJ, McCoy SC, Castellano V, Gutierrez G, Stevens JE, Walter GA, Vandenborne K. Resistance training improves strength and functional capacity in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2004 Dec;10(6):668-74.

Figura 1

Figura 1 Diagramma di flusso dello studio

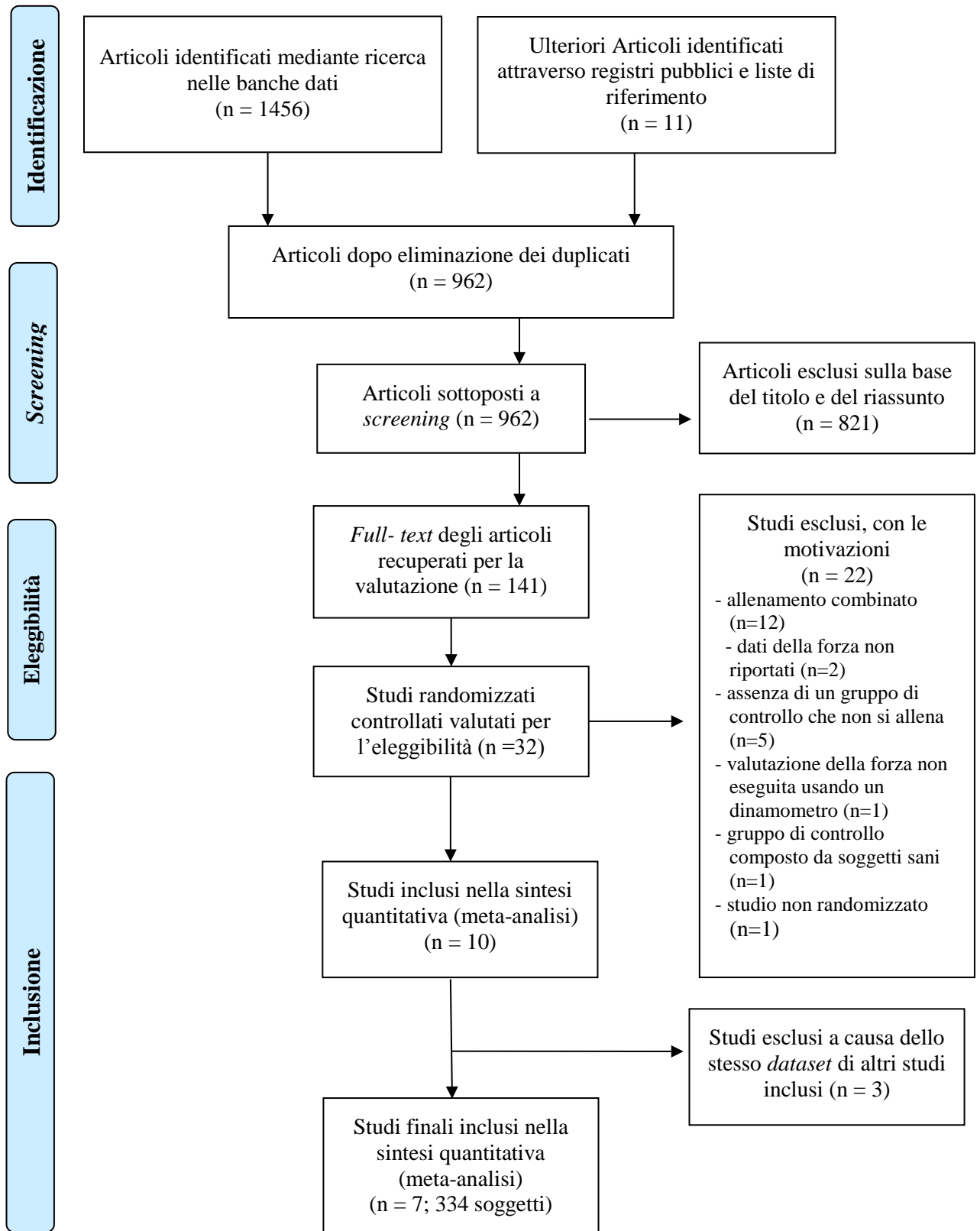


Tabella 1 Banche dati consultate e strategie di ricerca.

Banca dati	Termini di ricerca	Articoli reperiti
PubMed	<i>multiple sclerosis AND (strength training OR resistance training OR exercise therapy)</i>	170
Scopus Elsevier	<i>TITLE-ABS-KEY (Multiple sclerosis) AND (TITLE-ABS-KEY (strength training) OR TITLE-ABS-KEY (strength training)) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English"))</i>	223
WEB OF SCIENCE Thomson Reuters	<i>1. TOPIC: (multiple sclerosis) AND TOPIC: (resistance training) 2. TOPIC: (multiple sclerosis) AND TOPIC: (strength training) 3. #2 OR #1 Refined by: LANGUAGES: (ENGLISH)</i>	286
The Cochrane Library (CENTRAL) / Wiley Online	<i>"Multiple Sclerosis" AND ("Resistance Training" OR "Strength Training")</i>	110
Medline National Library of Medicine	<i>1 (multiple sclerosis AND resistance training) 2 (multiple sclerosis AND strength training) 3 #1 or #2</i>	667

Tabella 2 - Studi esclusi dalla meta-analisi finale

Autori	Anno	Titolo	Motivo di esclusione
Manca et al.	2017 ^b	Resistance training for muscle weakness in multiple sclerosis: direct versus contralateral approach in individuals with ankle dorsiflexors' disparity in strength	Assenza di un gruppo di controllo che non si allena
Wens et al.	2017	High Intensity Aerobic and Resistance Exercise Can Improve Glucose Tolerance in Persons With Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial.	Allenamento combinato
Braendvik et al.	2016	Treadmill Training or Progressive Strength Training to Improve Walking in People with Multiple Sclerosis? A Randomized Parallel Group Trial.	Dati della forza non riportati
Farup et al.	2016	High Intensity Training May Reverse the Fiber Type Specific Decline in Myogenic Stem Cells in Multiple Sclerosis Patients.	Allenamento combinato
Magnani et al.	2016	Effects of Six Months Training on Physical Capacity and Metaboreflex Activity in Patients with Multiple Sclerosis.	Allenamento combinato
Ortiz-Rubio et al.	2016	Effects of a Home-Based Upper Limb Training Program in Patients With Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial.	Allenamento combinato
Sangelaji et al.	2016	A combined exercise model for improving muscle strength, balance, walking distance, and motor agility in multiple sclerosis patients: A randomized clinical trial.	Allenamento combinato
Wens et al.	2016	Brain derived neurotrophic factor in multiple sclerosis: effect of 24 weeks endurance and resistance training.	Allenamento combinato
Moradi et al.	2015	Effects of Eight-week Resistance Training Program in Men With Multiple Sclerosis.	Valutazione della forza non eseguita usando un dinamometro
Coote et al.	2015	Pilot randomized trial of progressive resistance exercise augmented by neuromuscular electrical stimulation for people with multiple sclerosis who use walking aids.	Assenza di un gruppo di controllo che non si allena

Frevel et al.	2015	Internet-based home training is capable to improve balance in multiple sclerosis: a randomized controlled trial.	Assenza di un gruppo di controllo che non si allena / Protocollo di allenamento troppo eterogeneo
Rice et al.	2015	Promoting Physical Activity Through a Manual Wheelchair Propulsion Intervention in Persons With Multiple Sclerosis.	Allenamento combinato
Filipi et al.	2013	Impact of resistance training on balance and gait in Multiple Sclerosis.	Studio non randomizzato controllato
Hojjatollah et al.	2012	Effects of selected combined training on muscle strength in multiple sclerosis patients.	Allenamento combinato
Huisinga et al.	2012	Supervised resistance training results in changes in postural control in patients with multiple sclerosis.	Controlli sani
Dodd et al.	2011	Progressive resistance training did not improve walking but can improve muscle performance, quality of life and fatigue in adults with multiple sclerosis: a randomized controlled trial.	Assenza di un gruppo di controllo che non si allena
Hayes et al.	2011	Effects of high-intensity resistance training on strength, mobility, balance, and fatigue in individuals with multiple sclerosis: a randomized controlled trial.	Assenza di un gruppo di controllo che non si allena
Sabapathy et al.	2011	Comparing endurance- and resistance-exercise training in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study.	Allenamento combinato
Romberg et al.	2004	Effects of a 6-month exercise program on patients with multiple sclerosis: a randomized study.	Dati della forza non riportati
Romberg et al.	2005	Long-term exercise improves functional impairment but not quality of life in multiple sclerosis.	Allenamento combinato

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Broekmans 2011	+	-	-	+	-	+	
Dalgas 2009, 2010a, 2010b, 2013	+	+	-	+	-	+	
Fimland 2010	+	-	-	-	-	+	
Kjolhede 2015	+	+	-	-	+	+	
Kjolhede 2016	+	+	-	-	-	+	
Medina-Perez 2014	+	-	-	-	-	+	
Medina-Perez 2016	+	-	-	+	-	+	

Figura 2 Sommario del rischio di *bias* che riporta i giudizi degli autori su ciascun elemento di rischio di *bias* per ogni studio incluso. Il pallino verde significa "Basso rischio di *bias*". Il pallino rosso significa "Alto rischio di *bias*". Il campo vuoto significa "Rischio incerto di *bias*".

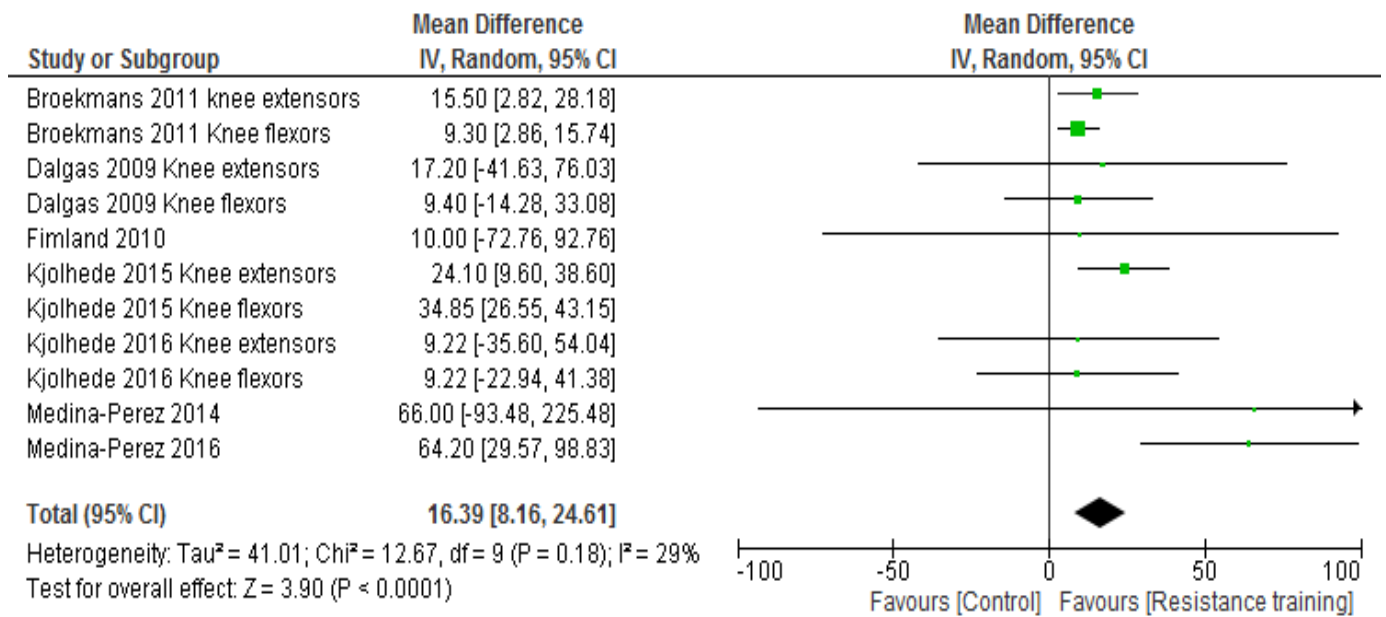


Figura 3 Il grafico (*Forest plot*) mostra l'effetto degli interventi di allenamento sulla forza massima (dati raccolti da 7 studi, 299 soggetti). IV, varianza inversa; Random, modello ad effetti casuali; CI, intervallo di confidenza; df, gradi di libertà; I², inconsistenza statistica. Significatività *set* $p < 0.05$. L'analisi di sensibilità ha rivelato un eccesso di eterogeneità dovuto al secondo braccio dello studio di Kjølhed et al. 2015 (flessori del ginocchio), che è stato perciò rimosso utilizzando una procedura di *leave-one-out*.

Tabella 3 Caratteristiche degli studi inclusi nella meta-analisi (n =10; 299 soggetti)

<i>Reference</i>	<i>PEDro score</i>	<i>Soggetti</i>	<i>Scala della malattia e Tipo</i>	<i>Gruppo muscolare</i>	<i>Intervento</i>	<i>Procedure di ottimizzazione</i>	<i>Misure di outcome</i>	<i>Cambiamenti di forza</i>
Broekmans et al. (2011)	6/10	11 EXP soggetti 14 CTRL soggetti, Età: 44.9±11.6 (EXP) 49.7±11.3 (CTRL)	EDSS: 2.0-6.5 Tipo: RR, SP, PP	Estensori del ginocchio	Allenamento gambe isotoniche unilaterali (<i>leg press, leg extension, leg curl</i>) con progressivo incremento in intensità e volume: 5 sessioni/2 wks X 20 wks	Familiarizzazione: Y Test/retest: N Incoraggiamenti verbali: N Feedback visivi: N	Estensione del ginocchio isometrica	+8.4%*
				Flessori del ginocchio			Flessione del ginocchio isometrica	+6.6% n.s.
Dalgas et al. 2009; 2010a; 2010b; 2013 #	6/10	19 EXP soggetti 19 CTRL soggetti, Età: 49.1±8.4 (EXP) 47.7±10.4 (CTRL)	EDSS: 3.0-5.5 Tipo: RR	Estensori del ginocchio	Isotonica <i>leg press, knee extension, hip flexion, hamstring curl, e hip extension</i> . 3-6 sets (principio di periodizzazione); 2 sessioni/wk X 12 wks	Familiarizzazione: N Test/retest: N Incoraggiamenti verbali: N Feedback visivi: N	Estensione del ginocchio isometrica	+11.4*
				Flessori del ginocchio			Flessione del ginocchio isometrica	+11.7*
Fimland et al. (2010)	4/10	7 EXP soggetti 7 CTRL soggetti, Età: 53.0±4.0 (EXP) 54.0±2.0 (CTRL)	EDSS: 2.0-6.5 Tipo: non riportato	Planta-flessori della caviglia	Isotonica <i>leg press</i> unilaterale orizzontale + <i>seated calf raises</i> , entrambi 4 reps X 4 sets (85-90% 1 RM); 5 sessioni/wks X 3 wks	Familiarizzazione: Y Test/retest: N Incoraggiamenti verbali: Y Feedback visivi: Y	Flessione plantare isometrica	+14.8%*
Kjølhed et al. (2015) §	6/10	18 EXP soggetti 17 CTRL soggetti, Età: 43.2±8.1 (<i>pooled sample</i>)	EDSS: 2.0-4.0 Tipo: RR	Estensori del ginocchio	Quattro esercizi per la parte inferiore del corpo (<i>horizontal leg press, hip flexion, leg extension e hamstring curl</i> da prono) e due esercizi per la parte superiore del corpo (<i>cable pull down e cable triceps extension</i>): 6-12 reps X 3-5 sets (principio di periodizzazione); 2/wk X 24 wks	Familiarizzazione: Y Test/retest: N Incoraggiamenti verbali: Y Feedback visivi: Y	Estensione del ginocchio isometrica	+17.5%*
				Flessori del ginocchio §			Flessione del ginocchio isometrica	+31.7%*

Kjølhed et al. (2016)	5/10	16 EXP soggetti 14 CTRL soggetti, Età: 44.6±7.0 (EXP) 42.2±8.0 (CTRL)	EDSS: 2.9±1.0 Tipo: RR	Estensori del ginocchio	Quattro esercizi per la parte inferiore del corpo (<i>horizontal leg press, hip flexion, leg extension e hamstring curl</i> da prono) e due esercizi per la parte superiore del corpo (<i>cable pull down e cable triceps extension</i>): 6-12 reps X 3-5 sets (principio di periodizzazione) 2/wk X 24 wks	Familiarizzazione: Y Test/retest: N Incoraggiamenti verbali: N Feedback visivi: N	Estensione del ginocchio isometrica	+10.1%*
				Flessori del ginocchio			Flessione del ginocchio isometrica	+23.1%*
Medina-Perez et al. (2014)	5/10	30 EXP soggetti 12 CTRL soggetti, Età: 49.6±11.0 (EXP) 46.2.0±7.5 (CTRL)	EDSS: 4.5±2.1/EXP (CTRL) Tipo: RR	Estensori del ginocchio	Estensioni del ginocchio bilaterali isotoniche concentriche- eccentriche 8-12 reps at 35-70% MVC X 3 sets (principio di periodizzazione); 2/wk X 12 wks	Familiarizzazione: N Test/retest: N Incoraggiamenti verbali: Y Feedback visivi: N	Estensione del ginocchio isometrica	+7.5%*
Medina-Perez et al. (2016)	5/10	20 EXP soggetti 20 CTRL soggetti, Età: 45.6 (41.5–49.6) (EXP) 41.3 (36.6–46.0) (CTRL)	EDSS: Tipo: RR	Estensori del ginocchio	Estensioni del ginocchio bilaterali isotoniche concentriche- eccentriche 8-12 reps a 35-70% MVC X 3 sets (principio di periodizzazione); 2/wk X 12 wks	Familiarizzazione: N Test/retest: N Incoraggiamenti verbali: Y Feedback visivi: N	Estensione del ginocchio isometrica	+8.8%*

PEDro score: 6-10 qualità alta; 4-5 qualità media; ≤ 3 qualità scarsa. EXP, soggetti della sperimentazione; CTRL, soggetti del controllo; EDSS, Expanded Disability Status Scale; RR, Remittente-recidivante; SP, Secondariamente progressiva; PP, Primariamente progressiva; wk, settimana (week); Y, sì (yes); N, no; *riportato nel testo completo come statisticamente significativo; n.s., non significativo; Reps, ripetizioni; RM, ripetizione massima; MVC, contrazione massima volontaria. #, studi che condividono lo stesso *dataset*. §, un braccio dello studio (flessori del ginocchio) rimosso dall'approccio *leave-one-out* in quanto comporta eccessiva eterogeneità.