



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2017/2018

Campus Universitario di Savona

Esercizio ad alta intensità verso esercizio a bassa intensità in soggetti con osteoartrosi di anca e ginocchio

Candidato:

Dott.ssa Vanessa Chiappa

Relatore:

Dott.ssa Silvia Gianola

INDICE

ABSTRACT	2
INTRODUZIONE.....	3
Inquadramento.....	3
Obiettivo della tesi	5
MATERIALE E METODI	6
Fonti e strategia di ricerca	6
Criteri di inclusione e esclusione	6
Selezione degli studi	7
Estrazione dei dati	7
Valutazione della qualità degli studi.....	7
Analisi statistica	8
RISULTATI.....	9
Selezione degli studi	9
Caratteristiche degli studi.....	10
Analisi degli outcome	12
Qualità degli studi.....	22
DISCUSSIONE	23
CONCLUSIONE	27
BIBLIOGRAFIA	28
Allegato 1.....	32

ABSTRACT

INTRODUZIONE. L'osteoartrosi è una malattia cronica caratterizzata da dolore, gonfiore e rigidità articolari, che portano a limitazione della funzionalità. La diagnosi si basa su criteri clinici e radiologici, mentre la presa in cura consiste principalmente in attività fisica volta al miglioramento della sintomatologia e della funzionalità. Tuttavia, non è chiaro quali siano i parametri migliori da adottare.

OBIETTIVO. Scopo dell'elaborato è valutare se sia più indicato un programma di esercizi ad alta intensità o a bassa intensità in soggetti con osteoartrosi alle ginocchia e alle anche.

MATERIALE E METODI. La ricerca della letteratura è stata condotta interrogando i database Medline e PEDro senza limitazioni di tempo, al fine di selezionare RCT focalizzati su interventi di esercizio fisico modulato ad intensità differenti considerando gli outcome funzionali di interesse riabilitativo. Gli studi inclusi sono stati analizzati per la loro qualità metodologica tramite la scala Pedro ed i loro risultati riassunti in modo sistematico ma narrativo.

RISULTATI. Sono stati inclusi 16 articoli e analizzati in totale 13 studi. In 9 di questi il gruppo di intervento è stato sottoposto agli stessi esercizi del gruppo di controllo ma con intensità maggiore, mentre negli altri 4 il gruppo di intervento ha eseguito gli stessi esercizi del gruppo di controllo ma con l'aggiunta di altra attività. Il campione analizzato è stato prevalentemente di genere femminile con un'età compresa tra i 40 e gli 80 anni.

DISCUSSIONE. Dall'esaminazione degli studi inclusi emerge che i soggetti sottoposti ad un programma di esercizi hanno miglioramenti in termini di dolore e funzionalità. La differenza dei risultati con un programma ad intensità maggiore non si è rivelata tuttavia rilevante nella maggior parte degli studi. La qualità metodologica degli RCT inclusi è risultata essere per lo più sufficiente e solo per alcuni studi classificata come buona.

CONCLUSIONE. Non è ancora chiaro se sia più indicato un programma di esercizi ad alta o a bassa intensità, per cui servirebbero studi più omogenei fra loro e di qualità migliore per trarre conclusioni più forti in merito ai rischi e benefici di tali interventi.

INTRODUZIONE

Inquadramento

L'artrosi (OA) è un disturbo che coinvolge articolazioni mobili, caratterizzate da stress cellulare e degradazione della matrice extracellulare dovute a micro e macro-lesioni, e che si manifesta prima come uno squilibrio molecolare (metabolismo anormale del tessuto articolare) seguito da squilibri anatomici e/o fisiologici (degradazione della cartilagine, rimodellamento osseo, formazione di osteofiti, infiammazione articolare e perdita della normale funzione dell'articolazione) (2).

È una condizione cronica e incurabile (1), caratterizzata da dolori articolari, gonfiore e rigidità che portano a limiti nelle attività e restrizioni della partecipazione (2). Risulta infatti come una delle cause principali di disabilità nel mondo, con una prevalenza elevata e in crescita(1-2). Contribuisce al 2,4% di tutti gli anni vissuti con disabilità ed è stata classificata come il 10° contributore principale degli anni vissuti con disabilità globali. Si stima che il 9,6% degli uomini e il 18% delle donne oltre i 60 anni abbia OA sintomatica (2). La prevalenza è maggiore nelle donne e aumenta con l'età (2-3), raggiungendo il 33,6% nella popolazione con età pari o superiore a 65 anni (2)

Per quanto riguarda l'artrosi ad anca e ginocchio, questa è il terzo disturbo muscoloscheletrico più frequente a livello mondiale (4). Ha una prevalenza globale del 5%, che si prevede aumenterà con l'invecchiamento della popolazione (2). Le cifre del Global Burden of Disease (GBD 2013) stimavano che 242 milioni di persone vivessero nel mondo con OA dell'anca e del ginocchio sintomatica e che questa condizione fosse maggiormente presente nelle donne, che ne riferiscono oltretutto con più frequenza la sintomatologia, dando come risultato una prevalenza di OA sia sintomatica sia radiografica a ginocchio e anca del 2,3% nei maschi e 4,5% nelle femmine, con un aumento dei numeri nei paesi ad alto reddito, in cui si arriva al 4,9% per i maschi e al 9,1% per le femmine. (2).

Si è osservato che l'artrosi si sviluppa per alterazione biomeccanica anatomica o funzionale su un'articolazione suscettibile. Questi fattori di rischio biomeccanici sono ad esempio la displasia d'anca, impingement femoroacetabolare, varismo o valgismo del ginocchio, dismetria di oltre 1 cm, deficit funzionale del quadricipite. In ogni caso non sempre la presenza di questi elementi determina lo sviluppo di OA, perché la suscettibilità dell'articolazione è determinata da fattori sistemici (5). Fra i fattori di rischio più importanti abbiamo il sesso, in quanto le donne hanno maggior rischio di sviluppare artrosi, e l'obesità che aumenta il rischio di 3 volte e ne accelera la

progressione, probabilmente a causa dell'azione di adipochine infiammatorie. Vi è inoltre una forte base genetica (5).

La diagnosi si basa principalmente su criteri clinici e criteri radiologici. Per quanto riguarda la diagnosi clinica si osservano segni e sintomi secondo le ACR diagnostic criteria per l'artrosi dell'anca e le ACR diagnostic criteria per il ginocchio (7-8). Alla radiografia invece è possibile vedere osteofiti, diminuzione dello spazio intrarticolare, sclerosi e deformità ossea, ed è possibile farne una stadiazione ad esempio attraverso la Kellgren-Lawrence Grading Scale (9- 10).

Figura 1. Classificazione Kallgren Lawrence (knee)

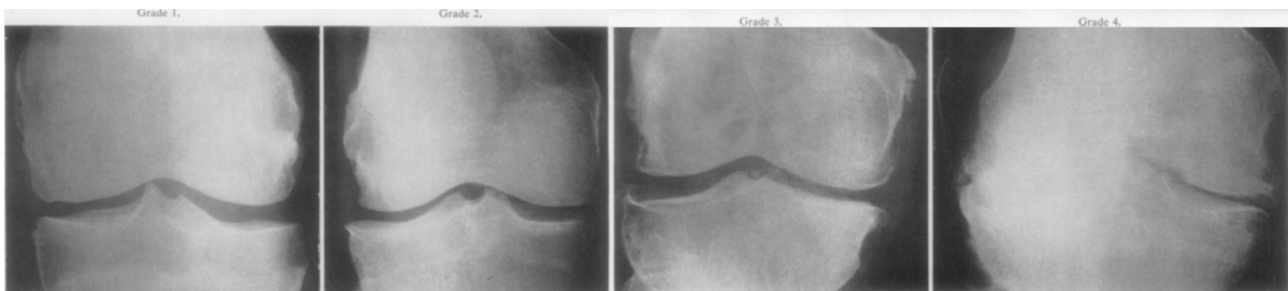


Figura2. Classificazione Kallgren Lawrence (hip)



È stato notato che l'OA asintomatica diagnosticata radiologicamente è precursore dell'OA sintomatica (6). Con l'evolvere della situazione poi si è visto che dolore e limitazione funzionale pian piano aumentano, portando a un declino funzionale. Tale declino funzionale si è visto comunque non essere uguale in tutti i pazienti, ma dipendere anche da altre variabili, quali impairment funzionali come appunto l'aumento del dolore, o diminuzione della forza, del ROM, della propriocezione; a causa anche di fattori cognitivi; comorbidità e obesità; fattori psicologici e sociali; e di abitudini salutari quali un'attività fisica regolare che si è visto essere un fattore prognostico positivo (11). Quindi in caso di OA sintomatica solitamente si ha una riduzione dell'attività fisica, che tuttavia porta a un declino funzionale. La diminuzione della funzionalità a sua volta comporta una diminuzione della capacità di self-management e un aumento delle comorbidità (2-3).

L'attività fisica risulta invece efficace nel migliorare i sintomi e la funzionalità nei pazienti con OA (3-11), sia attraverso esercizi di rinforzo muscolare sia attraverso attività aerobica (12-13).

L'OMS definisce l'attività fisica come qualsiasi movimento corporeo (comprese attività lavorative, sportive, ricreative) prodotto da muscoli scheletrici che richiede un dispendio energetico. Mentre "esercizio" è una sottocategoria dell'attività fisica, pianificata, strutturata, ripetitiva e che mira a migliorare o mantenere uno o più componenti della forma fisica (14).

In ogni caso i programmi di esercizio variano rispetto ai parametri magnitudine, frequenza, intensità, durata. A questo proposito c'è un'evidenza di bassa qualità riguardo a quali siano i parametri con cui gli esercizi hanno maggior efficacia in caso di OA ad anca e ginocchio, non è ben chiaro infatti se un programma di attività fisica o esercizi ad alta intensità dia maggiori benefici rispetto a un programma a bassa intensità, e se un'attività ad alta intensità dia maggiori effetti avversi (15). Ultimamente anche le raccomandazioni EULAR hanno rimarcato l'importanza dell'attività fisica in caso di OA ad anca e ginocchio, concludendo che le raccomandazioni per l'attività fisica per la popolazione generale suggerite dall'OMS e dall'American College of Sport Medicine (che includono attività fisica a moderata o elevata intensità, rinforzo muscolare, esercizi di flessibilità e esercizi neuromuscolari) sono applicabili in generale anche in caso di malattie reumatiche, come spondilite anchilosante/artrite reumatoide/artrosi ad anca e ginocchio. Tuttavia la RS effettuata per valutare l'efficacia di questo tipo di attività fisica ha incluso studi in cui la popolazione poteva essere affetta da spondilite anchilosante o da artrite reumatoide o da artrosi, e che potevano avere come trattamento nel gruppo di controllo un'attività a minore intensità o anche attention control o usual care o waiting list; quindi la raccomandazione è stata estesa a tutte tre le condizioni prese in considerazione benché eterogenee, limitandone la precisione. Quindi raccomandazioni malattia-specifica sarebbero utili. In più non è stato preso in esame quale fosse la migliore intensità dell'attività proposta in termine di benefici, ma viene solo affermato che l'attività proposta a soggetti sani può essere applicata anche alla popolazione sopra citata. (16-17)

Pertanto non è ancora chiaro se è migliore un'attività a bassa intensità o un'attività ad alta intensità in caso di artrosi di anca e ginocchio.

Obiettivo della tesi

L'obiettivo di questo studio è quello di dirimere l'incertezza relativa al dosaggio di intensità maggiore di attività fisica per ottenere maggiori benefici nei soggetti con OA di anca e ginocchio.

Per questo scopo è stata effettuata un'analisi della letteratura, secondo una revisione sistematica di trial controllati randomizzati.

La ricerca è stata svolta formulando i quesiti clinici sui rispettivi database in base al modello PICO(S), prendendo come popolazione (P) individui con artrosi di anca e/o ginocchio, che svolgano come intervento (I) attività fisica, confrontata (C) con un'attività a minore intensità. Sono stati inoltre presi in considerazione come disegni di studio (S) solo RCT.

MATERIALE E METODI

Fonti e strategia di ricerca

La ricerca è stata effettuata prendendo in considerazione studi pubblicati su Medline e PEDro fino al 10 marzo 2019 senza limitazioni di anno. Sono stati presi in considerazione solo articoli in lingua inglese, e come ulteriore limite è stato applicato il filtro per soli Randomized Controlled Trials (RCTs). In appendice 1 è presente la strategia di ricerca per entrambe le banche dati.

Criteri di inclusione e esclusione

Sono stati inclusi solo studi RCTs, condotti su una popolazione con artrosi di ginocchio e/o anca confermata clinicamente o radiologicamente, di cui un gruppo sia stato sottoposto a attività fisica ad alta intensità e un altro a attività fisica a bassa intensità.

Per attività fisica ad alta intensità è stata considerata un'attività fisica o un programma di esercizi che, in confronto al gruppo di controllo, abbia avuto un aumento progressivo del tempo di lavoro in termini di frequenza delle sedute o durata dell'attività o numero delle sessioni; o un aumento del lavoro in termini di aumento della resistenza o del numero di ripetizioni; o un aumento in spesa di energie nell'eseguire l'attività, prendendo in considerazione per esempio la frequenza cardiaca.

Per cui sono stati inclusi solo studi che comparassero lo stesso esercizio eseguito a intensità diverse; o studi in cui entrambe i gruppi dello studio avessero eseguito la stessa attività, con l'aggiunta di ulteriori esercizi o attività fisica nel gruppo sperimentale. Sono stati inoltre inclusi solo RCT scritti in lingua inglese. Infine, sono stati esclusi studi in cui il gruppo di controllo avesse un programma che non prevedeva esercizi, e cioè allungamento passivo, educazione o placebo.

Selezione degli studi

Dopo eliminazione dei duplicati attraverso il software Mendeley (18), uno sperimentatore ha svolto uno screening in base al titolo e successivamente in base all'abstract. In caso l'articolo fosse ritenuto interessante è stato selezionato per l'acquisizione del full text al fine di valutarne l'inclusione in base ai criteri di inclusione ed esclusione. Nell'ultima fase, in caso di dubbio sull'inclusione degli studi è stato consultato un secondo sperimentatore.

Estrazione dei dati

Da ciascuno degli articoli inclusi uno sperimentatore ha estratto informazioni relative al numero di soggetti inclusi, alle loro caratteristiche in termini di genere, età e diagnosi, agli interventi nel gruppo di controllo e nel gruppo di intervento e alle misure di outcome usate. Sono state inoltre costituite opportune tabelle per riassumere i principali risultati inerenti le misure di outcome.

Valutazione della qualità degli studi

Degli studi inclusi nella revisione è stata eseguita una valutazione qualitativa attraverso la Physiotherapy Evidence Databased Scale (PEDro), basata sulla lista Delphi sviluppata da Verhagen e colleghi al Department of Epidemiology, University of Maastricht, a cui sono stati aggiunti due item non presenti nella Delphi list (items 8 e 10 della scala di PEDro). Questa scala ha l'obiettivo di identificare rapidamente quali studi clinici randomizzati hanno una validità interna (criteri 2-9), informazioni statistiche sufficienti per renderne i risultati interpretabili (criteri 10-11) e valutarne la validità esterna (o "generabilità" o "applicabilità", criterio 1).

La scala in questione è costituita da 11 item ad ognuno dei quali si associa un punto se il criterio è pienamente soddisfatto dallo studio preso in analisi. La somma dei punti va a costituire la valutazione finale dello studio. Solo il punteggio assegnato al primo criterio non viene incluso nel punteggio totale. Gli 11 item sono:

- 1) I criteri di eleggibilità sono stati specificati
- 2) I soggetti sono stati assegnati in maniera randomizzata ai gruppi
- 3) L'assegnazione dei soggetti ai gruppi era celata
- 4) I gruppi erano simili all'inizio dello studio per quanto riguarda i più importanti indicatori prognostici
- 5) Tutti i soggetti erano "ciechi" rispetto al trattamento
- 6) Tutti i terapeuti erano "ciechi" rispetto al tipo di trattamento somministrato

- 7) Tutti i valutatori erano “ciechi” rispetto ad almeno uno degli obiettivi principali dello studio
- 8) I risultati di almeno un obiettivo dello studio sono stati ottenuti in più dell’85% dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi
- 9) Tutti i soggetti analizzati al termine dello studio hanno ricevuto il trattamento (sperimentale o di controllo) cui erano stati assegnati oppure, se non è stato così, i dati di almeno uno degli obiettivi principali sono stati analizzati per “intention to treat”
- 10) I risultati della comparazione statistica tra i gruppi sono riportati per almeno uno degli obiettivi principali
- 11) Lo studio fornisce sia misure di grandezza che di variabilità per almeno uno degli obiettivi principali

Analisi statistica

Per valutare gli effetti dell’intervento, sono stati raggruppati tutti gli studi che utilizzavano gli stessi interventi comparati per osservare il cambiamento di un determinato outcome. La sintesi è stata descrittiva.

RISULTATI

Selezione degli studi

La strategia di ricerca nelle banche dati Medline e PEDro ha prodotto un totale di 5554 articoli.

Dopo la rimozione dei duplicati sono rimasti 4904 articoli, dei quali è stato eseguito un primo screening attraverso la lettura del titolo per valutarne la possibile congruenza con i criteri di inclusione/esclusione, con conseguente selezione di 179 articoli. Dopo lettura dell'abstract sono stati eliminati ulteriori 75 articoli, portando a selezionarne 104.

Degli articoli rimasti, dalla lettura del full text sono stati selezionati 16 articoli conformi ai criteri di inclusione/esclusione, di cui uno studio in corso senza ancora risultati.

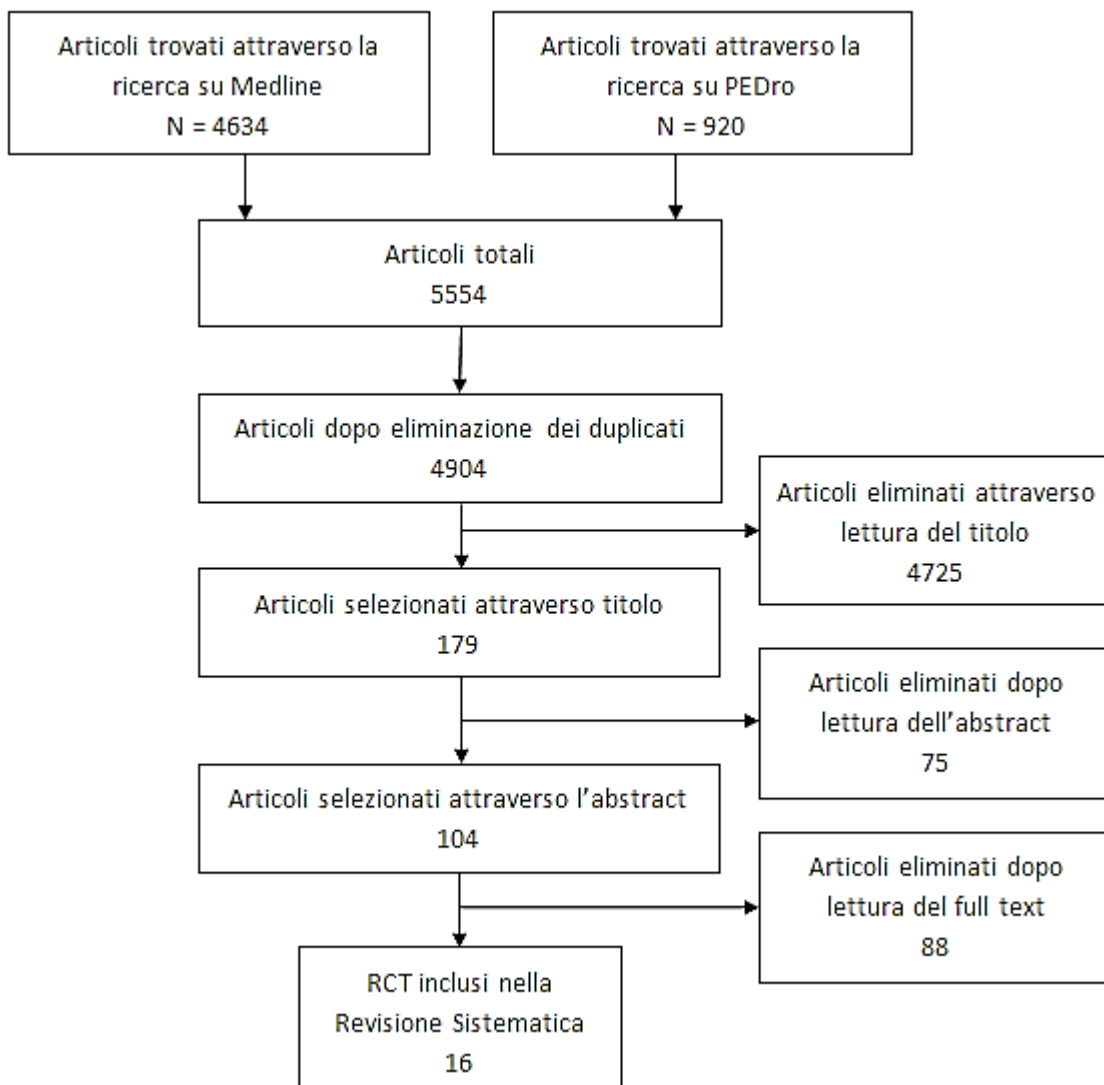


Figura 3: Flow chart per la selezione degli articoli

Caratteristiche degli studi

I 15 RCT sono stati pubblicati tra il 1999 e il 2018, di cui due studi sono stati descritti ciascuno da due articoli e sono stati trattati come un unico studio nella valutazione. È stato identificato anche 1 studio potenzialmente includibile nella RS (Messier P. et al, 2013) in quanto soddisfacente i criteri di inclusione della RS, tuttavia i risultati non sono ancora disponibili (19).

La Tabella 1 mostra le caratteristiche generali degli studi. In totale sono stati coinvolti 727 partecipanti, di cui la maggior parte donne, con un'età compresa tra i 40 e gli 80 anni; inoltre più studi hanno preso in considerazione una popolazione con artrosi alle ginocchia piuttosto che alle anche (9 su 13, di cui 1 ha incluso anche soggetti con artrosi all'anca).

Nove studi hanno avuto nel gruppo di intervento gli stessi esercizi del gruppo di controllo ma con intensità maggiore, 4 studi hanno avuto nel gruppo di intervento gli stessi esercizi del gruppo di controllo ma con l'aggiunta di altra attività.

Tabella 1. Caratteristiche generali degli studi

Studio	N° partecipanti	Condizione partecipanti	Intervento	Controllo
Mangione K, 1999 (20)	39	Donne > uomini, età 71 anni $\pm$ 6,9, artrosi alle ginocchia con diagnosi radiologica e/o segni clinici di OA	- training ad alta intensità su cicloergometro	- training a bassa intensità su cicloergometro
McCarthy, 2004 * (21,22)	214	Donne > uomini, età media 64,7anni, artrosi alle ginocchia secondo criteri ACR e evidenza all'Rx	- programma di esercizi a casa + esercizi supervisionati	- programma di esercizi a casa
Jan M, 2008 (23)	102	Donne > uomini, età media 62,6, artrosi alle ginocchia secondo ACR KOA, di grado $\leq$ 3 Kallegren-Lawrence	- esercizi ad alta intensità	- esercizi a bassa intensità
NG N, 2010 (24)	36	Donne > uomini, 42-73 anni, artrosi alle ginocchia o alle anche confermata dal medico	-glucosamina solfato + programma progressivo di camminata per 5 giorni/settimana	-glucosamina solfato + programma progressivo di camminata per 3 giorni/settimana

Foroughi N, 2011 * (25,26)	54	Donne, >40 anni, artrosi alle anche secondo ACR KOA	- esercizi di resistenza ad alta intensità	- esercizi sham (come il programma sperimentale, ma senza ab-adduzione, estensione di ginocchio bilaterale, resistenza minima, senza progressione)
Fukumoto Y, 2012 (27)	46	Donne, età media 53,4 anni, artrosi alle anche stadiata secondo classificazione dell'Associazione Ortopedica Giapponese da 1 a 4	- esercizi a casa a bassa intensità e alta velocità	- esercizi a casa a bassa intensità e bassa velocità
Kumar S, 2013 (28)	44	25 donne e 19 uomini, 40-65 anni, artrosi alle ginocchia di grado < 4 Kallgren-Lawrence	- ultrasuono + esercizi di rinforzo + training propriocettivo	- ultrasuono + esercizi di rinforzo
Osteras H, 2016 (29)	33	21 donne e 12 uomini, 35-75 anni, artrosi all'anca, grado 1-3 Kellgren-Lawrence	- esercizio ad alto dosaggio	- esercizio a basso dosaggio
Singh S, 2016 (30)	30	16 donne e 14 uomini, età media $55,1 \pm 4,11$ anni, artrosi al ginocchio secondo ACR KOA, grado 2-3 Kellgren-Lawrence	- esercizi convenzionali e allungamento + rinforzo del quadricipite	- esercizi convenzionali e allungamento
Ferraz B, 2017 (31)	48	Donne, 50-60anni, artrosi al ginocchio secondo ACR KOA criteria, grado 2-3 Kellgren-Lawrence	- training ad alta intensità - training a bassa intensità con restrizione del flusso sanguigno	- training a bassa intensità
Keogh J, 2018 (32)	27	Donne > uomini, 40-80 anni, artrosi al ginocchio (diagnosi da chirurgo ortopedico)	- training ad alta intensità	- training continuo a moderata intensità

Isaramalai S, 2018 (33)	75	58 donne e 17 uomini, ≥ 60 anni, artrosi al ginocchio secondo ACR KOA, grado < 4 Kellgren-Lawrence	- PEM-PRE= educazione sulla gestione ergonomica della partecipazione + esercizi con resistenza progressiva	- ST= trattamento standard basato sull'educazione - PEM-NWE= educazione sulla gestione ergonomica della partecipazione + esercizi senza resistenza
Pazit L, 2018 (34)	30	Donne > uomini, $67,8 \pm 6,5$ anni, artrosi alle ginocchia secondo criteri ACR	- training di resistenza ad alta velocità + esercizi di equilibrio	- nessun trattamento - training di resistenza ad alta velocità

* due articoli parlano dello stesso studio

Analisi degli outcome

Nella tabella 2 vengono descritte le misure di outcome usate in ogni studio incluso nella Revisione e quante valutazioni sono state effettuate. Per quanto riguarda il dolore e la funzionalità non tutti gli studi hanno indagato questi aspetti con le stesse scale. Infatti la scala maggiormente adottata è stata la WOMAC, usata in 11 studi, ma suddivisa nelle sue 3 sottocategorie *pain*, *stiffness* e *disability* in 6 studi, mentre rappresentata con lo score totale in altri 3 studi, usata per indagare solo dolore e funzionalità nello studio di Jan et al. (23), e usata per indagare solo le ADL nello studio di Kumar et al. (28). Mentre lo studio di Fukumoto et al. (27) ha usato solamente la Harris Hip Score. Per indagare anche la qualità di vita Keogh et al (32) ha usato la Laquesne, gli RCT di McCarthy et al. (21, 22) e di Ferraz et al. (31) hanno usato la SF36 e lo studio di McCarthy et al. (21, 22) anche la EuroQol. Per quanto riguarda il dolore la AIMS pain score è stata usata dallo studio di Mangione et al. (20), mentre 3 studi hanno adottato la VAS (21, 22, 27, 29) e uno la NRS (28). La funzionalità è stata poi indagata spesso considerando aspetti indiretti dell'effetto clinico (es. picco di consumo dell'ossigeno, forza muscolare con dinamometro, dimensione muscolare all'ecografia).

Tabella 2. Misure di outcome e follow-up degli studi inclusi

Studio	Misure di Outcome	Follow-up
Mangione K, 1999 (20)	Timed chair rise 6MWT Arthritis Impact Measurement Scale 2 Velocità del cammino (Gait Mat II) Picco di consumo dell'ossigeno	Valutazioni alla baseline e alla fine del trattamento (a 10 settimane)

McCarthy, 2004 * (21,22)	Aggregate Locomotor Function score (ALF) 8 metre walk time Stair ascent and descent time Transferring from sitting to standing time VAS WOMAC (pain, stiffness, physical function) SF-36 Aderenza all'esercizio a casa EuroQol Forza muscolare con dinamometro Dynamic balance ROM (flessione del ginocchio)	Valutazioni alla baseline, nel post trattamento, e a 6 mesi e 12 mesi dal post trattamento.
Jan M, 2008 (23)	WOMAC (pain, physical function) Walking time su 4 terreni differenti Forza nella flessione e estensione del ginocchio (tramite dinamometro)	Valutazioni alla baseline e a fine trattamento (8 settimane)
NG N, 2010 (24)	Active Australia physical activity questions WOMAC (pain, stiffness, disability) Self-Paced Step Test Arthritis Self-efficacy scale Self-Regulation Scale Self-efficacy for Physical Activity scale Goldberg anxiety and depression scale Body weight	Valutazioni alla baseline, a 6, a 12, a 18 (fine trattamento), a 24 settimane
Foroughi N, 2011 * (25,26)	Allineamento dinamico Momento di adduzione al ginocchio Velocità nel cammino Forza muscolare WOMAC (pain, stiffness, disability)	Valutazioni alla baseline e a fine trattamento (a 24 settimane)
Fukumoto Y, 2012 (27)	Forza muscolare (dinamometro) Stair ascending test Massima velocità nel cammino Timed up and go 3min walking Harris Hip Score (pain, walking function, ADL, hip ROM) VAS 0-100 Massa e composizione muscolare (US)	Valutazione alla baseline e a fine trattamento (a 8 settimane)
Kumar S, 2013 (28)	NRS Reduced WOMAC Goniometric scale (valutazione della propriocezione tramite riproduzione della flessione target al ginocchio)	Valutazioni alla baseline e dopo 4 settimane
Osteras H, 2016 (29)	VAS 0-100 WOMAC Hospital Anxiety and Depression Scale Stair walking test 30 second sit to stand	Valutazioni alla baseline, nel post-intervento (8 settimane), dopo 6 mesi dalla fine dell'intervento

Singh S, 2016 (30)	Forza muscolare (sfigmomanometro) Endurance WOMAC 6MWT	Valutazioni alla baseline e nel post-intervento (6 settimane)
Ferraz B, 2017 (31)	1RM test per leg press, per knee extension Time stands test Timed up and go Tomografia computerizzata (per la sezione trasversa del quadricipite) WOMAC (pain, stiffness, physical function) SF-36	Valutazione alla baseline e a fine trattamento (a 12 settimane)
Keogh J, 2018 (32)	WOMAC Lequesne Index 30seconds Sit to stand Timed up and go Habitual gait speed test Composizione corporea attraverso impedenziometro	Valutazioni alla baseline e alla fine dello studio (8 settimane dall'inizio)
Isaramalai S, 2018 (33)	Versione Thai del Self-care Questionnaire Versione Thai della WOMAC (pain, stiffness, physical function)	Valutazioni alla baseline, alla settimana 5, al termine del trattamento (settimana 9)
Pazit L, 2018 (34)	30s chair stand test Timed up and go Four square step test Timed stair climb test Postura Propriocezione del ginocchio Lunghezza e rapidità del passo Forza dell'arto inferiore Trail Making Test Digit Span Stroop Color and Word Test WOMAC (pain, stiffness, physical function) Assessment of Quality of life Incidental and Planned exercise Questionnaire Falls efficacy scale Short assessment for patient satisfaction measure	Valutazioni alla baseline e alla fine del trattamento (settimana 8)

* due articoli parlano dello stesso studio

Lo studio di Mangione et al. del 1999 (20) è il primo studio che ha voluto valutare la differenza in termini di outcome fra due gruppi di soggetti con OA al ginocchio seguiti con attività a intensità diverse, che si sono allenati per 3 volte a settimana per circa 1 ora, con un riscaldamento iniziale,

25' di allenamento con cicloergometro, e defaticamento finale; in cui l'intensità è stata monitorata attraverso la frequenza cardiaca. Alla fine dello studio sia nell'allenamento ad alta intensità (60%-75% HR) sia in quello a bassa intensità (30%-45% HR) ci sono stati miglioramenti in tutte le misure di outcome, senza differenze inter-gruppo. 3 soggetti sono stati però esclusi dal chair rise perché non capaci nello svolgerlo, altri 7 dal 6MWT perché si sono rifiutati, altri 8 non hanno terminato la valutazione della capacità aerobica e della velocità del cammino per ipertensione o perdita d'aria dal boccaglio. Durante lo studio ci sono stati 2 effetti avversi ma non dovuti all'allenamento e l'aderenza al programma di esercizi è stata del 92.2%, senza differenze intergruppo.

Successivamente McCarthy et al. (21, 22) ha valutato la differenza di efficacia fra un trattamento basato solo su esercizi svolti individualmente a casa, rispetto all'aggiunta di un programma di esercizi eseguiti in palestra sotto la supervisione di un fisioterapista, in soggetti con OA al ginocchio. Il programma di esercizi di rinforzo, resistenza ed equilibrio domiciliari era impostato con un'intensità del 60%, incrementata a 4 e 8 settimane rispettivamente al 70% e 80%, mentre il gruppo di intervento svolgeva anche un programma bisettimanale di esercizi di rinforzo ad intensità progressiva, di camminata, stretching ed equilibrio per 45 minuti. Si è riscontrato un miglioramento statisticamente significativo alla ALF e alla VAS, riportata come dolore durante il cammino, in tutti i follow-up. Tuttavia, il gruppo di intervento ha migliorato alla ALF del 14%, 11% e 15% di più rispetto al gruppo di controllo nei follow-up, mentre alla VAS è migliorato del 33%, 21% e 25% di più. Anche al punteggio totale della WOMAC il gruppo sperimentale ha avuto risultati più significativi. Alla SF36 in generale si è osservato un miglioramento statisticamente significativo solo per il dolore e la funzionalità fisica, con un punteggio migliore per il gruppo di intervento, mentre alla EUROQOL non c'è stato alcun cambiamento significativo. La compliance al programma domiciliare è risultata però bassa, in particolare nel gruppo di controllo a 6 mesi il 29,9% dei soggetti non eseguiva affatto gli esercizi, contro il 25% del gruppo di intervento con una mediana di 2 allenamenti a settimana in entrambi, che a 12 mesi è passata a una volta settimanale nel gruppo di controllo, per un tempo di 15 minuti nella maggior parte dei casi per entrambe i gruppi. Inoltre, non sono stati valutati nel post trattamento 24 soggetti (17 del gruppo di controllo), a 6 mesi altri 8 (7 del gruppo di controllo), a 12 mesi ulteriori 31 soggetti (8 del gruppo di controllo) per aver smesso di eseguire gli esercizi o per essersi sottoposti a intervento o a infiltrazione. In ogni caso l'analisi dei dati è stata svolta per intention to treat.

Jan et al. (23) ha osservato che un programma di esercizi di rinforzo determina effetti positivi rispetto al non eseguirli, senza differenze significative nel caso si adotti un'intensità maggiore. Lo

studio ha incluso 102 soggetti suddivisi in 3 gruppi: uno senza un programma di esercizi e due che hanno svolto un allenamento trisettimanale di rinforzo dei flessori ed estensori del ginocchio per 8 settimane. Il gruppo con esercizi a bassa intensità ha svolto un allenamento di 30' con una resistenza del 10% 1RM eseguendo 10 serie di 15 ripetizioni, mentre quello ad alta intensità ha iniziato con una resistenza del 60% 1RM con 8 ripetizioni x 3 serie per la durata di circa 50' di allenamento; ritestando 1RM e aumentando la resistenza del 5% con cadenza bisettimanale. Al termine nei gruppi HR e LR ci sono stati miglioramenti significativi per la WOMAC ai domini del dolore e della funzionalità, al walking time, alla valutazione della forza nella flessione ed estensione del ginocchio rispetto al gruppo che non ha eseguito esercizi ($P < 0.008$), senza però differenze statisticamente significative fra i gruppi che hanno eseguito gli esercizi, anche se con una maggiore intensità di allenamento si sono ottenuti effetti migliori. Tuttavia, durante lo studio nel gruppo LR c'è stata un'aderenza del 100% all'esercizio, mentre nel gruppo HR 3 soggetti hanno interrotto l'allenamento per via del dolore insorto al ginocchio, infine 4 soggetti nel gruppo che non ha svolto esercizi non sono stati valutati al follow-up per motivi personali. L'analisi dei dati è stata svolta per intenzione al trattamento.

Nello studio di Ng et al. del 2010 (24) si è osservato che l'uso di Glucosamina Solfato (GS) insieme ad un programma di camminata dà effetti positivi sul dolore e sulla funzionalità. Paragonando due allenamenti a intensità diverse non sono state però riscontrate differenze significative, con il gruppo di intervento che ha dimostrato scarsa aderenza al trattamento, finendo quasi con l'equiparare l'intensità del gruppo di controllo. I soggetti arruolati avevano diagnosi di OA al ginocchio o all'anca e dopo essere stati suddivisi in 2 gruppi, entrambi trattati dall'inizio con la GS, dopo 6 settimane a uno è stato chiesto di camminare per 3 volte a settimana e all'altro 5 volte, eseguendo 1500 passi al giorno, poi 3000 passi entro la 12° settimana e 6000 passi entro la 18°, per continuare con questa intensità o intraprendere altra attività per le successive 6 settimane. Tuttavia, all'allenamento si è riscontrata una compliance del 100% nel gruppo di camminata trisettimanale nel numero di allenamenti settimanali, mentre nel gruppo con camminata pentasettimanale è stata del 93% alla settima settimana e del 58% alla sedicesima settimana, risultando in una differenza non significativa nel numero di giorni di allenamento fra i due gruppi, visto che il gruppo di intervento ha camminato infine 3.93 ± 1.09 volte alla settimana. Non c'è stata una compliance totale neanche nel numero di passi indicato dal programma, che è stato rispettato dal gruppo con allenamento trisettimanale e pentasettimanale rispettivamente per l'89% e 93%, 75% e 79%, e per l'83% e 50% a 6, 12 e 18 settimane. Dei 36 soggetti inclusi 3 sono usciti nelle

prime 6 settimane e altri 5 durante il programma di camminata, ma non per motivi attribuibili al programma. Alla sesta settimana c'è stato un miglioramento significativo al Self-Paced Step Test e alla WOMAC per la rigidità e la funzionalità fisica ma non per il dolore, mentre fra la sesta e la ventiquattresima settimana si sono osservati miglioramenti significativi alla SPS e alla WOMAC per il dolore e la funzionalità fisica, senza differenze significative fra i due gruppi.

Foroughi et al. (25, 26) ha comparato due gruppi sottoposti ad allenamento supervisionato per un periodo di 6 mesi con cadenza trisettimanale, di cui uno ha svolto esercizi ad alta intensità all'80% di 1RM che comprendevano 3 serie di 8 ripetizioni di estensione del ginocchio, adduzione ed abduzione dell'anca, flessione bilaterale delle ginocchia, leg press e flessione plantare, rivalutando 1RM e aumentando del 3% l'intensità bisettimanalmente; mentre l'altro ha eseguito gli stessi esercizi, ma senza l'adduzione d'anca e con estensione di ginocchio bilaterale per 2 serie di 8 ripetizioni per ogni esercizio, con resistenza minima e senza progressione. Al termine dello studio dolore, stiffness e disabilità alla WOMAC sono migliorate nel tempo in entrambe i gruppi ($P<0.003$), ma senza differenze significative fra di essi. La forza nell'estensione di ginocchio è migliorata con maggior significatività nel gruppo di intervento ($P=0.002$), mentre la velocità nel cammino è migliorata ($P=0.001$) senza differenze intergruppo. Durante lo studio 5 soggetti (3 nel gruppo di controllo) sono stati persi al follow-up e due (uno per ogni gruppo) hanno abbandonato a causa del dolore al ginocchio o all'anca; dati per altri 6 soggetti non sono stati estratti per problemi tecnici; infine soggetti con OA laterale sono stati esclusi dall'analisi statistica (4 nel gruppo di controllo). Al termine dello studio si sono contati 18 soggetti nel gruppo di intervento e 19 nell'altro, con un'aderenza al trattamento dell'85% e del 92% rispettivamente. Nel gruppo di intervento inoltre soggetti con OA più severa non sono riusciti ad aumentare il carico come richiesto a causa del dolore.

Fukumoto et al. (27) ha usato esercizi domiciliari effettuati con bende elastiche in pazienti con OA all'anca. Lo studio è durato 8 settimane, in cui entrambe i gruppi hanno eseguito 2 serie di 10 ripetizioni per 4 esercizi a entrambi gli arti inferiori (abduzione, estensione, flessione d'anca, estensione di ginocchio) per le prime 2 settimane, aumentando poi la dose a 3 serie di 10 ripetizioni. Il gruppo che eseguiva l'esercizio con maggiore intensità era stato istruito ad eseguire la fase concentrica il più rapidamente possibile. Durante lo studio nel gruppo di intervento si sono ritirati 4 soggetti di cui 2 per dolore, mentre nel gruppo di controllo 3 soggetti ma nessuno per eventi avversi al trattamento. Lo studio ha visto una compliance al trattamento dell'81% per il gruppo di intervento e dell'86% per il gruppo di controllo. Al termine il gruppo sperimentale ha

migliorato significativamente al Timed Up and Go con risultati migliori rispetto al gruppo di controllo ($P<0.05$), mentre non sono risultate differenze significative fra i due gruppi nel cambiamento della massima velocità, del 3-min walking test, dell'Harris Hip Score e della VAS. L'intensità ecografica del grande gluteo si è ridotta maggiormente nel gruppo di intervento rispetto al gruppo sperimentale ($P<0.05$). Non sono state riscontrate differenze significative nell'aumento della forza fra i due gruppi, anche se 3 soggetti non sono stati valutati per incapacità nell'eseguire il test.

Kumar et al. (28) ha concluso che l'aggiunta di un allenamento propriocettivo determina risultati migliori in termini di dolore e funzionalità rispetto al solo trattamento con US e esercizi. Lo studio è durato 4 settimane ed è stato eseguito su 44 soggetti con OA al ginocchio divisi in due gruppi, di cui entrambi sono stati trattati con US ed esercizi con frequenza trisettimanale che comprendevano riscaldamento, stretching e esercizi di rinforzo per flessori ed estensori del ginocchio e flessori, estensori, abduttori ed extrarotatori d'anca, eseguiti con 3 serie da 10 ripetizioni in CCA, in cui la resistenza veniva aumentata settimanalmente del 10%. Il gruppo di intervento in aggiunta eseguiva trisettimanalmente un allenamento propriocettivo con undici esercizi a difficoltà crescente. Entrambe i gruppi hanno mostrato un miglioramento significativo sia per il dolore alla NRS ($P<0.001$) sia per la funzionalità alla WOMAC ($P<0.05$), con differenze statisticamente significative fra i gruppi al punteggio NRS e WOMAC nel post trattamento. Alla NRS il gruppo di intervento ha modificato il punteggio di 2.68 ± 0.33 punti e il gruppo di controllo di 2.23 ± 0.04 punti, mentre alla WOMAC il gruppo sperimentale ha migliorato di 16.37 ± 0.67 punti e il gruppo di controllo di 13.59 ± 0.93 punti. Alla fine delle 4 settimane il gruppo sperimentale ha mostrato anche un miglioramento statisticamente maggiore rispetto al gruppo di controllo nella valutazione della propiocezione ($P<0.05$).

Osteras et al. (29) ha dimostrato che un programma di esercizi combinato migliora il dolore e la funzionalità, ma senza differenze significative nei risultati nel caso di un aumento di intensità, perdendo però gli effetti nel lungo termine nel caso non venga consigliato di continuare un programma di esercizi strutturato. In questo studio soggetti con OA all'anca hanno eseguito un allenamento trisettimanale supervisionato per 8 settimane che comprendeva attività aerobica e esercizi per il rinforzo di quadricipiti ed ischiocrurali. Nel particolare, il gruppo di intervento MET ha eseguito 10'-20' di lavoro aerobico, esercizi di rinforzo per 3 serie da 30 ripetizioni e 10' di attività su cicloergometro al 60%-80% della frequenza cardiaca massima, o con un punteggio di 12-14 alla Borg. Lo stesso programma è stato eseguito dal gruppo di controllo ET, ma con 2 serie di 10

ripetizioni ed un lavoro aerobico di 5-10 minuti. Entrambe i gruppi sono migliorati senza particolari differenze fra di essi: la VAS nel post-trattamento si è ridotta del 46% per il gruppo MET e del 30% per il gruppo ET, anche nel sit-to-stand come misura della funzionalità e nella WOMAC non si sono riscontrate differenze statisticamente significative fra i due gruppi. Analogamente, a 6 mesi le valutazioni non hanno riportato differenze statisticamente significative fra i gruppi, mostrando tuttavia un deterioramento nei sintomi e nella funzionalità rispetto ai risultati ottenuti precedentemente. Durante il trattamento 2 soggetti del gruppo di controllo hanno abbandonato lo studio (1 per dolore) ed altri 12 hanno abbandonato prima del follow-up (7 del gruppo di controllo).

Singh et al. (30) ha dimostrato che un rinforzo degli abduttori d'anca aggiunto a esercizi convenzionali procura miglioramenti significativi della funzionalità in soggetti con OA al ginocchio che hanno dolore principalmente nella regione mediale. Lo studio ha confrontato 30 soggetti divisi in modo randomizzato in due gruppi: uno di controllo, che eseguiva stretching ed esercizi di rinforzo del quadricipite e dell'arto inferiore in generale, iniziando con un carico di 1 serie x 10 ripetizioni al 50% 1RM fino ad arrivare a 3 serie x 10 ripetizioni al 65% 1RM; ed uno di intervento, che in aggiunta eseguiva per 5 volte a settimana esercizi di rinforzo degli abduttori. Entrambi si sono allenati per 6 settimane e 1RM è stato rimisurato settimanalmente. I miglioramenti si sono osservati in entrambe i gruppi alla WOMAC e al 6MWT e il gruppo sperimentale ha riportato miglioramenti statisticamente significativi. Il punteggio alla WOMAC è passato infatti da 116.13 ± 16.01 a 59.46 ± 12.44 per il gruppo di intervento, e da 113.93 ± 16.40 a 82.73 ± 13.96 per il gruppo di controllo, mentre al 6MWT è passato da 280.13 ± 28.27 a 378.37 ± 27.81 , e da 279.11 ± 49.23 a 320.07 ± 46.40 .

Ferraz et al. (31) ha confrontato un training del quadricipite a bassa intensità (LI-RT) rispetto a un training a bassa intensità con restrizione del flusso sanguigno al quadricipite (BFRT) e ad un training ad alta intensità (HI-RT), osservando che i gruppi sperimentali hanno ottenuto risultati statisticamente significativi per diversi outcome, sebbene un training a bassa intensità sia da preferire per migliorare il dolore. Durante lo studio i gruppi LI-RT e BFRT hanno eseguito gli esercizi al 20% 1RM mentre il gruppo HI-RT li ha eseguiti al 50% 1RM, aumentata dalla seconda settimana rispettivamente fino al 30% 1RM e 80% 1RM, insieme all'aumento delle serie e ripetizioni. Lo studio completato dal 70.83% dei soggetti inclusi ha visto diversi dropout: 6 dal gruppo HI-RT (4 per dolore), 4 dal gruppo LI-RT e 4 dal gruppo BFRT. I dati tuttavia sono stati analizzati con modalità intention to treat. Al termine i gruppi HR e BFRT hanno ottenuto risultati statisticamente

significativi senza differenze significative intergruppo alla valutazione della forza al test 1RM leg press e 1RM knee extension, al TST e al CSA del quadricipite, mentre miglioramenti significativi non sono stati osservati nel gruppo LI-RT. Invece, lo score totale della WOMAC è migliorato in tutti i gruppi in modo significativo (HI-RT -39%, ES = 1.23, P = 0.016; LI-RT -42%, ES = 0.79, P = 0.005; BFRT -46%, ES = 1.3, P = 0.008), anche se il dominio del dolore non è migliorato significativamente nel gruppo HI-RT, la rigidità è migliorata significativamente nel gruppo BFRT, così come la funzionalità che ha avuto risultati simili nel gruppo HI-RT. Nessuna differenza significativa fra i tre gruppi è stata osservata alla SF36 ($P > 0.05$)

Keogh et al. (32) ha dimostrato che un allenamento di 8 settimane su bicicletta statica dà miglioramenti clinici significativi, senza differenze statisticamente significative alla WOMAC nel caso di un aumento di intensità del programma. Lo studio ha confrontato un training con allenamento ad una cadenza di 60-80 rpm della durata di 20', rispetto a un allenamento che ha alternato 5 fasi di ciclismo a alta e bassa intensità, di cui la fase ad alta intensità con cadenza di 110 rpm. Entrambe i gruppi hanno mostrato alti livelli di aderenza (94% per il gruppo di intervento e 88% per il gruppo di controllo), tuttavia 3 soggetti hanno riportato eventi avversi durante lo studio (1 nel gruppo di controllo, per la scomodità della seduta), di cui 1 del gruppo sperimentale a causa della cisti di Becker. Solo il 63% dei partecipanti iniziali ha completato il programma. Il gruppo di intervento ha dimostrato miglioramenti significativi alla WOMAC, TUG, STS, mentre il gruppo di controllo ha dimostrato miglioramenti significativi solo alla WOMAC. Tuttavia, l'unica differenza significativa fra i due gruppi è stata riscontrata alla TUG. Nessun miglioramento significativo è stato invece osservato alla Lequesne.

Isaramalai et al. (33) ha dimostrato che un programma di esercizi e insieme di educazione sulla gestione dell'ergonomia induce miglioramenti significativi sul dolore e sulla funzionalità rispetto al non fare esercizi, senza differenze rilevanti rispetto a un programma a intensità maggiore. I gruppi presi in analisi in questo studio sono stati 3: uno non ha eseguito esercizi, uno ha eseguito esercizi senza peso (NWE) e l'ultimo esercizi a resistenza progressivamente crescente (PRE). Entrambe i gruppi sottoposti all'esercizio hanno eseguito 9 esercizi per almeno 3 serie di 10 ripetizioni, ma nel gruppo PRE è stata usata una resistenza del 50% 10RM nelle prime due settimane, 75% 10RM nelle seguenti due settimane, fino al 100% 10 RM. Gli esercizi sono stati eseguiti a casa e ogni 2 settimane un fisioterapista ha visitato i partecipanti per favorire la compliance. Sia il gruppo NWE sia il gruppo PRE ha mostrato differenze significative rispetto al gruppo ST nel punteggio totale della WOMAC ($P < 0.05$), ma con risultati simili fra i due gruppi, passando da un punteggio di

52.76±24.56 alla baseline a 28.20±27.02 alla quinta settimana fino a 20.64±23.97 alla nona settimana per il gruppo NWE, e da un punteggio di 51.20±38.66 per passare a 29.32±30.62 fino a 20.08±20.08 alla nona settimana per il gruppo PRE.

Infine, Pazit et al. (34) ha preso in analisi 3 gruppi: uno che non ha eseguito esercizi, uno sottoposto ad allenamento di resistenza ad alta velocità (HSRT) e uno a cui è stato aggiunto un programma di esercizi per l'equilibrio (HSRTB). Gli esercizi sono stati eseguiti bisettimanalmente per 8 settimane, in cui il gruppo HSRT ha effettuato esercizi per gli arti inferiori con la fase concentrica il più esplosiva possibile e un aumento progressivo dei carichi partendo da 2 serie di 8-12 ripetizioni al 20-40% 1RM nelle prime due settimane, per arrivare a 2-3 serie da 2-5 ripetizioni al 60-80% 1RM. Il gruppo HSRTB ha aggiunto a questo 6 esercizi di equilibrio a difficoltà crescente. L'aderenza è risultata elevata (99.3% HSRT e 96.8% HSRTB), senza particolari effetti avversi e solo 2 soggetti hanno abbandonato lo studio ma per motivi non correlati al trattamento. Miglioramenti significativi sono stati riscontrati alla WOMAC nei gruppi HSRT e HSRTB rispetto al gruppo senza esercizi per i domini rigidità ($P<0.01$, $P=0.06$) e funzionalità ($P=0.02$) e al punteggio totale ($P<0.01$, $P=0.01$), analogamente alla forza e al Timed up and go. Anche il dolore alla WOMAC è migliorato nei gruppi HSRT e HSRTB, ma senza una differenza significativa fra i tre gruppi. Tuttavia, non sono state riscontrate differenze significative in alcuna delle misure di outcome fra i due gruppi sottoposti a esercizi.

Per quanto riguarda l'outcome *DOLORE*, alla AIMS lo studio di Mangione et al. (20) entrambe i gruppi hanno migliorato significativamente, senza differenze fra gli stessi. Mentre dallo studio di Kumar et al. (28) si osserva in generale un miglioramento statisticamente rilevante alla NRS, con differenze significative intergruppo, per cui una maggiore intensità ha dato migliori risultati. Alla VAS gli studi di Osteras et al. (29) e di Fukumoto et al. (27) non hanno individuato differenze significative fra i gruppi analizzati, mentre lo studio di McCarthy et al. (21, 22) ha osservato un miglioramento per il gruppo di intervento del 33%, 21% e 25% maggiore rispetto al gruppo di controllo nei diversi follow-up. Lo stesso studio di McCarthy et al. (21, 22) al dominio del dolore alla WOMAC ha individuato nel gruppo di intervento risultati significativamente migliori rispetto al gruppo di controllo. Mentre gli studi di Jan et al (23), Ng et al. (24), Foroughi et al. (25, 26), Isaramalai et al. (33) e Pazit et al. (34) non hanno osservato differenze significative fra i gruppi trattati con esercizi. Dallo studio di Ferraz et al. (31) si osserva invece che i gruppi che hanno avuto un miglioramento significativo del dolore sono stati quelli trattati con esercizi a bassa intensità e

esercizi a bassa intensità con restrizione del flusso sanguigno, a differenza del gruppo trattato con esercizi ad alta intensità.

Per quanto riguarda la *FUNZIONALITÀ* Kumar et al (28) ha osservato un miglioramento significativo per entrambi i gruppi e una differenza significativa intergruppo nel post-trattamento. Anche McCarthy et al. (21, 22) ha osservato al dominio disability della WOMAC un miglioramento significativamente maggiore per il gruppo di intervento, anche se di piccola entità visto che la differenza si aggira tra l'11% e il 16%. Similmente nello studio di Ferraz et al. (31) il dominio disability è migliorato in modo significativo per i gruppi che hanno svolto gli esercizi ad intensità maggiore, ma non nell'altro. Infine, Jan et al. (23), Ng et al. (24), Foroughi et al (25, 26), Isaramalai et al. (33) e Pazit et al. (34) non hanno osservato differenze significative fra i gruppi sottoposti all'esercizio. Ugualmente Fukumoto et al (27) non ha osservato differenze significative fra i gruppi alla Harris Hip Score.

Qualità degli studi

Tabella 3. Valutazione secondo PEDro scale

Studio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Tot.	Qualità
MangioneK, 1999	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✓	4/10	Fair
McCarthy, 2004 *	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✗	✓	✓	✓	7/10	Good
Jan M, 2008	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✓	7/10	Good
NG N, 2010	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✓	4/10	Fair
Foroughi N, 2011 *	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✓	✓	5/10	Fair
Fukumoto Y, 2012	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✓	✓	5/10	Fair
Kumar A, 2013	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✓	6/10	Good
Osteras H, 2016	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✗	✓	✗	✓	✓	5/10	Fair
Singh S, 2016	✗	✓	✗	✓	✗	✗	✓	✓	✗	✓	✓	6/10	Good
Ferraz B, 2017	✗	✓	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✓	✓	✓	5/10	Fair
Keogh J, 2018	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✓	5/10	Fair
Isaramalai S, 2018	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✓	4/10	Fair
Pazit L, 2018	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✓	✗	✓	✓	6/10	Good

Il PEDro score dei 13 studi analizzati è compreso in un range da 4 a 7 su 10, con una media del punteggio di 5.3. Le fonti di bias rilevate hanno riguardato principalmente: la mancata cecità dei terapisti (13/13) e dei valutatori (10/13) rispetto al trattamento, la mancanza di cecità dei partecipanti rispetto al trattamento (11/13) e la mancanza di assegnazione celata (10/13).

Dalla valutazione Foley (35) si evince che globalmente 8 studi sono risultati di qualità sufficiente e altri 5 studi di buona qualità.

DISCUSSIONE

L'obiettivo di questa Revisione Sistemática della letteratura è stato quello di valutare se sia più efficace un programma di esercizi ad alta intensità rispetto a un programma a bassa intensità nel migliorare le condizioni di vita in soggetti con artrosi all'anca e al ginocchio.

Solo una Revisione Sistemática (15) ha indagato questo argomento prima, senza però essere in grado di identificare chiaramente quali siano i parametri più indicati nello svolgimento di attività nella popolazione presa in analisi, trovando evidenze di bassa qualità per risk of bias negli studi inclusi in diversi domini, inconsistenza e imprecisione, inglobando inoltre un esiguo numero di RCT. Per questo lavoro sono stati quindi selezionati 16 articoli corrispondenti ai criteri di inclusione e sono stati analizzati 13 studi classificati come Randomized Controlled Trial. Il numero totale di partecipanti inclusi è di 727 soggetti, di cui la maggior parte donne, a confermare la prevalenza dell'OA in ginocchia e anche nel genere femminile. La maggior parte degli studi ha incluso soggetti con artrosi al ginocchio (20, 21, 22, 23, 28, 30, 31, 32, 33, 34) e uno studio ha considerato soggetti sia con artrosi all'anca sia con artrosi al ginocchio (24). Gli interventi considerati sono stati diversi: ciclismo (20, 32), rinforzo muscolare (21, 22, 30, 31), camminata (24), allenamento dinamico della resistenza (23, 25, 26, 27, 33), attività aerobica e rinforzo muscolare (29), rinforzo muscolare con l'aggiunta di esercizi propriocettivi e di equilibrio (28, 34). Anche i campioni sono stati estremamente variabili numericamente, così come l'intensità dell'esercizio nei gruppi di controllo e di intervento. I programmi di allenamento hanno avuto poi una durata variabile, andando dalle 4 alle 24 settimane con una media di 10 settimane. Il follow up dopo la fine dell'intervento è presente in soli 3 studi (21, 22, 24, 29) in cui le rivalutazioni sono state effettuate fino a 24 settimane dopo la baseline per due studi. Quindi c'è stata molta eterogeneità nella durata di intervento e nei follow up e solo in pochi casi è riportata una valutazione a lungo termine. Tutti gli studi hanno adottato anche misure di outcome robuste valutando il dolore o la funzionalità dei partecipanti nei vari momenti, con un'indagine delle stesse effettuata con scale di misura diverse, rendendo difficile il confronto dei risultati fra RCT. Sono state considerate anche diverse altre variabili non sempre uguali fra gli studi. Visto che gli interventi condotti sono stati eterogenei in termini di durata, dosi e tipologia, così come per le misure di outcome e visto che le valutazioni non sono state proposte con gli stessi intervalli di tempo, ciò ha reso difficile uniformare i risultati ottenuti in un'analisi statistica comune.

Analizzando questi studi, valutati come di qualità sufficiente/buona, emerge comunque un miglioramento lievemente maggiore nel dolore e nella funzionalità nel gruppo che ha utilizzato

attività ad alta intensità rispetto a quello che ha utilizzato attività a bassa intensità, ma tale differenza spesso non è risultata rilevante. In particolare, Kumar et al (28) ha osservato che nel suo studio tutti hanno migliorato in modo significativo il dolore alla NRS e la funzionalità alla WOMAC, ma chi ha aggiunto al programma di trattamento anche esercizi propriocettivi ha avuto risultati più significativi. Parallelamente, lo studio di McCarthy et al. (21, 22) ha rilevato miglioramenti più significativi nel gruppo che ha eseguito anche esercizi supervisionati, soprattutto nella stima del dolore provato durante la deambulazione, ma anche nella valutazione della funzionalità. Tuttavia, in questo studio la compliance al trattamento domiciliare è risultata in generale scarsa, con il gruppo di intervento che ha riportato un trend di maggiore aumento dell'attività fisica, portando forse a una differenza nell'intensità di trattamento maggiore rispetto a quello che si era progettato. Scarsa aderenza al trattamento è stata osservata anche nello studio di Ng et al (24) per il gruppo di intervento, che ha finito quasi con l'equiparare il numero di giorni di allenamento del gruppo di controllo, con il rischio di indurre un bias nel risultato finale, in cui non si sono riscontrate differenze statisticamente significative fra i gruppi, con miglioramenti significativi per entrambi alla WOMAC. Differentemente, la compliance al trattamento domiciliare è risultata simile nei gruppi presi in analisi da Fukumoto et al (27), fra cui non si sono riscontrate differenze significative nella valutazione del dolore alla VAS e nella Harris Hip Score. Anche negli studi di Mangione et al (20), Foroughi et al. (25, 26), Osteras et al (29), Isaramalai et al (33), Pazith et al (34) e Keogh et al (32) ci sono stati miglioramenti significativi per il dolore e la funzionalità senza differenze rilevanti fra i gruppi, sebbene nell'ultimo studio il gruppo di controllo abbia dimostrato miglioramenti significativi solo alla WOMAC, a differenza del gruppo che ha effettuato l'allenamento con una maggiore intensità su cicloergometro. Jan et al. (23) anche ha dimostrato che eseguire esercizi di rinforzo determina effetti significativamente più elevati rispetto al non eseguirli, senza differenze significative nell'impiegare una resistenza e un tempo di allenamento maggiori, che hanno comunque portato a risultati migliori seppur inducendo 3 soggetti ad abbandonare lo studio per via del dolore insorto al ginocchio. La preferenza di un programma meno intenso per ottenere una risposta migliore in termini di dolore è stata dimostrata anche nello studio di Ferraz et al (31), in cui lo score totale della WOMAC è migliorato in modo significativo in tutti i gruppi, ma il dominio del dolore ha avuto un miglioramento significativo solo nei gruppi che hanno svolto un training del quadricipite a bassa intensità e a bassa intensità con restrizione del flusso sanguigno e non nel gruppo che ha adottato un'intensità di allenamento maggiore. Nello stesso studio i gruppi di intervento hanno mostrato miglioramenti significativi al

dominio della funzionalità alla WOMAC e a misure di outcome surrogate come la valutazione della forza al test di 1RM leg press, 1RM knee extension e al CSA del quadricipite ma non il gruppo di controllo, mentre nessuna differenza significativa fra gruppi è stata riscontrata alla SF36 ($P>0.05$). Anche nello studio di Singh et al (30) l'aggiunta di esercizi ha portato a risultati statisticamente significativi, sebbene entrambe i gruppi abbiano migliorato.

Negli RCT in cui è stato descritto è emerso che spesso il gruppo sottoposto ad attività a maggiore intensità abbia tuttavia riportato un numero lievemente maggiore di effetti avversi e di dropout per l'insorgenza di dolore, rispetto ai gruppi di controllo. Dove è stato adottato un follow up a lungo termine si è osservato che i miglioramenti raggiunti con l'attività perdurano negli studi di McCarthy et al (21, 22) e di Ng et al. (24), anche se nel secondo molti partecipanti sono usciti nel corso dello studio e le valutazioni non sono state effettuate con intention to treat; mentre nello studio di Osteras et al. (29) i risultati non si sono mantenuti e anche qui si sono contati molti drop out e mancanza di analisi per intention to treat, Tuttavia la qualità metodologica degli studi non è risultata particolarmente buona, con una valutazione generale che va da sufficiente per 8 studi (20, 24, 25, 26, 27, 29, 31, 32, 33) a buona per gli altri 5 (21, 22, 23, 28, 30, 34). Per quanto riguarda la validità interna gli studi presi in esame presentano infatti diversi bias che potrebbero portare a un errore nella stima dell'effetto. Tutti gli studi hanno riportato una randomizzazione alla base della composizione dei gruppi di controllo e di intervento. Tuttavia, solamente 3 studi hanno adottato l'occultamento nell'assegnazione dei soggetti che componevano il gruppo di controllo e quello di intervento (21, 22, 32, 34). Altro limite è l'assenza di cecità da parte di chi ha effettuato le valutazioni, infatti solo in 3 studi i valutatori sono risultati ignari rispetto a quale gruppo fosse assegnato il soggetto valutato (21, 22, 23, 30), che può portare a un bias di accertamento dell'esito e quindi ad una sovrastima o sottostima dell'outcome dei pazienti per manipolare i risultati dello studio, soprattutto in caso di misure di outcome soggettive come test clinici, in cui l'operatore può manipolare in modo rilevante i risultati inficiandone la validità. L'assenza di cecità da parte dei soggetti inclusi è stata rilevata in tutti gli studi tranne che in due (25, 26, 27), per cui si potrebbe essere creata nei partecipanti un'aspettativa nell'effetto del trattamento migliore o peggiore a seconda che si trovassero nel gruppo di intervento o in quello di controllo, per cui i risultati potrebbero essere almeno in parte legati a questa aspettativa piuttosto che al reale effetto del trattamento somministrato. I terapeuti invece non sono mai risultati ciechi nei confronti del tipo di trattamento somministrato, inducendo un Bias di performance che può portare il terapeuta ad avere una migliore o peggiore performance nei confronti del paziente che

sta trattando, ad esempio attraverso soft skills o eventuali trattamenti aggiuntivi ai soggetti del gruppo di intervento. Infine, gli studi in cui tutti i partecipanti hanno ricevuto il trattamento o in cui i dati sono stati analizzati per intention to treat sono risultati essere solo 4 (21, 22, 23, 28, 31), mentre la maggior parte ha riportato elevati numeri di lost-to-follow up e drop-out durante lo studio, determinando un bias di violazione del protocollo con una riduzione della potenza dello studio nel misurare la differenza fra i due trattamenti valutati.

In ogni caso questi studi propongono riflessioni interessanti. Dagli RCT di Jan (23), Fukumoto (27) e Ferraz (31) si rileva come nel gruppo in cui si è adottato un carico maggiore nel compiere l'attività si sia annoverato anche un maggior numero di soggetti che hanno abbandonato lo studio a causa del dolore. Anche se questo dato viene smentito negli studi di Foroughi (25, 26) e di Osteras (29) in cui il numero di soggetti che abbandonano per tale motivo è uguale in entrambe i gruppi o è lievemente maggiore nel gruppo di controllo. Non è quindi sicuro che un'attività ad alta intensità aumenti il numero di effetti avversi. Una tecnica innovativa è stata poi adottata nello studio di Ferraz (31), in cui un gruppo di soggetti ha effettuato esercizi a bassa intensità ma con l'uso di una cinghia al quadricipite per indurre una restrizione sanguigna, che si è visto aumentare la massa e la forza muscolare in maniera simile all'esercizio ad alta intensità, come viene affermato anche nello studio di Vechin FC. (36). Qui veniva indagata la differenza nel training del quadricipite fra esercizi di rinforzo ad alta intensità ed esercizi di rinforzo a bassa intensità ma con l'uso della restrizione del flusso sanguigno in soggetti di 64.04 ± 3.81 anni, concludendo con la somiglianza degli interventi nell'induzione dell'aumento della massa e della forza al quadricipite. Tutti gli studi hanno comunque evidenziato come l'attività abbia effetti positivi in termini di diminuzione del dolore e miglioramento della funzionalità nei pazienti con artrosi al ginocchio e all'anca, come già evidenziato nella Revisione Sistemica di E Roddy et al. (13), in cui è stata messa a confronto l'efficacia di attività aerobica rispetto a esercizi di rinforzo in soggetti con artrosi al ginocchio per valutare quale dei due approcci desse migliori benefici in termini di dolore e funzionalità, con il risultato che entrambi avessero dato benefici rilevanti e senza differenze fra gli stessi.

Futuri studi dovrebbero tenere conto di una maggiore qualità metodologica. Inoltre, un campione più grande sarebbe utile per ottenere maggiore generalizzabilità dei risultati, così come l'adozione di follow up a distanze maggiori permetterebbe di verificare se i risultati si mantengono nel tempo.

Limiti della revisione

In questa revisione sono emersi alcuni limiti. Solo uno sperimentatore ha selezionato gli studi e ne ha estratto i dati, un secondo sperimentatore è stato interrogato solo nell'ultima fase di selezione degli studi. Per quanto riguarda gli RCT inclusi non vi è omogeneità negli strumenti di misurazione usati e nei follow-up, rendendone più difficile un paragone.

CONCLUSIONE

Questo lavoro ha analizzato 13 RCT che hanno affermato l'efficacia dell'attività fisica nel miglioramento della sintomatologia e della funzionalità in soggetti con OA all'anca e al ginocchio. Tuttavia, gli RCT inclusi presentano diversi limiti e risulta spesso non esserci una differenza rilevante fra un programma di esercizi a bassa ed alta intensità, benché con il secondo tipo di programma si siano riscontrati effetti lievemente migliori rispetto al primo. Proponendo esercizi con un'intensità più importante si sono riscontrati eventi avversi e minore aderenza al trattamento, presenti però anche nei gruppi di controllo, in numero minore. Servirebbero quindi studi di qualità migliore e più omogenei per trarre conclusioni più forti in merito ai rischi e benefici di un programma di esercizi ad intensità maggiore in soggetti con OA al ginocchio e all'anca, per valutare se sia migliore un programma di esercizi ad alta intensità rispetto ad uno a bassa intensità.

BIBLIOGRAFIA

1. Sarah Ferreira de Meneses, Francois Rannou, David J. Hunter. Osteoarthritis guidelines: Barriers to implementation and solutions. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 59 (2016) 170 - 173
2. OARSI. Osteoarthritis: A Serious Disease, Submitted to the U.S. Food and Drug Administration. December 1, 2016
3. Amanda E. Nelson, MD, MSCR. Osteoarthritis year in review 2017: clinical. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018 March; 26(3): 319–325. doi:10.1016/j.joca.2017.11.014
4. Prof Theo Vos, Abraham D Flaxman et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012 December 15; 380(9859): 2163–2196. doi:10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
5. S Glyn-Jones, A J R Palmer, R Agricola et al. Osteoarthritis. *Lancet* 2015; 386: 376–87
6. EMEA European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products used in the treatment of osteoarthritis. EMEA 2010
7. Iraj Salehi-Abari. 2016 ACR Revised Criteria for Early Diagnosis of Knee Osteoarthritis. *Autoimmune Disease and Therapeutic Approaches* 2016, 3:1
8. R. Altman, G. Alarcon, D. Appelrouth et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis & Rheumatism* 1991; 34:505-514
9. Bauer DC, Hunter DJ, Abramson SB et al. Classification of osteoarthritis biomarkers: a proposed approach. *Osteoarthritis Cartilage* 2006; 14, 723-727
10. J. H. Kellgren and J. S. Lawrence. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann. rheum. Dis.* 1957, 16, 494-502
11. Joost Dekker, Gabriella M. van Dijk and Cindy Veenhof. Risk factors for functional decline in osteoarthritis of the hip or knee. *Current opinion in Rheumatology* 2009; 21:520–524
12. Nancy Latham, Chiung-ju Liu. Strength training in older adults: The benefits for osteoarthritis. *Clin Geriatr Med.* 2010 August; 26(3): 445–459. doi:10.1016/j.cger.2010.03.006
13. E Roddy, W Zhang, M Doherty. Aerobic walking or strengthening exercise for osteoarthritis of the knee? A systematic review. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 544–548. doi: 10.1136/ard.2004.028746

14. World Health Organization. Physical activity. 23rd february 2018
www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity
15. Jean Philippe Regnaud Marie, Martine Lefevre, Colau Ludovic et al. High-intensity versus low-intensity physical activity or exercise in people with hip or knee osteoarthritis. Cochrane Database Systematic Rev. 2015 Oct 29. doi: 10.1002/14651858.CD010203.pub2.
16. Anne-Kathrin Rausch Osthoff, Karin Niedermann, Jürgen Braun. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. Ann Rheum Dis 2018; 77 : 1251–1260. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213585
17. Anne-Kathrin Rausch Osthoff, Carsten Bogh Juhl, Keegan Knittle. Effects of exercise and physical activity promotion: meta-analysis informing the 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with rheumatoid arthritis, spondyloarthritis and hip/knee osteoarthritis. RMD Open 2018; 4:e000713. doi:10.1136/rmdopen-2018-000713
18. <https://www.mendeley.com>
19. Stephen P Messier, Shannon L Mihalko, Daniel P Beavers et al. Strength Training for Arthritis Trial (START): design and rationale. BMC Musculoskeletal Disorders 2013, 14:208.
doi:10.1186/1471-2474-14-208
20. Kathleen Kline Mangione, Kevin McCully, Alyson Gloviak et al. The effects of High-intensity and Low-intensity Cycle ergometry in older adults with knee osteoarthritis. Journal of Gerontology: Medical Sciences 1999. Vol. 54A, No.4, M184-M190
21. C. J. McCarthy, P.M. Mills, R. Pullen et al. Supplementing a home exercise programme with a class based exercise programme is more effective than home exercise alone in the treatment of knee osteoarthritis. Rheumatology 2004; 43: 880–886
22. CJ McCarthy, PM Mills, R Pullen et al. Supplementation of a home-based exercise programme with a class-based programme for people with osteoarthritis of the knees: a randomised controlled trial and health economic analysis. Technology Assessment 2004; Vol. 8: No. 46
23. Mei-Hwa Jan, Jiu-Jeng Lin, Jiann-Jong Liao, Yeong-Fwu Lin, Da-Hon Lin. Investigation of Clinical Effects of High- and Low-Resistance Training for Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. Physical Therapy April 2008 Volume 88 No. 4; 427-436. DOI: 10.2522/ptj.20060300
24. Norman TM Ng, Kristiann C Heesch, Wendy J Brown. Efficacy of a progressive walking program and glucosamine sulphate supplementation on osteoarthritic symptoms of the hip and knee: a feasibility trial. Arthritis Research & Therapy 2010, 12:R25

25. Nasim Foroughi, Richard M. Smith, Angela K. Lange, Maria A. Fiatarone Singh, Benedicte Vanwanseele. Progressive resistance training and dynamic alignment in osteoarthritis: A single-blind randomised controlled trial. *Clinical Biomechanics* 26 (2011) 71–77
26. Nasim Foroughi, Richard M. Smith, Angela K. Lange, Michael K. Baker, Maria A. Fiatarone Singh, Benedicte Vanwanseele. Lower limb muscle strengthening does not change frontal plane moments in women with knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Clinical Biomechanics* 26 (2011) 167–174.
27. Yoshihiro Fukumoto, Hiroshige Tateuchi, Tome Ikezoe et al. Effects of high-velocity resistance training on muscle function, muscle properties, and physical performance in individuals with hip osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation* 2014, Vol 28(1) 48–58. DOI: 10.1177/0269215513492161
28. Suraj Kumar, Ashish Kumar, Ratnesh Kumar. Proprioceptive training as an adjunct in osteoarthritis of knee. *Journal of Musculoskeletal Research* 2013, Vol. 16, No. 1350002 (10 pages) DOI: 10.1142/S0218957713500024
29. Østerås H., Paulsberg F., Olsen S.E., Østerås B., Torstensen, T.A. Effects of medical exercise therapy in patients with hip osteoarthritis: a randomized controlled trial with six months follow-up. A pilot study. *Journal of Bodywork & Movement Therapies* (2016). DOI: 10.1016/j.jbmt.2016.06.016.
30. Shreya Singh, Monalisa Pattnaikb, Patitapaban Mohanty, G. Shankar Ganeshb. Effectiveness of hip abductor strengthening on health status, strength, endurance and six minute walk test in participants with medial compartment symptomatic knee osteoarthritis. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation* 29 (2016) 65–75. DOI 10.3233/BMR-150599
31. Rodrigo Branco Ferraz, Bruno Gualano, Reynaldo Rodrigues et al. Benefits of Resistance Training with Blood Flow Restriction in Knee Osteoarthritis. *Medicine & Science in sports & exercise* 2017 by the American College of Sports Medicine. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001530
32. Justin W. Keogh, Josephine Grigg, Christopher J. Vertullo. Is high-intensity interval cycling feasible and more beneficial than continuous cycling for knee osteoarthritic patients? Results of a randomised control feasibility trial. *PeerJ* 2018, 6:e4738. DOI 10.7717/peerj.4738
33. Sang-arun Isaramalai, Kanokwan Hounsri, Chanon Kongkamol et al. Integrating participatory ergonomic management in non-weight-bearing exercise and progressive resistance exercise on

self-care and functional ability in aged farmers with knee osteoarthritis: a clustered randomized controlled trial. *Clinical Interventions in Aging* - Dovepress 2018:13, 101–108.

<http://dx.doi.org/10.2147/CIA.S144288>

34. Levinger Pazit, Dunn Jeremy, Bifera Nancy, Butson Michael, Elias George, Hill Keith D. Safety and feasibility of high speed resistance training with and without balance exercises for knee osteoarthritis: a pilot randomised controlled trial. *Physical Therapy in Sport* (2018). doi: 10.1016/j.ptsp.2018.10.001
35. Sandeep K. Subramanian, Crystal L. Massie, Matthew P. Malcolm, Mindy F. Levin. Does Provision of Extrinsic Feedback Result in Improved Motor Learning in the Upper Limb Poststroke? A Systematic Review of the Evidence. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 2010 24:(2) 113–124. DOI: 10.1177/1545968309349941
36. Vechin, Felipe C, Libardi et al. Comparisons Between Low-Intensity Resistance Training With Blood Flow Restriction and High-Intensity Resistance Training on Quadriceps Muscle Mass and Strength in Elderly. *Journal of Strength and Conditioning Research* 2015 - Volume 29 - Issue 4 - p 1071–1076

Allegato 1. Strategie di ricerca per Medline e PEDro

Per quanto riguarda Medline, la stringa di ricerca formulata è stata:

```
((((((((hip) OR knee)) AND (((((((((((arthrosis) OR osteoarthritis) OR osteoarthritis[MeSH Terms]) OR osteoarthritis) OR osteoarthritis) OR osteoarthritis) OR "arthritis, degenerative") OR "arthritides, degenerative") OR "degenerative arthritides") OR "degenerative arthritis") OR "osteoarthritis deformans") OR OA))) OR (((("hip osteoarthritis"[MeSH Terms]) OR coxarthrosis) OR coxarthroses)))) AND (((("high intensity") OR "low Intensity")) OR (((((((((((training) OR exercise*) OR exercise[MeSH Terms]) OR "exercise program") OR program*) OR "physical activity") OR gymnastic) OR therap*) OR treatment*) OR rehabilitation))))
```

Per quanto riguarda PEDro la ricerca è stata sviluppata attraverso l'Advanced Search, utilizzando come parole chiave:

1. *arthritis
2. fitness training OR hydrotherapy OR skill training OR strenght training
3. thigh or hip OR lower leg or knee
4. RCT
5. 1 AND 2 AND 3 AND 4