



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



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. 2020/2021

Campus Universitario di Savona

L'efficacia dell'esercizio terapeutico associato a Blood Flow Restriction per lo sviluppo della forza nel paziente anziano: revisione della letteratura.

Candidato:

Ft. Tumini Luca

Relatore:

Ft. OMT Disarò Jacopo

INDICE

ABSTRACT	3
CAPITOLO 1 – Introduzione	4
1.1 <i>Il Blood Flow Restriction (BFR)</i>	4
1.2 <i>Meccanismo d'azione</i>	5
1.3 <i>Applicazione del BFR</i>	7
1.4 <i>Sicurezza e controindicazioni del BFR</i>	11
CAPITOLO 2 – Materiali e Metodi	13
2.1 <i>Banche dati e stringa di ricerca</i>	13
2.2 <i>Criteri di inclusione ed esclusione</i>	15
2.3 <i>Processo di screening</i>	16
2.4 <i>Estrazione dei dati</i>	16
2.5 <i>Rischio di Bias</i>	17
CAPITOLO 3 – Risultati	18
3.1 <i>Caratteristiche degli studi inclusi.</i>	20
3.2 <i>Rischio di Bias</i>	22
3.3 <i>Effetti del BFR</i>	24
CAPITOLO 4 – Discussione	40
4.1 <i>LL-BFR Versus HL Resistance Training</i>	42
4.2 <i>LL-BFR Versus LL Resistance Training</i>	45
4.3 <i>BFR-Walking Versus Normal Walking</i>	46
CAPITOLO 5 – Conclusioni	47
CAPITOLO 6 – Take Home Message	48
BIBLIOGRAFIA	62

ABSTRACT

PRESUPPOSTI TEORICI: Il Blood Flow Restriction (BFR) è una metodica in grado di fornire benefici soprattutto in termini di forza muscolare, sezione muscolare e qualità dell'osso. Essa viene effettuata tramite l'utilizzo di un device costringitivo esterno (cuffia) posizionato nell'estremità prossimale del muscolo che, meccanicamente, comprime e rende più difficoltoso il ritorno venoso favorendo così il rilascio di fattori di crescita muscolari. Tale approccio, oltre ad essere utilizzato in ambito sportivo per l'allenamento della forza, viene utilizzato anche in ambito muscolo scheletrico riabilitativo.

OBIETTIVO: Scopo dell'elaborato è analizzare il funzionamento della tecnica e l'implicazione clinica nel trattamento dei disturbi muscolo scheletrici dell'arto inferiore nel paziente anziano, e valutarne l'efficacia comparando la metodica con trattamenti fisioterapici standard.

MATERIALI E METODI: È stata condotta una revisione consultando le banche dati (Pubmed, PEDro) dal 2010 al 2021, con l'intento di reperire articoli in full text, redatti in lingua inglese od italiana, che confrontino l'allenamento con BFR con trattamenti riabilitativi standard in pazienti anziani e valutare se questo intervento producesse un incremento di forza, dimensione muscolare e abilità funzionali.

RISULTATI: La ricerca nel database ha prodotto 220 risultati. Dopo la rimozione dei duplicati, i records sono stati sottoposti a due screening per valutarne l'eleggibilità, prima sulla base della lettura del titolo e dell'abstract e successivamente attraverso la lettura del full-text. Alla fine, sono stati considerati idonei 11 studi, a cui è stato valutato il rischio di bias. I risultati sono stati analizzati in base agli outcomes.

CONCLUSIONI: L'allenamento con BFR sembra poter dare benefici in termini di forza, ipertrofia muscolare e miglioramento delle abilità funzionali ma le diverse modalità di esecuzione dell'esercizio con BFR, in termini di intensità di esercizio, frequenza, tipo di esercizio, durata del protocollo e modalità di applicazione della cuffia (parametri che influiscono sull'outcome finale) ad oggi, non permettono di stabilire dei protocolli standard di esercizio e di applicazione della cuffia restrittiva.

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

1.1 *Il Blood Flow Restriction (BFR)*

Il sistema muscolo scheletrico ha la capacità di adattarsi costantemente all'ambiente che lo circonda; esso, infatti, risponde agli stress attraverso un incremento del muscolo stesso, mentre risponde al disuso attraverso un altro meccanismo, chiamato atrofia. (1)

I classici protocolli riabilitativi che vengono usati per recuperare la forza muscolare e la funzionalità del paziente, si basano generalmente su carichi pari al 70% di una ripetizione massimale (RM), per stimolare appunto la crescita muscolare (2).

Tuttavia, questi carichi elevati potrebbero non essere sicuri per tutti gli individui, specialmente per quei pazienti che non possono tollerare i protocolli HI-RT (high load resistance training) (3), come, ad esempio, i soggetti anziani.

Questi pazienti, infatti, spesso non possono svolgere esercizi con alti carichi, a causa di comorbidità come malattie coronariche, diabete mellito o altre menomazioni muscoloscheletriche (4-5).

Con l'avanzare dell'età, la massa muscolare scheletrica diminuisce fino al 3-8% ogni anno dopo i 30 anni (6); la coesistenza di diminuzione della massa muscolare e della forza, è definita sarcopenia (7), ed ha importanti conseguenze funzionali e metaboliche, tra cui aumento del rischio di cadute e mortalità (8-9).

Con queste premesse, considerando i cambiamenti demografici, soprattutto nelle società occidentali (10), è importante identificare adeguati interventi evidence-based, che contrastino il declino funzionale che si verifica con l'età.

1.2 Meccanismo d'azione

Durante l'allenamento di resistenza, le unità motorie e le fibre muscolari vengono reclutate secondo il principio di dimensione (35), per il quale le UM piccole, associate a fibre di tipo I, vengono reclutate per prime e ad intensità più basse. Al contrario, le UM più grandi, associate a fibre di tipo II, vengono reclutate per esercizi ad alta intensità o con carichi elevati.

Per aumentare massa e forza muscolare è importante attivare le fibre di tipo II, poiché si è osservato che queste sono più responsive all'ipertrofia rispetto alle fibre di tipo I (36).

Tuttavia, sempre più studi evidenziano come il BFR training possa indurre cambiamenti in termini di ipertrofia e forza muscolare anche con bassi carichi; la maggior parte degli studi, infatti, utilizza il protocollo BFR in associazione a carichi <50% 1RM.

Si ipotizza che la riduzione del flusso sanguigno possa creare un ambiente ischemico/ipossico, nel quale, per carenza di ossigeno, inizino ad attivarsi le fibre di tipo II, abituate a lavorare in ambiente anaerobico.

Analizzando nel dettaglio i processi che hanno un ruolo nel BFR, possiamo riconoscere meccanismi primari e secondari (37); i primi sono rappresentati da:

- **Stress meccanico** → il primo meccanismo per ottenere crescita muscolare è la tensione/stress meccanico, ovvero l'esecuzione dell'esercizio; questo concetto era stato già teorizzato da *Goldberg* (38), nel cui studio si evidenziava come, fornendo uno stress meccanico al muscolo, si attenuava l'atrofia causata dall'assenza di carico. I meccanismi che portano a crescita muscolare, a seguito di stress meccanico, sono: meccano-trasduzione, aumento della produzione di ormoni, danno muscolare, produzione di ROS e aumento del reclutamento di fibre di tipo II (39, 40, 41).

- **Stress metabolico** → questo meccanismo è importante tanto quanto lo stress meccanico, se non addirittura maggiore; tuttavia, il processo alla base che viene proposto, non è ancora del tutto chiaro secondo la letteratura scientifica.

Come già detto, l'allenamento con restrizione del flusso sanguigno, genera un ambiente ipossico; in questo ambiente, viene preferito il reclutamento di fibre di tipo II, solitamente attivate con alti carichi (42). Il training di resistenza con BFR ha dimostrato di attivare le fibre di tipo II o Fast Twitch anche con intensità di allenamento bassa (43); lo studio di *Takarda et al.* (44), attraverso l'utilizzo di un'elettromiografia, aveva dimostrato che il BFR training stimolava 1.8 volte di più le fibre più grandi rispetto al gruppo controllo, senza BFR.

Inoltre, l'ipossia tissutale potrebbe tradursi in un aumento della produzione locale e sistemica di ormoni; a tal proposito, gli stessi autori (44) avevano osservato un aumento dell'ormone della crescita di 290 volte in più nel gruppo BFR rispetto al gruppo controllo.

L'effetto del BFR, inoltre, sembra ripercuotersi anche nel post esercizio: infatti, finito il training, viene promosso ed aumentato il flusso sanguigno, il trasporto di ossigeno e l'angiogenesi; per quanto riguarda quest'ultima, alcuni studi hanno rilevato un aumento di alcuni fattori angiogenetici dopo training con BFR, come il fattore di crescita vascolare endoteliale, fattore 1 alpha indotto dall'ipossia, e la sintesi dell'ossido nitrico neuronale (45).

Per quanto riguarda i meccanismi secondari, essi sono tutti quei processi che derivano dai primari, ovvero:

- Reclutamento di fibre veloci
- Meccanotrasduzione
- Danno muscolare
- Infiammazione cellulare
- Produzione di ormoni locali e sistemici
- Produzione di ROS (specie reattive dell'ossigeno), incluso Ossido Nitrico

Nonostante il meccanismo completo e preciso del BFR rimanga ancora fonte di discussione in letteratura, viene ampiamente dimostrato che esso è in grado di generare ipertrofia muscolare, forza muscolare ed angiogenesi.

1.3 Applicazione del BFR

Per quanto riguarda l'applicazione della metodica, è interessante un articolo di *Mattocks et al* (*The application of blood flow restriction: lessons from the laboratory*) del 2018, in cui si approfondisce dettagliatamente come effettuare una restrizione del flusso sanguigno.

In particolare, i parametri analizzati sono:

- Larghezza della cuffia: nei vari studi in cui veniva valutato il BFR, sono state utilizzate diverse modalità di restrizione del flusso durante l'esercizio, tra le quali: cuffie elastiche (11), cuffie in nylon (12) e le classiche cuffie per la pressione sanguigna (13); tuttavia, le dimensioni di questi strumenti erano differenti fra loro: infatti, la larghezza delle cuffie variava tra i 3 e i 18 cm.

La larghezza della cuffia influenza i parametri della pressione da utilizzare; a tal proposito, lo studio di *Leonneke* (14) evidenzia come, per l'arto inferiore, una cuffia con spessore di 13,5 cm richieda una minor pressione rispetto ad una di 5 cm per occludere il flusso sanguigno.

È importante tener conto di questo parametro poiché due protocolli potrebbero utilizzare la stessa pressione standard, ma avere diversa larghezza della cuffia; ciò genererebbe una diversa risposta cardio-vascolare. Quest'ultima è stata indagata da *Rossow et al.* (15), il cui studio evidenzia come, utilizzando la stessa pressione (150 mmHg ca) ma variando lo spessore della cuffia (una 13,5 ed una 5 cm), i pazienti che avevano utilizzato quella più larga mostravano anche un incremento significativo della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna durante l'esercizio.

In conclusione, si può affermare che una cuffia di maggior larghezza, paragonata ad una più stretta ma alla stessa pressione, genera un restringimento superiore del flusso sanguigno.

È importante però, riportare lo studio di *Mouser et al.* (16), il quale dimostra che se la pressione viene adattata al tipo di paziente e alla larghezza della cuffia (5cm-10cm-12cm), la riduzione del flusso è simile.

- Materiale della cuffia: in letteratura, principalmente è riportato l'utilizzo di due materiali, ovvero elastico e nylon. Al fine di esaminare se vi fossero differenze fra i due per il restringimento del flusso nell'arto inferiore, lo studio di *Leonneke et al* (17), ha valutato l'utilizzo di cuffie di larghezza simile (5 cm ca), ma di materiale diverso (elastico e nylon).

Gli autori concludono che non vi sono differenze statisticamente significative fra i due materiali utilizzati.

- Caratteristiche individuali: alcuni studi, in passato, suggerivano che individui con una sezione maggiore dell'arto, richiedevano una maggior pressione per avere lo stesso effetto occlusivo di soggetti con sezione minore (18,19); tuttavia, questa modalità non è così valida. Un metodo alternativo è quello di somministrare una pressione pari ad una percentuale della pressione minima necessaria per interrompere completamente il flusso venoso; questa metodica assicura che tutti i pazienti ricevano uno stimolo simile e, in aggiunta, riduce la probabilità di eventi avversi cardiovascolari (20,21). La pressione arteriosa a riposo, dunque, andrebbe rilevata ogniqualvolta il paziente svolga una seduta di training, poiché essa può variare di giorno in giorno.

- Intensità dell'esercizio: la pressione appropriata per indurre adattamenti muscolari andrebbe calibrata anche in funzione dell'intensità dell'esercizio o del carico: ad esempio, performando un esercizio al 30-40% della forza massimale (22,23), sembra essere sufficiente applicare una restrizione moderata del flusso per avere un incremento della forza e delle dimensioni del muscolo; non vi sono

differenze se, mantenendo costante l'intensità, venga utilizzata una pressione del 80-90% rispetto alla pressione totale di occlusione.

Invece, se il carico è meno del 30% del massimale, è necessaria una restrizione maggiore (circa 80% dell'occlusione totale); di conseguenza, per attività a basso carico, come camminare o pedalare, è necessario applicare una compressione elevata.

Si è osservato che la minima intensità utile di esercizio per avere una incidenza positiva sull'ipertrofia, in un arto occluso, è circa il 10-20% della contrazione massima volontaria (MVC) (24). A tal proposito, lo studio di *Abe et al.* (25) aveva dimostrato che in 2 settimane di BFR training (2 volte al giorno, per 6 giorni a settimana, svolgendo tre serie da 15 ripetizioni di squat e leg curl), utilizzando il 20% del 1RM, si incrementava rispettivamente del 17% e 20% la 1RM di squat e leg curl.

Dunque, le evidenze ad oggi sembrano suggerire che un carico del 20% del 1RM, combinato al BFR, porti ad effetti metabolici simili ad esercizi con carichi medio-elevati, ma senza occlusione (26).

Concludendo, è utile citare la revisione di *Scott et al.* (27), la quale evidenzia che, considerando il corpo e la mole di studi presenti ad oggi in letteratura, l'utilizzo del BFR training con un carico del 20-40% del 1RM, sembra portare ad effetti positivi su forza ed ipertrofia.

Altro aspetto da prendere in considerazione quando si parla di BFR training, è il volume di allenamento; infatti, l'allenamento con restrizione del flusso, si avvale di un numero di ripetizioni maggiore in ogni sessione, rispetto ad un allenamento con alti carichi. In letteratura, il numero delle ripetizioni riportate per ogni esercizio, va dalle 45 alle 75; tuttavia, le evidenze odierne suggeriscono che l'allenamento con BFR a bassi carichi abbia effetti positivi anche senza arrivare allo sforzo massimo.

Il protocollo divenuto popolare consta di 4 serie per ogni esercizio: la prima serie è composta da 30 ripetizioni, mentre le successive da 15, per un totale di 75 ripetizioni (28, 29, 30).

Un dato interessante è rappresentato dal fatto che, mentre il protocollo sopra citato sembra avere effetti positivi su forza ed ipertrofia, raddoppiare il volume dell'allenamento ad ogni sessione non genera effetti aggiuntivi (31); ciò sembra suggerire che vi sia una soglia di stress oltre la quale il sistema muscolare non riesce a trarre beneficio.

Per concludere, sarebbe auspicabile stilare un protocollo individualizzato in base al paziente, con l'obiettivo di raggiungere il protocollo standard di 30, 15, 15, 15 ripetizioni, con 30 secondi di riposo tra una serie e l'altra.

- Pressione di restrizione della cuffia: inizialmente, la cuffia veniva impostata ad una pressione di circa 200 mmHg; tuttavia, recenti studi evidenziano come vengano ottenuti risultati simili anche con pressioni di circa 50 mmHg, con minor rischio di eventi avversi (32).

Ad oggi, la pressione di occlusione viene spesso stabilita in base ad una percentuale della pressione di occlusione arteriosa (AOP) totale dell'arto; per calcolare l'AOP, la cuffia viene posta sulla porzione prossimale dell'arto, mentre un ecografo doppler viene posizionato a livello dell'arteria radiale o dorsale del piede. La cuffia viene gonfiata finché il polso non scompare, dopodiché viene lentamente rilasciata: il valore nel quale ricompare il polso, rappresenta l'AOP (33).

La percentuale ottimale di compressione è ancora controversa; tuttavia, lo studio di *Counts et al.* (34) ha determinato effetti simili nell'ipertrofia muscolare con percentuali del 40% o del 90% dell'AOP, ad 8 settimane di follow up.

1.4 Sicurezza e controindicazioni del BFR

Una recente revisione sistematica del 2019 (46), ha preso in esame 19 studi, con una popolazione che includeva disordini del ginocchio, miositi e polimiositi, sindrome dello stretto toracico, rottura del tendine d'achille e fratture ossee; l'obiettivo di tale revisione era di indagare i possibili effetti avversi del BFR, inclusi dolori muscolari e fatica muscolare acuta.

Negli RCT esaminati, per un totale di 152 soggetti, non si rilevavano particolari eventi avversi; soltanto 4 pazienti, nello studio di *Ferraz et al.* (47), avevano lasciato l'esperimento a causa di dolori al ginocchio dovuto ad un HIRT. Tuttavia, questi eventi sono comparabili con effetti avversi che comunemente vengono riscontrati a seguito di esercizi di resistenza.

In un sondaggio nazionale giapponese, condotto fra gli utilizzatori di BFR, si riportavano eventi avversi per un 0,0055% per TVP, 0,008% per embolia polmonare e 0,008% per rabdomiolisi (48); dunque, con ogni probabilità, il rischio di eventi avversi durante l'utilizzo di BFR dipende dall'intensità dell'esercizio e dalle caratteristiche del paziente, come per ogni tipo di allenamento.

Al fine di determinare il livello di rischio durante l'utilizzo di BFR, *Nakajima et al.* (49) ha proposto un sistema a punti (*grafico 1*), dove il clinico assegna per ogni paziente uno score basato sulle controindicazioni individuali che il paziente presenta; esse includono: stato di gravidanza, vene varicose, storia di TVP, altri fattori relativi alla storia patologica del paziente al suo livello di attività.

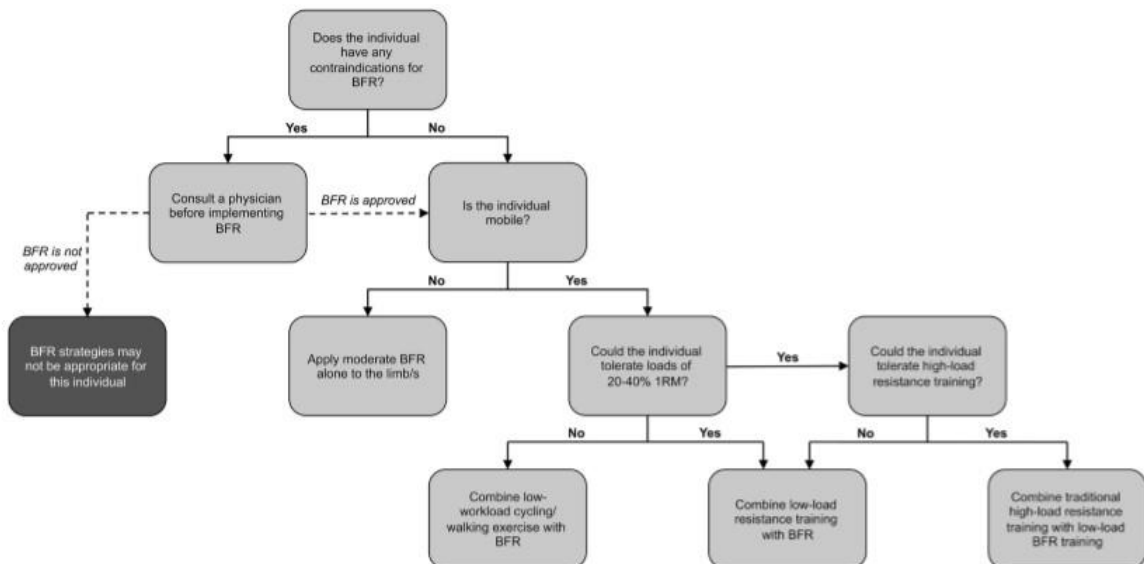


Grafico 1. Flow-chart semplificativa per clinici per valutare la fattibilità o meno del BFR training, sia in soggetti atletici che patologici. *Nakajima et al.*, (2011)

Per concludere, al fine di somministrare in maniera ottimale l'allenamento con BFR, è importante conoscere le caratteristiche individuali del paziente ed i vantaggi che può trarre da questa metodica, personalizzando le modalità di esecuzione, come materiale della cuffia, spessore, pressione ed intensità dell'esercizio.

CAPITOLO 2

Materiali e Metodi

2.1 Banche dati e stringa di ricerca

La ricerca è stata condotta sui database Pubmed e PEDro, utilizzando i criteri del modello PICO.

La prima analisi ha portato all'individuazione di 220 articoli e, dopo la lettura di titolo ed abstract, ne sono stati esclusi 152, poiché non conformi con la stringa di ricerca.

In seguito, considerando i criteri di inclusione ed esclusione riportati sotto, sono stati inclusi 11 articoli per svolgere la revisione.

I punti del modello PICO, con i relativi segmenti di stringa utilizzata su Pubmed, verranno illustrati tramite apposita tabella; per quanto riguarda la ricerca sul database PEDro, è stata utilizzata la stringa "blood flow restriction", che ha portato all'individuazione di 66 articoli, analizzati poi con le strategie sopra descritte.

POPOLAZIONE
<p>Soggetti di età superiore a 55 anni. Stringa Pubmed: (aged OR old OR elder OR "old patients" OR "older adults")</p>
INTERVENTO
<p>Blood Flow Restriction come intervento principale nel gruppo intervento. Stringa Pubmed: ("blood flow restriction" OR "BFR" OR kaatsu OR "occlusion training" OR "LL-BFR"))</p>
CONFRONTO
<p>Altro trattamento o nessun trattamento nel gruppo controllo.</p>
OUTCOME
<p>Incremento di forza, massa muscolare e funzione fisica. Stringa Pubmed: ("muscle strength" OR "Physical conditioning" OR "muscle hypertrophy" OR strength OR "medical research council scale" OR "cross sectional area" OR "CSA" OR sarcopenia OR "physical function" OR "1RM" OR "muscle mass" OR "muscle volume" OR "muscle thickness" OR "muscle size")</p>

Tabella 1. *Modello PICO e stringa di ricerca Pubmed*

2.2 Criteri di inclusione ed esclusione

Criteri di inclusione:

- Presenza di randomizzazione e gruppo controllo
- Soggetti di età superiore a 55 anni
- BFR come intervento principale nel gruppo studio
- Conformità ad outcome principali individuati nella stringa (incremento di forza e dimensione muscolare, miglioramento della funzione fisica)
- Presenza di full text
- Interventi condotti su arto inferiore
- Assenza di patologie centrali e/o sistemiche

Criteri di esclusione:

- Assenza di randomizzazione o gruppo controllo
- Soggetti di età inferiore a 55 anni
- Outcome non conformi alla stringa
- Mancato utilizzo del BFR come intervento principale
- Interventi condotti su distretti diversi da arto inferiore
- Assenza di full text
- Presenza di patologie centrali e/o sistemiche

2.3 Processo di screening

La prima selezione è stata effettuata solamente dalla lettura del titolo dello studio; qualora il titolo sia risultato incompleto o poco chiaro, lo studio è stato escluso. Successivamente, è stata svolta una selezione basata sulla lettura dell'abstract.

Infine, l'ultimo processo di selezione è stato svolto in base alla lettura del full text.

I criteri di esclusione sono stati i seguenti:

- Assenza di randomizzazione o gruppo controllo
- Soggetti di età inferiore a 55 anni
- Outcome non conformi alla stringa
- Mancato utilizzo del BFR come intervento principale
- Interventi condotti su distretti diversi da arto inferiore
- Presenza di patologie centrali e/o sistemiche

Sono state rispettate le indicazioni del PRISMA Statement per il reporting delle revisioni sistematiche.

2.4 Estrazione dei dati

Per guidare il processo di estrazione dei dati sono state create delle tabelle (riportate alla fine del capitolo 3) in cui, per ogni articolo selezionato, sono state riportate le seguenti caratteristiche:

- - Studio (citazione del primo autore ed anno di pubblicazione)
- - Caratteristiche del campione (numero, genere, età e caratteristiche peculiari)
- - Tipo e modalità di somministrazione dell'intervento e confronto
- - Outcomes valutati
- - Breve riassunto finale sui risultati ottenuti e il significato di essi

2.5 Rischio di bias

All'interno degli articoli inclusi il rischio di bias è stato valutato attraverso il "*Cochrane risk of bias assessment tool 2.0*" che prende in considerazione i seguenti domini: modalità di randomizzazione e nascondimento dell'allocazione (*selection bias*), deviazioni dall'intervento preposto (*deviation bias*), mancanza di dati (*missing data bias*), presentazione dei risultati di tutti i partecipanti (*attrition bias*), esposizione di tutti i risultati ottenuti (*reporting bias*) ed altri bias. Per ciascun dominio, il rischio di bias è stato giudicato basso, alto o non chiaro qualora le informazioni disponibili fossero insufficienti per fornire una valutazione. Verrà riportata nei risultati una tabella riassuntiva del lavoro fatto.

CAPITOLO 3

RISULTATI

Il processo di selezione degli studi viene illustrato tramite il diagramma di flusso di seguito riportato, preso dalle linee guida del PRISMA Statement.

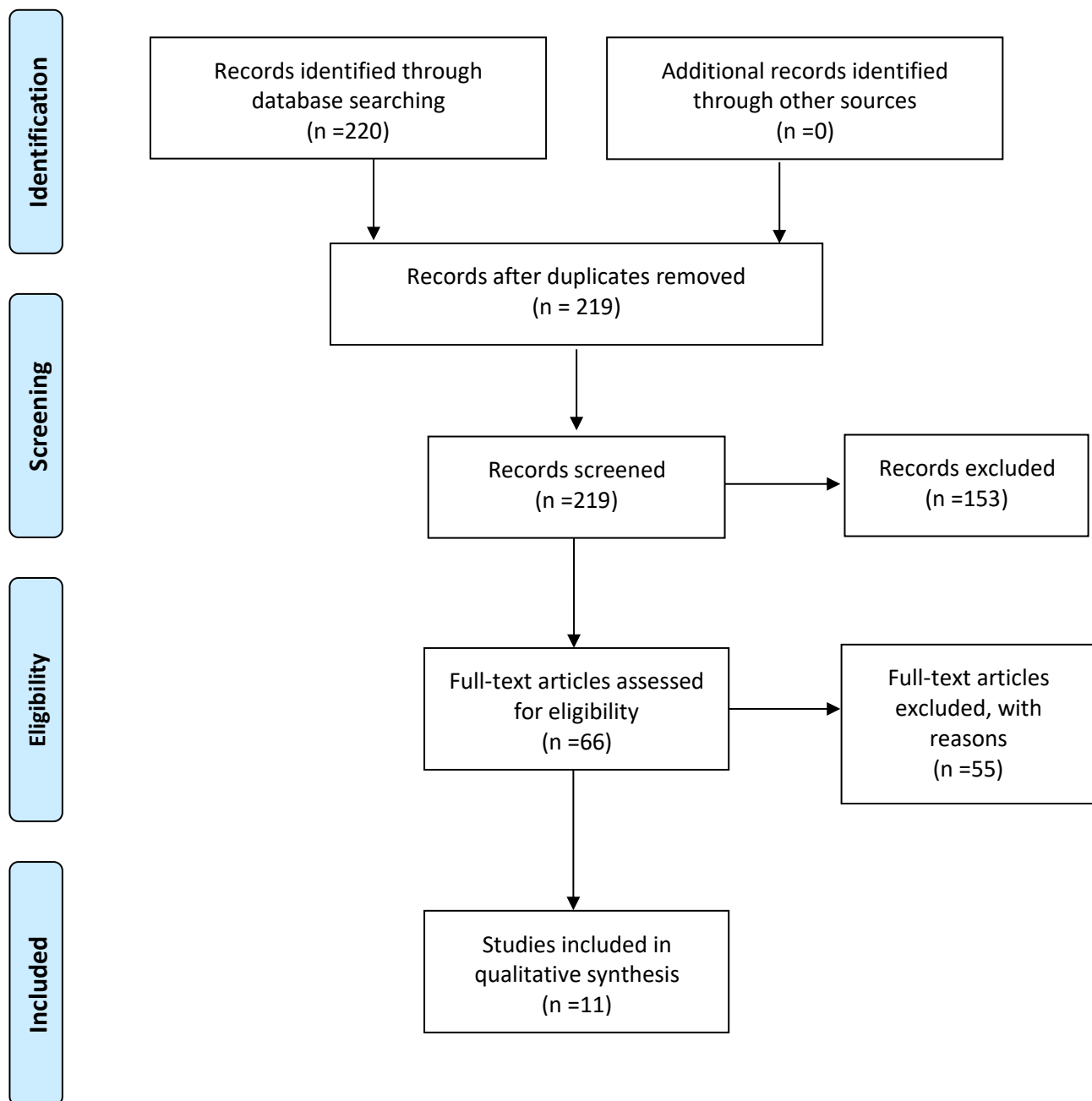
Dalla ricerca effettuata sulle banche dati Pubmed e PEDro, tramite la stringa sopra riportata, sono emersi 220 articoli.

Dopo la rimozione di 1 duplicato, sono stati sottoposti a screening n° 219 articoli. Innanzitutto, è stata svolta una selezione in base al titolo (96 studi esclusi, 123 rimasti), e successivamente tramite abstract (57 studi esclusi, 66 rimasti).

Gli studi sono stati scartati dalla revisione per:

- Assenza di randomizzazione o gruppo controllo
- Soggetti di età inferiore a 55 anni
- Outcome non conformi alla stringa
- Mancato utilizzo del BFR come intervento principale
- Interventi condotti su distretti diversi da arto inferiore
- Presenza di patologie centrali e/o sistemiche

Infine, tramite la lettura del full text, sono stati presi in considerazione e ammessi all'eleggibilità della revisione n° 11 studi; gli altri 55 sono stati scartati per le ragioni sopra riportate. Le fasi del processo di selezione degli studi vengono riportate nel diagramma di flusso sottostante.



Flowchart riassuntiva del processo di screening

3.1 Caratteristiche degli studi

Sono stati inclusi, all'interno della revisione, 11 studi (*Ozaki et al, 2010; Abe et al, 2010; Przkora et al, 2021; Letieri et al, 2018; Patterson et al, 2011; Harper et al, 2019; Vechin et al, 2015; Libardi et al, 2014; Yasuda et al, 2013; Cook et al, 2017; Cook et al, 2019*).

Disegno di studio e popolazione: tutti gli studi inclusi sono RCT, per un totale di 254 soggetti, di età superiore ai 55 anni e in assenza di patologie centrali/sistemiche o che comunque potessero rappresentare un rischio per il tipo di intervento. La popolazione può essere suddivisa in soggetti sani, sedentari o fisicamente attivi, e soggetti con disturbi muscoloscheletrici (pazienti candidati a TKA, pazienti con osteoartrosi e pazienti a rischio di limitazioni nelle attività).

Intervento: Sono state indagate tipologie di esercizio diverse, somministrate con tempistiche, intensità e modalità diverse. In particolare, 2 studi hanno preso in esame il Walk training con BFR (*Ozaki et al, 2010 e Abe et al, 2010*); gli altri 9 studi hanno utilizzato un Low load resistance training (LLRT), con una intensità variabile dal 20 al 30% del 1RM, facendo svolgere esercizi come Leg press, Leg extension, Leg curl e Single calf press. La durata dell'intervento variava da un minimo di 4 settimane (*Przkora et al, 2021; Patterson et al, 2011*) ad un massimo di 16 settimane (*Letieri et al, 2018*); anche le sedute all'interno della settimana erano diverse, con un minimo di 2 vv/settimana (*Przkora et al, 2021, Vechin et al, 2015, Libardi et al, 2014, Yasuda et al, 2013, Cook et al, 2017*) ad un massimo di 5 vv/settimana (*Abe et al, 2010*).

Confronto: Gli interventi sulla popolazione di controllo ricalcano quelli fatti sul gruppo intervento per tipologia di allenamento, sessioni settimanali e sessioni totali; a variare era l'intensità dell'esercizio e, ovviamente, l'assenza di restrizione del flusso sanguigno. In 5 studi veniva utilizzata una intensità di allenamento >60% 1RM. (*Letieri et al, 2018; Harper et al, 2019, Vechin et al, 2015; Libardi et al, 2014; Cook et al, 2017*) In 1 Studio (*Patterson et al, 2011*) è stata utilizzata la stessa intensità (25% 1RM) del gruppo

intervento. Nello studio di *Ozaki et al del 2010*, il gruppo confronto ha svolto lo stesso allenamento di walk training del gruppo intervento, senza BFR.

Infine, in 2 studi nessun paziente del gruppo controllo ha svolto esercizi (*Przkora et al, 2021; Yasuda et al. 2013*), mentre nello studio di *Abe et al del 2010*, i pazienti hanno continuato a svolgere le loro attività quotidiane (8000-200000 passi/giorno).

Modalità di applicazione della cuffia restrittiva: La pressione con cui è stata utilizzata la cuffia restrittiva variava fra i vari RCT. La posizione è sempre nella parte più prossimale della coscia. Le modalità di determinazione della pressione erano varie; 3 studi hanno utilizzato una equazione per determinarla (*Przkora et al, 2021; Letieri et al, 2018; Harper et al, 2019*). 5 studi (*Ozaki et al, 2010; Abe et al, 2010; Patterson et al, 2011; Libardi et al, 2014; Yasuda et al, 2013*) hanno utilizzato delle pressioni standard, che variavano da un minimo di 59 mmHg (*Libardi et al, 2014*) ad un massimo di 270 mmHg (*Yasuda et al, 2013*). *Cook et al, 2017* ha stabilito una pressione occlusiva pari ad 1,5 volte la pressione sanguigna sistolica. Infine, *Vechin et al, 2015*, hanno stabilito la pressione della cuffia al 50% della massima pressione arteriosa tibiale.

Misure di outcome: le misure di outcome prese in esame sono: Forza muscolare, analizzata da tutti gli studi; Cross sectional area (*Ozaki et al, 2010; Abe et al, 2010; Vechin et al, 2015; Libardi et al, 2014; Yasuda et al, 2013; Cook et al, 2017*); capacità aerobica (*Ozaki et al, 2010; Abe et al*). Inoltre, 5 studi (*Ozaki et al, 2010; Abe et al, 2010; Przkora et al, 2021; Harper et al, 2019; Cook et al, 2017*) hanno valutato misure di outcome anche test, misure funzionali e scale che indagano la qualità della vita e le abilità funzionali, come: dolore, velocità nei 400m, WOMAC scale, Time un and go test, 6 mt. Walking test, chair stand, SPPB (Short Physical Performance Battery), ecc.

3.2 Rischio di Bias

La valutazione del rischio di bias è stata condotta grazie al “Cochrane collaboration’s tools for assessing risk of bias 2.0”, uno strumento che permette la raccolta sistematica dei dati relativi a 5 possibili bias. La sintesi dei dati ottenuti è presentata graficamente in figura 1, mentre la valutazione per singolo articolo verrà riportata a fine tesi.

- *Selective bias* (generazione della sequenza di randomizzazione e nascondimento dell’allocazione): lo studio di Patterson et al, 2011 è stato giudicato ad alto rischio di Bias, poiché non vi era una vera e propria randomizzazione; infatti, agli stessi soggetti veniva chiesto di allenare una gamba con BFR ed una senza BFR. Gli altri 10 studi sono stati ritenuti incerti, poiché non hanno specificato le caratteristiche di randomizzazione, tuttavia, si ritiene che ciò non possa aver influenzato gli outcomes finali, essendo essi dati oggettivi.
- *Deviation bias*: Questo dominio si riferisce ai bias che sorgono quando ci sono deviazioni dagli interventi previsti. Tutti gli studi sono stati giudicati a basso rischio, in quanto non ci sono state deviazioni rispetto all’intervento originario.
- *Missing data bias*: Questo dominio affronta il rischio di bias dovuto alla mancanza di dati sugli esiti. 1 studio è stato valutato ad alto rischio, poiché gli outcomes non erano riportati per tutti i pazienti; 2 studi sono stati giudicati incerti, non essendo chiaro se fossero riportati tutti gli outcomes per tutti i pazienti. I restanti 8 studi sono stati giudicati a basso rischio di bias.
- *Attrition Bias*: Bias da errori di misurazione. Tutti gli studi sono stati valutati a basso rischio di bias, ad eccezione di 1 studio in quanto gli stessi soggetti appartenevano sia al gruppo intervento che al gruppo controllo.
- *Reporting bias*: Questo dominio affronta il bias che sorge perché il risultato riportato è selezionato (in base alla sua direzione, magnitudine o significatività statistica) tra più stime degli effetti dell'intervento che sono state calcolate dagli

investigatori dello studio. Tutti gli studi sono stati giudicati a basso rischio di bias, poiché riportavano tutte le misure che si erano proposti in partenza, ad eccezione di 1 studio che è stato valutato incerto a causa del fatto che gli stessi soggetti facevano parte sia de gruppo intervento che de gruppo confronto.

Study ID	Randomization process	Deviations from intended interve	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result
Ozaki (2010)	?	+	—	+	+
Abe (2010)	?	+	+	?	+
Przkora (2021)	?	+	+	+	+
Letieri (2018)	?	+	+	+	+
Patterson (2011)	—	+	+	?	?
Harper (2019)	?	+	+	+	+
Vechin (2015)	?	+	+	+	+
Libardi (2014)	?	+	+	+	+
Yasuda (2013)	?	+	+	+	+
Cook (2017)	?	+	?	+	+
Cook (2019)	?	+	?	+	+

Figura 1, analisi del rischio di Bias

3.3 Effetti del BFR

Per quanto riguarda gli effetti del BFR, si è deciso di dividere i risultati in base agli outcomes maggiormente inerenti al tema della revisione, nel dettaglio: Forza muscolare, Dimensione muscolare (CSA) e abilità funzionali.

FORZA MUSCOLARE

- Lo studio di *Ozaki* ha preso in esame un campione di 23 soggetti (5 uomini e 18 donne) di età compresa fra i 57 ed i 75 anni; i soggetti del gruppo intervento hanno mostrato un aumento di forza nella massima estensione e flessione isocinetica del ginocchio, rispettivamente del 8.7% e 15%.
- Lo studio di *Abe* prendeva in esame 19 soggetti (4 uomini e 15 donne) di età compresa tra i 60 ed i 78 anni; La forza massima dell'estensione isometrica del ginocchio è stata aumentata nel gruppo KAATSU- walk (11,8%) ma non nel gruppo di controllo (2,2%). La massima estensione isocinetica del ginocchio e la forza di flessione del ginocchio sono aumentate per il gruppo KAATSU-walk a ciascuna velocità di prova, con l'unica eccezione a 180°/s per la flessione del ginocchio. I miglioramenti nella forza di estensione isocinetica del ginocchio variavano dal 7,1% al 12,2% e nella forza di flessione isocinetica del ginocchio dal 13,4% al 16,1%.
- Nello studio di *Przkora* venivano esaminati 10 soggetti (7 donne e 3 uomini) di età compresa tra i 60 ed i 75 anni, candidati all'intervento di TKA; A seguito dell'intervento chirurgico, i pazienti di entrambi i gruppi mostravano un decremento simile per quanto riguarda la forza muscolare
- Lo studio di *Letieri* ha valutato 56 pazienti donne, di età compresa tra i 63 ed i 73 anni; i pazienti sono stati divisi in 5 gruppi. 2 gruppi rientravano nell'intervento: 11 pazienti hanno svolto sedute di esercizio a basso carico (20-30% 1 RM) con una occlusione blanda; 11 pazienti hanno svolto sedute di esercizio a basso carico (20-30% 1 RM) con una occlusione elevata. 3 gruppi facevano parte del confronto: 10 pazienti hanno svolto i medesimi esercizi del gruppo intervento,

senza BFR e ad alta intensità (70-80% 1RM); 12 pazienti hanno svolto gli stessi esercizi del gruppo intervento, senza BFR, e a bassa intensità; 12 pazienti non hanno svolto alcun esercizio. Il protocollo consisteva in 16 settimane di allenamento e di una rivalutazione dopo 6 settimane di de-training.

Nel gruppo che utilizzava BFR con restrizione blanda, dopo le 16 settimane di allenamento si è osservato: un aumento di forza in massima estensione isocinetica per la gamba destra (15.75%) e per la gamba sinistra (18.95%); un aumento di forza in massima flessione isocinetica della gamba destra (22.79%) e sinistra (24.93%).

Nel gruppo che utilizzava BFR con restrizione elevata, dopo le 16 settimane di allenamento si è osservato: un aumento di forza in massima estensione isocinetica per la gamba destra (27.2%) e per la gamba sinistra (25.2%); un aumento di forza in massima flessione isocinetica della gamba destra (36.7%) e sinistra (35.8%).

Inoltre, dopo 6 settimane di de-training, i gruppi BFR e il gruppo HI tradizionale hanno mostrato una forza muscolare sostenuta rispetto ai gruppi LI e CON. È anche importante notare che nel gruppo con occlusione vascolare più intensa (LI + BFR_H), i valori percentuali di riduzione della forza erano inferiori rispetto ai tradizionali HI e LI + BFR_L.

- Lo studio di *Patterson* ha incluso 10 pazienti (2 donne, 8 uomini) di età compresa tra 64 e 70 anni. Veniva chiesto ai soggetti di allenare entrambe le gambe con il single calf press; in una gamba veniva applicato il BFR, mentre nell'altra no.

La forza alla 1RM è risultata maggiormente aumentata nell'arto che ha utilizzato BFR (14% vs 4%); anche la massima contrazione volontaria risultava maggiormente aumentata nella gamba allenata con BFR (18% vs 4%).

- Lo studio di *Harper* includeva 33 pazienti anziani con osteoartrosi di ginocchio e limitazioni delle attività con età \geq a 60 anni. La massima flessione isocinetica di ginocchio risultava maggiormente aumentata nel gruppo intervento rispetto al gruppo controllo (10.96% vs 7.23%)
- Lo studio di *Vechin* è stato condotto su 23 soggetti anziani sani (9 donne e 14 uomini) di età compresa tra 59 e 71 anni. 8 soggetti del gruppo intervento hanno

eseguito un allenamento tramite leg press 45° con BFR; il gruppo controllo è stato diviso in: 8 soggetti hanno svolto lo stesso esercizio, per lo stesso tempo, del gruppo intervento, ma senza BFR e ad alta intensità (HRT) e 7 soggetti che non hanno svolto alcun esercizio. I valori di leg press 1RM sono risultati significativamente aumentati per il gruppo HRT (54%) ed è stata osservata una tendenza verso valori significativamente maggiori per il gruppo LRT-BFR (17%), mentre il gruppo controllo non ha mostrato differenze nei valori di leg press 1RM dai test pre-post- allenamento.

- Lo studio di *Libardi* includeva 25 pazienti di età superiore ai 60 anni. 10 pazienti del gruppo intervento hanno svolto concurrent training (CT) associato BFR durante lo svolgimento della leg press 45°. 8 pazienti del gruppo controllo hanno svolto CT associato ad HRT, mentre altri 7 pazienti non hanno svolto alcun esercizio. Rispetto ai valori del pre-test, sia il gruppo che ha utilizzato BFR sia quello che non lo ha utilizzato, hanno ottenuto un incremento di forza al 1RM leg press (rispettivamente 35.4% e 38.1%), mentre non vi sono state variazioni per il gruppo che non ha svolto l'allenamento.
- Lo studio di *Yasuda* ha preso in esame 19 soggetti (5 uomini, 14 donne), di età compresa fra 61 e 84 anni. La massima estensione isocinetica del ginocchio e la forza 1-RM della leg press sono state aumentate del 26,1% e del 33,4% nel gruppo BFR-RT ma non nel gruppo controllo.
- Lo studio di *Cook* del 2017 prendeva in esame 36 pazienti con rischio di limitazione nelle attività, di età superiore a 65 anni. 12 pazienti del gruppo intervento hanno svolto un allenamento con BFR, utilizzando leg extension, leg curl e leg press orizzontale; 12 pazienti del gruppo controllo hanno svolto gli stessi esercizi del gruppo intervento, senza BFR, ad una intensità di circa il 70% (HL) del 1 RM. Infine, altri 12 pazienti del gruppo controllo non hanno svolto alcun esercizio. Dopo 6 settimane di allenamento, i pazienti allenati con BFR hanno avuto un significativo aumento di forza alla leg extension 1RM e leg press 1RM (rispettivamente 24% e 12%); questi risultati sono inferiori rispetto ai miglioramenti ottenuti dal gruppo confronto allenato ad alta intensità, ma comunque superiori rispetto al gruppo che non ha svolto esercizio.

Dopo altre 6 settimane di allenamento, il gruppo allenato con esercizi ad alta intensità ha ottenuto un ulteriore incremento di forza ai test 1RM (media del 18% in più), significativamente maggiore sia rispetto al gruppo BFR che al gruppo no-esercizio.

Cross Sectional Area (CSA)

Tutti gli studi che hanno preso in esame questo outcome, per la sua misurazione, si sono avvalsi di Imaging a Risonanza Magnetica (MRI).

- Lo studio di *Ozaki* ha riscontrato un aumento nella CSA nel gruppo intervento (3%), non evidenziato nel gruppo controllo.
- Lo studio di *Abe* ha evidenziato, nel gruppo intervento, un aumento della CSA del 5.8% nella coscia e del 5.1% per la gamba.
- Lo studio di *Vechin* ha mostrato un aumento della CSA del quadricipite sia per il gruppo allenato con HRT (7.9%) sia per quello allenato con BFR (6.6%), ma non nel gruppo senza esercizio.
- Lo studio di *Libardi* ha messo in evidenza un aumento della CSA quadricipitale del 7.3% per il gruppo allenato con alta intensità e del 7.6% per il gruppo allenato con BFR, mentre non si sono riscontrate differenze per il gruppo che non ha svolto esercizi.
- Lo studio di *Yasuda* ha mostrato come la CSA è aumentata dell'8,0% nei quadricipiti, del 6,5% negli adduttori e del 4,4% nel grande gluteo, ma non nei muscoli posteriori della coscia nel gruppo BFR-RT. Nel gruppo CON, non è stato osservato alcun cambiamento.
- Lo studio di *Cook*, dopo le prime 6 settimane di allenamento, ha mostrato un incremento della CSA quadricipitale del 3.6% per il gruppo allenato con HRT e del 4.3% per il gruppo BFR, mentre non sono state osservate differenze nel gruppo senza esercizio. Dopo altre sei settimane di allenamento, nessun gruppo ha mostrato miglioramenti significativi nella CSA.

Abilità funzionali

- Nello studio di *Ozaki*, i pazienti del gruppo BFR hanno avuto un incremento significativo al Up & Go test (10.7%), non riscontrato nel gruppo controllo; inoltre, il Chair Stand test ha riportato risultati migliori per i pazienti trattati con BFR rispetto al gruppo controllo (20.5% vs 7.8%)
- Lo studio di *Abe* ha evidenziato un miglioramento nel Up & Go test ($p < 0.05$) e nel Chair Stand test ($p < 0.05$), non riscontrato nel gruppo controllo.
- Lo studio di *Przkora*, condotto su pazienti candidati all'intervento di TKA ha evidenziato un decremento minore al SPPB nei pazienti che avevano svolto allenamento tramite BFR (-18%) rispetto al gruppo controllo (-44%). Inoltre, mentre nessun paziente del gruppo controllo, nel post-intervento, era in grado di svolgere il Chair Stand test, 5 pazienti su 6 del gruppo BFR riuscivano a svolgere tale test.
- Lo studio di *Harper* e quello di *Cook* non hanno evidenziato differenze statisticamente significative tra il gruppo intervento ed il gruppo controllo, per quanto riguarda i test di funzione fisica.

Autore ed anno	Popolazione	Intervento	Confronto	Outcomes	Risultati
Ozaki et al., 2010	23 soggetti sedentari (5 uomini, 18 donne) Età compresa tra 57 e 75 anni Pazienti normotesi e privi di patologie organiche	3 uomini e 10 donne: hanno svolto Walk training con BFR, 4 volte/settimana per 10 Settimane. Il tempo di somministrazione è stato di 20 minuti di treadmill walking ad un heart rate reserve (HRR) predeterminato del 45%. La cuffia utilizzata era di 5 cm, e veniva applicata nella porzione più prossimale della gamba. Il primo giorno di allenamento, la pressione della cuffia era di 140 mm Hg; poi, con l'adattamento dei pazienti nel corso delle settimane, si è arrivati ad una pressione finale di 200 mmHg.	2 uomini e 8 donne: hanno svolto Walk training con le stesse modalità del gruppo intervento, ma senza BFR	Dimensione muscolare (CSA) Forza muscolare (massima estensione e flessione isocinetica del ginocchio) Compliance dell'arteria carotidea Picco di assorbimento dell'ossigeno (VO ₂ peak) Abilità funzionali (Up & Go test, Chair Stand test)	Il gruppo intervento ha mostrato un incremento nella Cross Sectional Area, non riscontrato nel gruppo controllo; inoltre, la massima estensione e flessione isocinetica del ginocchio risultava aumentata nel gruppo intervento e non nel gruppo controllo. Sia il VO ₂ peak assoluto che relativo sono risultati maggiormente aumentati nel gruppo intervento, rispetto al gruppo controllo. Infine, il gruppo intervento mostrava miglioramenti statisticamente significativi rispetto al gruppo controllo nelle abilità funzionali, probabilmente correlato all'aumento di forza.
Acronimi: BFR=Blood Flow Restriction; HRR=Heart Rate Reserve; CSA= Cross Sectional Area; VO₂peak=Picco di assorbimento dell'Ossigeno					

Autore e anno	Popolazione	Intervento	Confronto	Outcomes	Risultati
Abe et al., 2010	19 soggetti sani, fisicamente attivi (4 uomini, 15 donne). Età compresa tra 60 e 78 anni.	2 uomini e 9 donne: hanno svolto Walk training con BFR, 1 volta al giorno per 5 giorni/settimana, per un totale di 6 settimane. Il tempo di somministrazione dell'esercizio è stato di 20 minuti, utilizzando un treadmill motorizzato alla velocità di 67m/minuto. La cintura occlusiva è stata posta nella porzione più prossimale di entrambe le gambe; il primo giorno la pressione applicata è stata di 160 mmHg, poi è stata gradualmente aumentata, nel corso delle settimane, fino al raggiungimento della pressione di 200 mm Hg. I 2 soggetti più anziani del gruppo intervento sono arrivati fino a 180 mmHg, poiché pressioni più elevate generavano troppa fatica.	2 uomini e 6 donne: hanno continuato a svolgere la loro routine di attività fisica, con una media di 8000-20000 passi/giorno.	Valutare l'effetto del walk training con BFR su dimensione muscolare, forza, funzionalità e capacità aerobica.	Non vi sono stati risultati statisticamente significativi nella variazione della massa corporea e del BMI; tuttavia, la circonferenza della coscia e della parte inferiore delle gambe è aumentata significativamente nel gruppo KAATSU-walk ma non nel gruppo di controllo. Anche la CSA di coscia e parte inferiore della gamba e la massa totale della coscia è aumentata nel gruppo intervento, ma non nel gruppo confronto. La forza massima dell'estensione isometrica del ginocchio è stata aumentata nel gruppo KAATSU-walk (11,8%) ma non nel gruppo di controllo (2,2%). La massima estensione isocinetica del ginocchio e la forza di flessione del ginocchio sono aumentate per il gruppo KAATSU-walk a ciascuna velocità di prova, con l'unica eccezione a 180°/s per la flessione del ginocchio. I miglioramenti nella forza di estensione isocinetica del ginocchio variavano dal 7,1% al 12,2% e nella forza di flessione isocinetica del ginocchio dal 13,4% al 16,1%. Non ci sono stati cambiamenti in nessuna misura della forza isocinetica per il gruppo di controllo. Infine, nonostante il gruppo intervento abbia mostrato un aumento delle abilità funzionali (chair stand e up-and-go test), non vi sono state differenze nel miglioramento della capacità aerobica.

Acronimi: BFR=Blood Flow Restriction; CSA=Cross Sectional Area

Autore e anno	Popolazione	Intervento	Confronto	Outcomes	Risultati
Przkora et al. 2021	10 soggetti (7 donne, 3 uomini), candidati all'intervento di TKA. Età compresa fra 60 e 75 anni.	4 donne e 2 uomini; hanno svolto 2 giorni di allenamento (leg press, leg curl, leg extension e calf extension) a settimana per 4 settimane ad una intensità del 30% del 1RM. La compressione è stata generata attraverso delle cuffie vascolari poste all'estremità prossimale di entrambe le gambe; la pressione era generata da insufflatore automatico ed era diversa per ogni paziente (generata tramite una equazione)	3 donne e 1 uomo; non hanno ricevuto alcun trattamento.	Valutare l'impatto del BFR training in pazienti candidati a TKA; in particolare, si è valutato: la capacità funzionale (the Short Physical Performance Battery, 6-Minute Walking Test), la forza muscolare e l'intensità del dolore. Le misurazioni sono state svolte dalle 4 alle 5 settimane prima dell'intervento e a 2 settimane post - intervento.	A seguito dell'intervento chirurgico, i pazienti di entrambi i gruppi mostravano un decremento simile per quanto riguarda la forza muscolare e la velocità del cammino ed un aumento speculare in termini di dolore; tuttavia, al follow up, i pazienti del gruppo intervento mostravano migliori abilità funzionali rispetto al gruppo controllo. Infatti, 5/6 del gruppo intervento sono stati in grado di svolgere il chair stand, mentre nessun paziente del gruppo controllo è riuscito a svolgere tale task.
Acronimi: BFR= Blood Flow Restriction; TKA=Total Knee Arthroplasty; 1RM=1 Repetition Maximum; SPPB=Short Physical Performance Battery					

Autore e anno	Popolazione	Intervento	Confronto	Outcomes	Risultati
Letieri et al., 2018	56 donne sane. Età 68.8 +/- 5.09 anni. Divisi in 5 gruppi	11 pazienti hanno svolto sedute di esercizio a basso carico (20-30% 1 RM) con una occlusione blanda 11 pazienti hanno svolto sedute di esercizio a basso carico (20-30% 1 RM) con una occlusione elevata. Protocollo di 16 settimane, con 3 allenamenti a settimana dalla durata di 40-50 min ciascuno Gli esercizi svolti sono stati: squat, leg press, knee extension e leg curl. La pressione di occlusione è stata determinata tramite una equazione e mantenuta costante da un insufflatore automatico.	10 pazienti hanno svolto i medesimi esercizi del gruppo intervento, senza BFR e ad alta intensità (70-80% 1RM) 12 pazienti hanno svolto gli stessi esercizi del gruppo intervento, senza BFR, e a bassa intensità 12 pazienti non hanno svolto alcun esercizio.	Forza muscolare dopo 16 settimane di allenamento e 6 settimane di de-training	I risultati di questo studio suggeriscono che livelli moderati e alti di pressioni BFR, in combinazione con l'esercizio di resistenza LI, forniscono aumenti di forza simili a quelli osservati con l'allenamento di resistenza HI tradizionale senza BFR nelle donne anziane. Inoltre, dopo 6 settimane di de-training, i gruppi BFR e il gruppo HI tradizionale hanno mostrato una forza muscolare sostenuta rispetto ai gruppi LI e CON. È anche importante notare che nel gruppo con occlusione vascolare più intensa (LI + BFR_H), i valori percentuali di riduzione della forza erano inferiori rispetto ai tradizionali HI e LI + BFR_L
Acronimi: BFR= Blood Flow Restriction; 1RM=1 Repetition Maximum; LI=Low Intensity; HI= High Intensity; CON= Gruppo controllo; BFR_H= occlusion elevata; BFR_L= occlusione blanda.					

Autore e anno	Popolazione	Intervento	Confronto	Outcomes	Risultati
Patterson et al., 2011	<p>10 pazienti (2 donne, 8 uomini)</p> <p>Età compresa tra 64 e 70 anni</p> <p>Ai partecipanti è stato assegnato il compito di allenare le gambe con una restrizione del flusso sanguigno in modo controbilanciato, con 5 partecipanti che allenavano la gamba dominante e 5 allenavano la gamba non dominante, in base alla dominanza dalla forza 1RM.</p>	<p>Tutti i soggetti hanno svolto 4 settimane di allenamento, con 3 sedute settimanali.</p> <p>L'esercizio svolto è stato un single calf press con BFR, ad una intensità del 25% 1RM.</p> <p>La pressione di occlusione era di 110 mmHG.</p>	<p>Tutti i soggetti hanno svolto 4 settimane di allenamento, con 3 sedute settimanali.</p> <p>L'esercizio svolto è stato un single calf press senza BFR, con la gamba opposta a quella che lo aveva utilizzato; intensità del 25% 1RM.</p>	<p>Differenza di forza muscolare tra l'arto allenato con BFR e quello allenato senza BFR.</p>	<p>L'aumento di 1RM è stato maggiore quando la LLRT è stata eseguita con restrizione del flusso sanguigno rispetto al normale flusso sanguigno.</p> <p>La MVC è aumentata di più dopo LLRT con restrizione del flusso sanguigno rispetto a LLRT con flusso sanguigno normale</p> <p>Non sono state osservate differenze tra gli arti per quanto riguarda il torque isocinetico.</p>
Acronimi: BFR= Blood Flow Restriction; 1RM=1 Repetition Maximum; LLRT=Low Load Resistance Training; MVC=Massima Contrazione volontaria					

Autore e anno	Popolazione	Intervento	Confronto	Outcomes	Risultati
Harper et al., 2019	33 pazienti anziani con osteoartrosi di ginocchio e limitazioni delle attività. Età > o = a 60 anni.	15 pazienti hanno svolto esercizi (leg press, leg curl, leg extension, leg curl), con BFR, ad una intensità del 20% del 1RM. La cuffia era posta nell'estremità più prossimale di entrambe le gambe e la pressione è stata calcolata tramite una equazione. Protocollo di 12 settimane, con 3 allenamenti/settimana.	18 pazienti hanno svolto gli stessi esercizi del gruppo intervento, senza BFR ma ad una intensità moderata (MIRT), allenandosi al 60% del 1RM. Protocollo di 12 settimane, con 3 allenamenti/settimana.	L'outcome principale riguardava la sicurezza e l'applicabilità del BFR in questo tipo di pazienti, rispetto al MIRT. Inoltre, sono stati valutati la forza muscolare, il dolore (WOMAC), e la funzionalità fisica (velocità del cammino e SPPB)	Tra gli aspetti più importanti dello studio c'era la determinazione della sicurezza e della fattibilità dell'attuazione del protocollo nella popolazione target. In totale, sono stati segnalati solo 7 eventi avversi (escluse le segnalazioni attese di dolore al ginocchio) correlati o possibilmente correlati allo studio, di cui solo 3 provenienti dal gruppo BFR. Sebbene 1 evento avverso grave sia stato segnalato nel gruppo BFR, nel complesso l'intervento sembrava essere sicuro e probabilmente comportare un minor numero di segnalazioni di dolore al ginocchio rispetto al MIRT tradizionale. In particolare, il gruppo MIRT ha avuto un totale di 11 segnalazioni di dolore al ginocchio rispetto ai 3 episodi segnalati di dolore al ginocchio nel gruppo BFR. Simili invece i risultati in termini di forza muscolare e funzione fisica.
Acronimi: BFR= Blood Flow Restriction; 1RM=1 Repetition Maximum; SPPB=Short Physical Performance Battery; MIRT=moderate-intensity resistance training; WOMAC=Western Ontario and McMaster Universities OA Index					

Autore e anno	Popolazione	Intervento	Confronto	Outcomes	Risultati
Vechin et al., 2015	23 soggetti anziani sani (9 donne e 14 uomini) Età compresa tra 59 e 71 anni.	<p>8 soggetti hanno svolto un allenamento tramite leg press 45°, per un totale di 12 settimane, con sessioni di training 2 volte a settimana.</p> <p>Il gruppo LRT-BFR ha eseguito un totale di 4 serie, 1 serie da 30 ripetizioni e 3 serie da 15 ripetizioni, con un carico corrispondente al 20% 1RM nelle prime 6 settimane di allenamento. Quindi, il carico è stato aumentato al 30% 1RM per le settimane successive.</p> <p>Un bracciale largo 18 cm è stato posizionato sulla porzione prossimale della coscia (regione della piega inguinale) e gonfiato fino a quando non è stata osservata l'assenza di polso sanguigno attraverso l'auscultazione con una sonda Doppler vascolare.</p> <p>La pressione della cuffia è stata fissata al 50% della massima pressione arteriosa tibiale per tutto il periodo sperimentale; La pressione media del bracciale durante il periodo di allenamento è stata di 71 +/- 9 mm Hg</p>	<p>7 soggetti sono stati inseriti nel gruppo controllo, non svolgendo alcun esercizio.</p> <p>8 soggetti hanno svolto lo stesso esercizio, per lo stesso tempo, del gruppo intervento, ma senza BFR e ad alta intensità (HRT).</p> <p>Il gruppo HRT ha eseguito 4 serie da 10 ripetizioni con un carico corrispondente al 70% 1RM nelle prime 6 settimane di allenamento. Il carico è stato aumentato all'80% 1RM per le settimane rimanenti.</p>	<p>Forza muscolare, ritestando la 1RM.</p> <p>Dimensione muscolare, osservando la CSA.</p>	<p>I valori di leg press 1RM sono risultati significativamente aumentati per il gruppo HRT ed è stata osservata una tendenza verso valori significativamente maggiori per il gruppo LRT-BFR. Il gruppo controllo non ha mostrato differenze nei valori di leg press 1RM dai test pre-post-allenamento.</p> <p>La CSA del quadricipite è aumentata significativamente nel tempo sia nel gruppo HRT che nel gruppo LRT-BFR. Non sono state osservate variazioni nella CSA del quadricipite nel gruppo controllo.</p> <p>In sintesi, questo è stato il primo studio a fornire dati sul confronto diretto di LRT-BFR e HRT su una coorte di popolazione anziana, supportando l'uso di una strategia a bassa intensità (e forse più sicura) come surrogato di un caricare il programma ad alta intensità. Lo studio dimostra che entrambi i regimi di allenamento erano efficaci per aumentare la CSA del quadricipite e il leg press 1RM; tuttavia, l'intervento HRT sembra indurre maggiori guadagni di forza.</p>
BFR= Blood Flow Restriction; 1RM=1 Repetition Maximum; CSA= Cross Sectional Area; HRT=High Resistance Training; LRT-BFR= Low Resistance Training con Blood Flow Restriction					

Autore e anno	Popolazione	Intervento	Confronto	Outcomes	Risultati
Libardi et al., 2014	25 pazienti Età > di 60 anni	<p>10 pazienti hanno svolto concurrent training (CT) associato BFR durante lo svolgimento della leg press 45°.</p> <p>Il CT è stato svolto su una pista di 400 mt dove i pazienti hanno camminato o corso per 40 minuti per le prime 6 settimane; dopo le prime sei settimane, il tempo di CT è passato a 50 minuti.</p> <p>Per la leg press, sono state svolte 1 serie da 30 reps e 3 serie da 15 reps al 20% del 1 RM per le prime 6 settimane, per poi passare al 30% 1 RM.</p> <p>Il tempo dell'intervento è stato di 12 settimane, con 2 allenamenti/settimana.</p> <p>La pressione media utilizzata durante il protocollo di allenamento è stata di 67 ± 8,0 mmHg</p>	<p>8 pazienti hanno svolto CT associato ad HRT.</p> <p>Le modalità del CT e la durata dell'intervento sono stati i medesimi del gruppo BFR.</p> <p>Per quanto riguarda l'esercizio ad alta intensità, è stata utilizzata la leg press come nel gruppo BFR, utilizzando però un carico del 70% 1 RM per le prime 6 settimane, passando all'80% 1RM per le successive 6.</p> <p>Infine, 7 pazienti sono stati inseriti nel gruppo controllo, non svolgendo alcun esercizio.</p>	<p>Forza muscolare (Maximum dynamic strength test)</p> <p>Dimensione muscolare (CSA)</p>	<p>Entrambi i gruppi CT e BFR-CT hanno aumentato i valori della leg press 1-RM dal pre al post-test, ma non sono state rilevate differenze tra i 2 gruppi al post-test.</p> <p>Non ci sono stati cambiamenti significativi nella leg press 1-RM per il CG dal pre al post-test.</p> <p>I gruppi CT e BFR-CT hanno mostrato aumenti significativi del CSAq dal pre al post-test. Non sono state osservate differenze tra i gruppi nel post-test.</p> <p>Nessuna differenza significativa è stata osservata nel CSAq dal pre al post-test nel CG.</p> <p>In conclusione, la forza e l'ipertrofia muscolare erano aumentate in modo simile dopo la combinazione di ET con HI-RT (TC tradizionale) o BFR-RT (BFR-CT). Lo studio sembra suggerire che il BFR-CT può essere un approccio alternativo efficace alle attuali raccomandazioni sulla prescrizione di esercizi per gli anziani.</p>
<p>Acronimi: BFR= Blood Flow Restriction; 1RM=1 Repetition Maximum; CSA= Cross Sectional Area; CT=Concurrent Training; CSAq=Cross Sectional Area Quadricipitale; ET= Esercizio Terapeutico; CG=Gruppo controllo; HI-RT=High Intensity Resistance Training; BFR-CT= Concurrent training con BFR; BFR-RT= Resistance Training con Blood Flow Restriction</p>					

Autore e anno	Popolazione	Intervento	Confronto	Outcomes	Risultati
Yasuda et al., 2013	19 soggetti anziani (5 uomini, 14 donne). Età compresa tra 61 e 84 anni.	<p>9 pazienti (3 uomini e 6 donne) hanno svolto restitence training associato a BFR.</p> <p>Il gruppo BFR-RT ha eseguito esercizi di estensione bilaterale del ginocchio e leg press 2 giorni/settimana per 12 settimane. L'intensità e il volume dell'allenamento sono stati fissati al 20% o al 30% del 1-RM e 75 ripetizioni (30, 20, 15 e 10 ripetizioni).</p> <p>La cuffia, di 5 cm, è stata posta nella porzione più prossimale di entrambe le gambe. Il primo giorno di allenamento, la cuffia è stata impostata ad una pressione di 120 mmHg. La pressione è stata aumentata di 10-20 mmHg ad ogni sessione di allenamento successiva fino a raggiungere una pressione di circa 270 mmHg.</p> <p>Il tempo di intervento è stato di 12 settimane.</p>	<p>10 pazienti (2 uomini, 8 donne).</p> <p>Non hanno svolto alcun esercizio.</p>	<p>Forza muscolare (Maximum dynamic strength test)</p> <p>Dimensione muscolare (CSA)</p>	<p>Dopo 12 settimane di allenamento con BFR, la CSA è aumentata dell'8,0% nei quadricipiti, del 6,5% negli adduttori e del 4,4% nel grande gluteo, ma non nei muscoli posteriori della coscia nel gruppo BFR-RT. Nel gruppo CON, non è stato osservato alcun cambiamento.</p> <p>Anche l'estensione del ginocchio e la forza 1-RM della leg press sono state aumentate del 26,1% e del 33,4% nel gruppo BFR-RT ma non nel gruppo CON.</p>
<p>Acronimi: Acronimi: BFR= Blood Flow Restriction; 1RM=1 Repetition Maximum; CSA= Cross Sectional Area; BFR-RT= Resistance Training con Blood Flow Restriction; CON=Gruppo controllo</p>					

Autore e anno	Popolazione	Intervento	Confronto	Outcomes	Risultati
Cook et al., 2017	36 pazienti con rischio di limitazione nelle attività Età > di 65 anni	<p>12 pazienti, hanno svolto un allenamento con BFR, utilizzando leg exstension, leg curl e leg press orizzontale.</p> <p>I partecipanti assegnati al gruppo di BFR-training hanno eseguito l'esercizio LE e LC al 30% dell'1-RM stimato mentre l'esercizio LP è stato eseguito al 50% dell'1-RM stimato.</p> <p>La restrizione del flusso sanguigno è stata applicata alla porzione prossimale della gamba utilizzando polsini con laccio emostatico pneumatico da 6 × 83 cm.</p> <p>Il bracciale è stato fissato a circa 1,5 volte la pressione sanguigna sistolica brachiale con una pressione media di 184 ± 25 mmHg applicata ai partecipanti.</p> <p>In totale l'intervento è durato 12 settimane, con 2 allenamenti/settimana.</p>	<p>12 pazienti, hanno svolto gli stessi esercizi del gruppo intervento, senza BFR, ad una intensità di circa il 70%(HL) del 1 RM.</p> <p>Infine, altri 12 pazienti sono stati inseriti nel gruppo controllo, ed hanno eseguito un programma di allenamento standardizzato di flessibilità statica degli arti superiori e resistenza leggera.</p> <p>Il tempo del trattamento e la frequenza settimanale sono state le stesse del gruppo intervento.</p>	<p>Forza muscolare (MVC, 1-RM)</p> <p>Dimensione muscolare (CSA)</p> <p>Funzione fisica (SPPB)</p> <p>Qualità della vita (World Health Organization Quality of Life assessment.)</p>	<p>I miglioramenti complessivi dalla baseline a 12 settimane di allenamento fisico hanno indicato che l'allenamento HL ha comportato miglioramenti significativamente maggiori in LE, LC e LP 1-RM e CSA rispetto al gruppo CON e maggiori guadagni di forza nel gruppo LE 1-RM rispetto al gruppo BFR. Il gruppo di allenamento BFR ha guadagnato una massa ed una forza muscolare significativamente maggiore rispetto al gruppo controllo.</p> <p>Non vi sono state differenze significative nella funzione fisica e qualità della vita.</p>
Acronimi: BFR= Blood Flow Restriction; 1RM=1 Repetition Maximum; CSA= Cross Sectional Area; SPPB=Short Physical Performance Battery; MVC=Massima Contrazione volontaria; CON=Gruppo controllo; LE=Leg Extension; LC= Leg Curl; LP= Leg Press; HL= High Load					

Autore e anno	Popolazione	Intervento	Confronto	Outcomes	Risultati
Cook et al., 2019 Gli autori, riprendendo il loro studio del 2017, analizzano le variazioni degli outcomes tra il gruppo BFR ed il gruppo HL.	36 pazienti con rischio di limitazione nelle attività Età > di 65 anni	12 pazienti, hanno svolto un allenamento con BFR, utilizzando leg exstension, leg curl e leg press orizzontale. I partecipanti assegnati al gruppo di BFR-training hanno eseguito l'esercizio LE e LC al 30% dell'1-RM stimato mentre l'esercizio LP è stato eseguito al 50% dell'1-RM stimato. La restrizione del flusso sanguigno è stata applicata alla porzione prossimale della gamba utilizzando polsini con laccio emostatico pneumatico da 6 × 83 cm. Il bracciale è stato fissato a circa 1,5 volte la pressione sanguigna sistolica brachiale con una pressione media di 184 ± 25 mmHg applicata ai partecipanti. In totale l'intervento è durato 12 settimane, con 2 allenamenti/settimana.	12 pazienti, hanno svolto gli stessi esercizi del gruppo intervento, senza BFR, ad una intensità di circa il 70%(HL) del 1 RM. Infine, altri 12 pazienti sono stati inseriti nel gruppo controllo, ed hanno eseguito un programma di allenamento standardizzato di flessibilità statica degli arti superiori e resistenza leggera. Il tempo del trattamento e la frequenza settimanale sono state le stesse del gruppo intervento. Il tempo del trattamento e la frequenza settimanale sono state le stesse del gruppo intervento.	Forza muscolare (MVC, 1-RM) Dimensione muscolare (CSA) Funzione fisica (SPPB) Qualità della vita (World Health Organization Quality of Life assessment.)	L'allenamento di resistenza HL e BFR aumenta la massa muscolare e la forza nei gruppi muscolari KE e KF. L'allenamento HL porta ad adattamenti di forza più robusti e favorevoli nel KE 10-RM e può essere attribuito al carico maggiore e/o alla velocità di progressione più rapida del carico durante il periodo di allenamento di 12 settimane e alla specificità della modalità di test. La ricerca futura dovrebbe mirare all'ottimizzazione dei protocolli BFR per la progressione sistematica del carico durante l'intero periodo di allenamento per il massimo guadagno di forza.
Acronimi: BFR= Blood Flow Restriction; 1RM=1 Repetition Maximum; CSA= Cross Sectional Area; SPPB=Short Physical Performance Battery; MVC=Massima Contrazione volontaria; CON=Gruppo controllo; LE=Leg Extension; LC= Leg Curl; LP= Leg Press; HL= High Load; KE= Knee Extension; KF= Knee Flexion					

CAPITOLO 4

DISCUSSIONE

L'allenamento con BFR in ambito sportivo sta prendendo sempre più campo, dimostrando effetti positivi per quanto riguarda il guadagno di forza, l'ipertrofia muscolare e l'aumento della CSA.

L'utilizzo di tale metodica in ambito clinico invece, e più precisamente nella riabilitazione dei pazienti anziani, non è ancora stato ben approfondito in letteratura.

Lo scopo di questa revisione era appunto quello di indagare l'applicabilità e la sicurezza del BFR su tale target di popolazione, verificando se ci fosse o meno lo stesso beneficio in termini di Forza, dimensione muscolare e abilità funzionali di quello riscontrato in altre popolazioni.

Un corpo sempre maggiore di studi ha dimostrato ormai l'effetto ipertrofico dell'allenamento con BFR, che è in grado di creare adattamenti neuro-muscolari con intensità di lavoro $<50\%$ 1RM. Tuttavia, i meccanismi che ne stanno alla base non sono ancora del tutto chiari e determinati dalla comunità scientifica.

Il primo meccanismo alla base sembra essere un aumento dello stress metabolico che va ad attivare numerosi altri meccanismi, (produzione di ormoni, aumento del reclutamento delle fibre di tipo II veloci) ognuno dei quali è pensato essere mediato da azioni autocrine e paracrine.

Il secondo meccanismo alla base del BFR e dell'ipertrofia muscolare è sicuramente la tensione meccanica che si viene a creare con lo svolgimento dell'esercizio. Lo stress meccanico, infatti, induce ipertrofia attraverso dei meccanismi quali: meccano-trasduzione, aumento locale della produzione di ormoni, danno muscolare e produzione di specie reattive dell'ossigeno.

Inoltre, la letteratura moderna, è ormai conforme nel constatare la sicurezza dell'utilizzo del BFR. Infatti, le controindicazioni o gli effetti collaterali che possiamo trovare sono stati visti essere uguali a quelli di un esercizio standard, di resistenza, senza BFR.

A tal proposito, è interessante riportare le conclusioni dello studio di *Harper et al.*, del 2019, che fra gli aspetti più importanti aveva proprio la determinazione della sicurezza e della fattibilità dell'attuazione del protocollo nella popolazione target.

In totale, sono stati segnalati solo 7 eventi avversi (escluse le segnalazioni di dolore al ginocchio) correlati o possibilmente correlati allo studio, di cui solo 3 provenienti dal gruppo BFR. Sebbene 1 evento avverso grave sia stato segnalato nel gruppo BFR, nel complesso l'intervento sembrava essere sicuro e probabilmente comportare un minor numero di segnalazioni di dolore al ginocchio rispetto al MIRT tradizionale. In particolare, il gruppo MIRT ha avuto un totale di 11 segnalazioni di dolore al ginocchio rispetto ai 3 episodi segnalati nel gruppo BFR.

Inoltre, questo è l'unico studio in cui sono stati riscontrati eventi avversi potenzialmente riconducibili al BFR; dunque, su 254 soggetti inclusi in questa revisione, soltanto 3 di essi hanno sperimentato eventi avversi.

Per quanto riguarda la discussione dei risultati, anche qui si è deciso di dividerla in base agli outcomes ed al confronto fra gli interventi.

BFR, Forza Muscolare e Cross Sectional Area

La forza muscolare è stata l'unico outcome preso in esame da tutti gli studi; innanzitutto bisogna segnalare che gli interventi differivano tra loro per quanto riguarda tipologia di esercizi svolti, intensità, numero totale di sessioni, spessore e pressione della cuffia occlusiva, tutti parametri in grado di influenzare il risultato finale.

Gli studi di *Ozaki et al., 2010* e *Abe et al., 2010*, hanno utilizzato come intervento il BFR associato a Walk-training, mentre tutti gli altri studi hanno preso in esame il BFR in combinazione ad esercizi.

L'intensità di esercizio è stata per tutti gli studi bassa, rimanendo in un range fra il 20% ed il 30% del 1-RM.

Il numero totale di sessioni variava da un minimo di 8 (*Przkora et al., 2021*) ad un massimo di 48 (*Letieri et al., 2018*).

Per quanto riguarda l'applicazione della cuffia restrittiva, essa era posta sempre nella porzione più prossimale degli arti, con uno spessore che variava fra gli interventi ed una pressione che andava da un minimo di 59 mmHg (*Libardi et al., 2014*) ad un massimo di 270 mmHg (*Yasuda et al., 2013*).

Per quanto riguarda la CSA, in tutti gli studi (*Ozaki, Abe, Letieri, Libardi, Yasuda, Cook*) che l'hanno inserita come misura di outcome, essa è risultata essere significativamente migliorata nei gruppi che hanno svolto allenamento tramite BFR rispetto ai gruppi controllo; inoltre, non si riscontrano ampie variazioni tra gli allenamenti LL+BFR e gli allenamenti HL.

Tale revisione sembra dimostrare che l'allenamento HL e LL-BFR producono aumenti simili della massa muscolare nelle coorti più anziane, mentre gli adattamenti della forza muscolare sono minori dopo l'allenamento LL-BFR rispetto a quelli tipicamente osservati dopo l'allenamento HL.

Tuttavia, l'applicazione di un laccio emostatico esterno sembra facilitare risposte significativamente maggiori nella forza muscolare rispetto al solo allenamento LL. A causa dell'insufficiente disponibilità di dati, non è possibile trarre conclusioni sugli effetti

dell'allenamento LL-BFR sulla massa muscolare rispetto al solo allenamento LL. È interessante notare che, anche a intensità basse come la camminata, il BFR migliora la forza e gli adattamenti della massa muscolare nei soggetti più anziani rispetto alla camminata normale.

4.1 LL-BFR Versus HL Resistance Training

I risultati di tale revisione suggeriscono, come precedentemente riscontrato nello studio di *Centner et al.* (50) che l'allenamento LL-BFR è ugualmente efficace nell'aumentare la massa muscolare, ma sembra essere inferiore nell'indurre incrementi di forza rispetto ad un comune programma HL nei pazienti anziani.

Questi risultati sono in linea con una meta-analisi precedentemente pubblicata da *Lixandrao et al.* (51), che ha studiato gli effetti dell'allenamento LL-BFR e dell'allenamento HL in una popolazione di età mista.

Anche se si presume che la tensione meccanica prodotta dall'allenamento LL-BFR sia molto inferiore rispetto all'allenamento HL, i risultati del presente lavoro indicano che l'aumento della massa muscolare non era diverso tra questi protocolli di allenamento nei soggetti più anziani. Un meccanismo plausibile che è stato segnalato essere importante quanto la tensione meccanica per la promozione della massa muscolare è lo stress metabolico (2). In aggiunta, mentre uno studio ha dimostrato un aumento della concentrazione di lattato dopo LL-BFR rispetto all'allenamento di resistenza HL per uomini più anziani (52), altri hanno mostrato risultati incoerenti (53).

Inoltre, diversi studi hanno riportato che l'ambiente ipossico intramuscolare e lo stress metabolico influenzano l'affaticamento delle fibre muscolari e quindi inducono un progressivo reclutamento di unità motorie durante l'allenamento (43,44).

Oltre all'accumulo metabolico, è stato suggerito che gli effetti di LL-BFR sull'ipertrofia muscolare siano mediati da un aumento della meccano-trasduzione (54) e della risposta ormonale (55), una produzione acuta di specie reattive dell'ossigeno (56) o rigonfiamento cellulare (2, 57). Tuttavia, la ricerca attuale su questo argomento è scarsa e gli studi che indagano i potenziali meccanismi sono per lo più condotti su popolazioni

più giovani (44, 58) o non confrontano l'allenamento di resistenza LL-BFR e HL (44, 54). Pertanto, qualsiasi conclusione definitiva in questo momento sarebbe prematura.

L'inferiorità dell'allenamento di resistenza LL-BFR nell'aumentare la forza muscolare rispetto ai programmi HL tradizionali potrebbe essere collegata a uno stress neurale insufficiente durante l'esercizio con carichi bassi. Gli studi che esaminano questo aspetto hanno utilizzato l'elettromiografia di superficie (sEMG) o l'interpolazione di contrazione per stimare i cambiamenti nell'attivazione muscolare volontaria durante l'esercizio. È stato riportato che i parametri EMG erano maggiori dopo l'allenamento HL rispetto all'allenamento LL-BFR (39-59).

Kubo et al. (59), ad esempio, hanno mostrato che i livelli di attivazione del muscolo quadricipite valutati mediante sEMG e interpolazione di contrazione sono aumentati significativamente del 20,5% e del 3,2%, rispettivamente, dopo 12 settimane di allenamento HL, senza cambiamenti significativi nel gruppo LL-BFR.

Tuttavia, questi risultati devono essere interpretati con cautela, poiché un'ampiezza EMG maggiore potrebbe non rappresentare necessariamente un maggiore reclutamento di unità motorie. Inoltre, questi studi sono stati condotti su soggetti giovani e sani (41, 59) e potrebbero non essere necessariamente trasferiti a popolazioni più anziane.

Un'altra possibile spiegazione a questo fenomeno potrebbe esserci fornita dallo studio di *Cook et al.*, 2019, incluso in questa revisione: gli autori riprendono il loro precedente studio (*Cook et al.*, 2017) e analizzano i fattori che potrebbero aver generato tale differenza.

Gli autori concludono che la differenza nell'incremento di forza potrebbe risiedere nel fatto che nel gruppo allenato con HRT si partiva già da una situazione di vantaggio, essendo il carico di partenza più elevato; inoltre, in tali soggetti è stato più facile progredire con il carico rispetto ai soggetti allenati con BFR.

Il suggerimento degli autori per le ricerche future è quello di indirizzare la ricerca verso l'ottimizzazione del carico e la progressione dello stesso anche negli allenamenti a più bassa intensità associati a BFR, in modo da ottenere risultati speculari a quelli derivati da allenamenti ad alta intensità.

4.2 LL-BFR Versus Low Load Resistance Training

L'evidenza di tale lavoro di tesi suggerisce come l'aggiunta di BFR all'allenamento di resistenza LL migliori la forza muscolare supporta i risultati di una precedente meta-analisi di *Slysz et al.* (60), che è stata condotta su popolazioni di età mista.

Si ritiene generalmente che gli adattamenti funzionali della forza siano mediati da fattori neurali (es. aumento dell'attivazione muscolare) e/o strutturali (es. ipertrofia muscolare) (61). L'evidenza su questo argomento suggerisce che l'applicazione di una restrizione durante l'allenamento LL è associata ad una riduzione della disponibilità di ossigeno e ad un elevato accumulo di metaboliti, portando così a un aumento significativo del reclutamento di fibre a contrazione rapida (43, 44).

Tuttavia, studi con protocolli di allenamento a cedimento hanno riportato un'attivazione muscolare simile in entrambi i gruppi LL-BFR e LL (41, 62); ciò supporta l'idea che il LL da solo possa anche indurre alti livelli di attività muscolare (come valutato con sEMG) se l'attività fisica viene eseguita fino al cedimento (62). Di conseguenza, studi di intervento a lungo termine confermano che l'allenamento LL a flusso libero eseguito fino alla fatica induce una uguale ipertrofia muscolare rispetto allo stesso allenamento con BFR (63). Traducendo questo per gli individui più anziani, l'esecuzione di esercizi di resistenza fino al cedimento potrebbe aumentare l'incidenza di sovrallenamento o lesioni muscoloscheletriche rispetto ai giovani (64). Pertanto, la prescrizione dell'allenamento di resistenza LL-BFR potrebbe essere utile in queste popolazioni.

Oltre ai cambiamenti neurali con l'allenamento LL-BFR, sembrano esserci cambiamenti strutturali quando si combina l'allenamento LL con il BFR nelle persone anziane; in tal senso, due studi (52,65) hanno indagato gli effetti di LL-BFR negli individui più anziani.

I loro risultati indicano un aumento significativamente maggiore della massa muscolare nel gruppo LL-BFR rispetto al gruppo LL. Gli studi che indagano l'aumento della massa muscolare in seguito a LL-BFR in individui giovani (66, 67) o atleti (68) confermano questi risultati e mostrano che LL-BFR massimizza gli effetti dell'allenamento LL sulla massa muscolare. Questi risultati, tuttavia, non consentono affermazioni affidabili per le popolazioni più anziane.

Inoltre, *Fry e colleghi* (54) hanno osservato un aumento significativo dell'ormone della crescita (GH) di 9 volte nel gruppo LL-BFR rispetto al gruppo di controllo. Questi risultati sono in accordo con altri studi (44, 69), ma devono essere interpretati con cautela per quanto riguarda l'ipertrofia muscolare, poiché la crescita muscolare può verificarsi anche in assenza di ormoni anabolici chiave come il fattore di crescita insulino-simile 1 o il GH (70,71).

4.3 BFR Walking Versus Normal Walking

Sebbene sia stato dimostrato che l'allenamento della camminata a lungo termine aumenti lo spessore e la forza muscolare negli anziani (72), la presente revisione suggerisce che la combinazione della camminata con il BFR ha significativi vantaggi aggiuntivi verso questi risultati.

È interessante notare che una recente meta-analisi di *Slysz et al.* ha mostrato che gli adattamenti della forza si verificano in modo dipendente dall'intensità: con intensità di camminata più elevate (> 70 m/min) si hanno maggiori aumenti di forza rispetto a intensità inferiori (< 70 m/min) (60). Oltre ai suoi effetti positivi sulla massa muscolare e sulla forza, è stato dimostrato che la camminata combinata con il BFR migliora la compliance venosa in soggetti anziani non allenati (73).

CAPITOLO 5

CONCLUSIONI

Per concludere, con questa revisione, si può affermare che l'allenamento con BFR è un valido alleato per combattere la perdita di forza, l'ipotrofia muscolare e per migliorare la qualità della vita in soggetti anziani, affetti o meno da patologie muscolo-scheletriche degli arti inferiori. A sostegno di quanto detto, un altro valido motivo per utilizzare un allenamento BFR a bassa intensità è che può essere ben tollerato anche in fase precoce post-operatoria o in soggetti con reattività dolorosa elevata.

Inoltre, la scarsa o quasi nulla probabilità di avere effetti avversi o collaterali, rende questa tipologia di allenamento appetibile. Tuttavia, vista ancora la varietà di protocolli di esercizio presenti in letteratura (numero di serie, ripetizioni, intensità d'esercizio, riposo tra una sessione e l'altra ecc) e le diverse tipologie di applicazione e modalità d'uso della cuffia (pressione di restrizione, materiale della cuffia, posizione e spessore), rimane necessario compiere ulteriori ricerche per cercare di adottare un approccio individualizzato e progressivo per facilitare ed aumentare l'efficacia dell'allenamento con BFR.

CAPITOLO 6

Volendo fare un'analisi del presente lavoro di tesi, si possono individuare dei punti forti e dei punti deboli di tale revisione.

PUNTI FORTI:

- Concordanza negli outcomes: tutti gli studi analizzati hanno riscontrato, per quanto riguarda gli outcomes principali oggetto di tale tesi, una buona efficacia dell'intervento tramite BFR nell'incremento di forza, dimensione muscolare e nel migliorare le abilità funzionali.
- Rischio di bias relativamente basso degli articoli
- Misurabilità degli outcomes: 2 dei tre outcomes principali, ovvero forza muscolare e cross sectional area, sono stati misurati attraverso strumenti (rispettivamente dinamometri e risonanza magnetica), rendendo i risultati più oggettivi.

PUNTI DEBOLI:

- Numero di soggetti: il campione totale ammonta a 254 soggetti; sarebbero necessari ulteriori studi su larga scala per dare maggior forza all'intervento tramite BFR.
- Difformità di intervento: sebbene tutti gli studi nel gruppo intervento abbiano utilizzato BFR, esso veniva accompagnato da esercizi, durata del protocollo e modalità di somministrazione diversi tra loro, rendendo difficile una standardizzazione.
- Applicazione del BFR: anche in questo caso, gli studi differivano per pressione di restrizione, spessore e materiale della cuffia, tutti parametri che, così come l'intervento che accompagna il BFR, sono in grado di influenzare l'outcome finale.

TAKE HOME MESSAGE

- L'applicazione del Blood Flow Restriction sembra essere una metodica sicura e ben tollerata dai pazienti anziani.
- L'utilizzo della restrizione del flusso sanguigno associata ad esercizi a bassa intensità sembra in grado di influenzare positivamente l'incremento di forza, dimensione muscolare e aumento delle capacità funzionali nei soggetti anziani.
- Questa metodica, rispetto ad allenamenti ad alta intensità, può essere applicata a soggetti che non sono in grado di tollerare carichi elevati come, appunto, i pazienti anziani, generando benefici simili.
- Sono necessari ulteriori studi, possibilmente su larga scala, in modo da definire dei parametri chiari di applicazione della metodica.

Acronimi utilizzati nella Tesi

- BFR: Blood Flow Restriction
- 1-RM: 1 Repetition Maximum
- HI-RT: High Intensity Resistance Training
- UM: Unità Motoria
- ROS: Specie Reattiva dell'ossigeno
- MVC: Massima Contrazione Volontaria
- AOP: Pressione di Occlusione Arteriosa
- TVP: Trombosi Venosa Profonda
- LL-RT: Low Load Resistance Training
- CSA: Cross Sectional Area
- TKA: Total Knee Arthroplasty
- HI: High Intensity
- LI: Low Intensity
- CON: Gruppo Controllo
- HRT: High Resistance Training
- LRT-BFR: Low Resistance Training con Blood Flow Restriction
- CT: Concurrent Training
- HL: High Load
- LL: Low Load
- MRI: Imaging a Risonanza Magnetica
- BFR-RT: Resistance Training con Blood Flow Restriction
- MI-RT: Moderate Intensity Resistance Training
- LL-BFR: Low Load Blood Flow Restriction
- sEMG: Elettromiografia di superficie
- GH: Ormone della crescita

TABELLE ROB DEI SINGOLI STUDI

Unique ID	1	Study ID	Ozaki (2010)	Assessor
Ref or Label		Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)	
Experimental	BFR-W	Comparator	CON-W	Source
Outcome	Forza e dimensione muscolare	Results		Weight
Domain	Signalling question			Response
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?			NI
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			NI
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?			N
	Risk of bias judgement			Some concerns
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?			PY
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?			PY
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?			PN
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			NA
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			NA
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?			PY
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?			NA
	Risk of bias judgement			Low
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?			N
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?			PN
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			NI
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			NI
	Risk of bias judgement			High
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?			N
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?			PN
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?			PY
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?			PN
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?			NA
	Risk of bias judgement			Low
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?			PY
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?			PN
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			PN
	Risk of bias judgement			Low

Unique ID	2	Study ID	Abe (2010)	Assessor
Ref or Label		Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)	
Experimental	BFR Walking	Comparator	Attività fisica solitamente svolta	Source
Outcome	Forza e dimensione muscolare, capacità aerobica	Results		Weight
Domain	Signalling question			Response
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?			NI
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			NI
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?			NI
	Risk of bias judgement			Some concerns
Bias due to deviations from intended interventions	2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?			NI
	2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?			NI
	2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?			N
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			NA
	2.5 If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			NA
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?			PY
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?			NA
	Risk of bias judgement			Low
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?			Y
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?			NA
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			NA
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			NA
	Risk of bias judgement			Low
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?			N
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?			N
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?			NI
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?			PN
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?			NA
	Risk of bias judgement			Some concerns
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?			PY
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?			N
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			N
	Risk of bias judgement			Low

Unique ID	3	Study ID	Przkora (2021)	Assessor
Ref or Label		Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)	
Experimental	BFR Training	Comparator	Nessun intervento	Source
Outcome	Impatto del BFR in pazienti candidati a rickia in termini di abilità funzionali, forza muscolare e dolore	Results		Weight
Domain	Signalling question			Response
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?			NI
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			NI
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?			N
	Risk of bias judgement			Some concerns
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?			NI
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?			PY
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?			N
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			NA
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			NA
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?			PY
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?			NA
	Risk of bias judgement			Low
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?			PY
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?			NA
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			NA
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			NA
	Risk of bias judgement			Low
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?			PN
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?			PN
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?			PY
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?			PN
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?			NA
	Risk of bias judgement			Low
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?			Y
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?			PN
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			PN
	Risk of bias judgement			Low

Unique ID	4	Study ID	Letieri (2018)	Assessor
Ref or Label		Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)	
Experimental	LI+BFR_L, LI+BFR_H	Comparator	HI, LI, Nessun esercizio	Source
Outcome	Forza muscolare	Results		Weight
Domain	Signalling question			Response
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?			NI
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			NI
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?			N
	Risk of bias judgement			Some concerns
Bias due to deviations from intended interventions	2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?			N
	2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?			N
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?			NA
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			NA
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			NA
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?			Y
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?			NA
	Risk of bias judgement			Low
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?			N
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?			Y
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			NA
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			NA
	Risk of bias judgement			Low
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?			N
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?			N
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?			N
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?			NA
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?			NA
	Risk of bias judgement			Low
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?			Y
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?			PN
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			PN
	Risk of bias judgement			Low

Unique ID	5	Study ID	Patterson (2011)	Assessor
Ref or Label		Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)	
Experimental	Single Calf press con BFR in un arto	Comparator	Single Calf Press senza BFR nell'altro arto	Source
Outcome	Forza muscolare	Results		Weight
Domain	Signalling question			Response
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?			N
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			PN
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?			PN
	Risk of bias judgement			High
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?			Y
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?			Y
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?			PN
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			NA
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			NA
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?			PY
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?			NA
	Risk of bias judgement			Low
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?			Y
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?			NA
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			NA
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			NA
	Risk of bias judgement			Low
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?			PN
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?			PN
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?			Y
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?			NI
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?			PN
	Risk of bias judgement			Some concerns
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?			PY
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?			NI
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			PN
	Risk of bias judgement			Some concerns

Unique ID	6	Study ID	Harper (2019)	Assessor
Ref or Label		Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)	
Experimental	LL-BFR	Comparator	MIRT	Source
Outcome	Sicurezza del BFR, Forza muscolare, dolore e funzione fisica	Results		Weight
Domain	Signalling question			Response
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?			NI
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			NI
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?			PN
	Risk of bias judgement			Some concerns
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?			NI
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?			NI
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?			PN
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			NA
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			NA
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?			PY
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?			NA
	Risk of bias judgement			Low
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?			N
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?			PN
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			PN
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			NA
	Risk of bias judgement			Low
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?			PN
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?			PN
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?			PN
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?			NA
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?			NA
	Risk of bias judgement			Low
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?			Y
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?			PN
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			PN
	Risk of bias judgement			Low

Unique ID	6	Study ID	Harper (2019)	Assessor
Ref or Label		Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)	
Experimental	LL-BFR	Comparator	MIRT	Source
Outcome	Sicurezza del BFR, Forza muscolare, dolore e funzione fisica	Results		Weight
Domain	Signalling question			Response
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?			NI
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			NI
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?			PN
	Risk of bias judgement			Some concerns
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?			NI
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?			NI
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?			PN
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			NA
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			NA
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?			PY
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?			NA
	Risk of bias judgement			Low
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?			N
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?			PN
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			PN
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			NA
	Risk of bias judgement			Low
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?			PN
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?			PN
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?			PN
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?			NA
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?			NA
	Risk of bias judgement			Low
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?			Y
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?			PN
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			PN
	Risk of bias judgement			Low

Unique ID	8	Study ID	Libardi (2014)	Assessor
Ref or Label		Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)	
Experimental	CT+BFR	Comparator	CT+BFR, CG	Source
Outcome	Forza e dimensione muscolare	Results		Weight
Domain	Signalling question			Response
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?			PY
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			NI
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?			PN
	Risk of bias judgement			Some concerns
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?			NI
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?			PY
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?			N
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			NA
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			NA
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?			PY
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?			NA
	Risk of bias judgement			Low
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?			Y
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?			NA
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			NA
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			NA
	Risk of bias judgement			Low
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?			PN
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?			PN
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?			PY
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?			PN
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?			NA
	Risk of bias judgement			Low
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?			Y
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?			PN
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			PN
	Risk of bias judgement			Low

Unique ID	9	Study ID	Yasuda (2013)	Assessor
Ref or Label		Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)	
Experimental	RT-BFR	Comparator	No esercizio	Source
Outcome	Forza e dimensione muscolare	Results		Weight
Domain	Signalling question			Response
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?			NI
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			NI
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?			PN
	Risk of bias judgement			Some concerns
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?			PY
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?			PY
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?			PN
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			NA
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			NA
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?			PY
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?			NA
	Risk of bias judgement			Low
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?			NI
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?			PY
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			NA
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			NA
	Risk of bias judgement			Low
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?			PN
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?			PN
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?			PY
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?			PN
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?			NA
	Risk of bias judgement			Low
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?			PY
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?			PN
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			PN
	Risk of bias judgement			Low

Unique ID	9	Study ID	Yasuda (2013)	Assessor
Ref or Label		Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)	
Experimental	RT-BFR	Comparator	No esercizio	Source
Outcome	Forza e dimensione muscolare	Results		Weight
Domain	Signalling question			Response
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?			NI
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			NI
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?			PN
	Risk of bias judgement			Some concerns
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?			PY
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?			PY
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?			PN
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			NA
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			NA
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?			PY
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?			NA
	Risk of bias judgement			Low
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?			NI
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?			PY
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			NA
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			NA
	Risk of bias judgement			Low
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?			PN
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?			PN
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?			PY
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?			PN
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?			NA
	Risk of bias judgement			Low
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?			PY
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?			PN
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			PN
	Risk of bias judgement			Low

Unique ID	11	Study ID	Cook (2019)	Assessor
Ref or Label		Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)	
Experimental	RT-BFR	Comparator	HL-BFR	Source
Outcome	Forza e dimensione muscolare, funzione fisica e qualità della vita	Results		Weight
Domain	Signalling question			Response
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?			NI
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			NI
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?			PN
	Risk of bias judgement			Some concerns
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?			NI
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?			NI
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?			PN
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			NA
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			NA
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?			PY
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?			NA
	Risk of bias judgement			Low
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?			NI
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?			PN
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			PY
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			PN
	Risk of bias judgement			Some concerns
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?			PN
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?			PN
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?			PY
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?			PN
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?			NA
	Risk of bias judgement			Low
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?			PY
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?			PN
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			PN
	Risk of bias judgement			Low

BIBLIOGRAFIA

- (1) Takarada Y, Takazawa H, Ishii N: Applications of vascular occlusion diminish disuse atrophy of knee extensor muscles. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:2035-2039
- (2) Pearson SJ, Hussain SR. A review on the mechanisms of blood-flow restriction resistance training-induced muscle hypertrophy. *Sports Med* 2015;45:187–200.
- (3) Wernbom M, Augustsson J, Raastad T, *et al.* A low-load alternative to heavy resistance exercise? *Scand J Med Sci Sports* 2008;18:401–16.
- (4) Hoffman C, Rice D, Sung H. Persons with chronic conditions: their prevalence and costs. *JAMA*. 1996;276(18):1473–9.
- (5) Gheno R, Cepparo JM, Rosca CE, Cotten A. Musculoskeletal disorders in the elderly. *J Clin Imaging Sci*. 2012;2:39.
- (6) English KL, Paddon-Jones D. Protecting muscle mass and function in older adults during bed rest. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(1):34–9.
- (7) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, *et al.* Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412–23.
- (8) Trombetti A, Reid KF, Hars M, Herrmann FR, Pasha E, Phillips EM, *et al.* Age-associated declines in muscle mass, strength, power, and physical performance: impact on fear of falling and quality of life. *Osteoporosis Int* 2016;27(2):463–71.
- (9) Allen J, Morelli V. Aging and exercise. *Clin Geriatr Med*. 2011;27(4):661–71.

- (10) Lutz W, Sanderson W, Scherbov S. The coming acceleration of global population ageing. *Nature*. 2008;451:716.
- (11) Abe T, Kawamoto K, Yasuda T, C. F. Kearns , Y. Sato, T. Midorikawa. Eight days KAATSU-resistance training improved sprint but not jump performance in collegiate male track and field athletes. *Int. J. KAATSU Train Res*. 2005; 1:19Y23
- (12) Jessee MB, Buckner SL, Dankel SJ, Brittany R Counts, Takashi Abe , Jeremy P Loenneke. The influence of cuff width, sex, and race on arterial occlusion: implications for blood flow restriction research. *Sports Med*. 2016; 46:913Y21.
- (13) Renzi CP, Tanaka H, Sugawara J. Effects of leg blood flow restriction during walking on cardiovascular function. *Med. Sci. Sports Exerc*. 2010; 42:726Y32
- (14) Loenneke JP, Fahs CA, Rossow LM, Vanessa D Sherk, Robert S Thiebaud, Takashi Abe et al. Effects of cuff width on arterial occlusion: implications for blood flow restricted exercise. *Eur. J. Appl. Physiol*. 2012; 112:2903Y12
- (15) Rossow LM, Fahs CA, Loenneke JP, Robert S Thiebaud, Vanessa D Sherk, Takashi Abe et al. Cardiovascular and perceptual responses to blood-flow-restricted resistance exercise with differing restrictive cuffs. *Clin. Physiol. Funct. Imaging*. 2012; 32:331Y7.
- (16) Mouser JG, Dankel SJ, Jessee MB, Mattocks KT, Buckner SL, Counts BR et al. A tale of three cuffs: the hemodynamics of blood flow restriction. *Eur. J. Appl. Physiol*. 2017; 117:1493Y9.
- (17) Loenneke JP, Thiebaud RS, Fahs CA, Lindy M Rossow, Takashi Abe, Michael G Bemben. Effect of cuff type on arterial occlusion. *Clin. Physiol. Funct. Imaging*. 2013; 33:325Y7

- (18) Jessee MB, Buckner SL, Dankel SJ, Brittany R Counts, Takashi Abe, Jeremy P Loenneke . The influence of cuff width, sex, and race on arterial occlusion: implications for blood flow restriction research. *Sports Med.* 2016; 46:913Y21
- (19) Loenneke JP, Allen KM, Mouser JG, Robert S Thiebaud, Daeyeol Kim, Takashi Abe et al. Blood flow restriction in the upper and lower limbs is predicted by limb circumference and systolic blood pressure. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2015; 115:397Y405.
- (20) Spranger MD, Krishnan AC, Levy PD, Donal S O'Leary, Scott A Smith. Blood flow restriction training and the exercise pressor reflex: a call for concern. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2015; 309:H1440Y52.
- (21) Jessee MB, Buckner SL, Mouser JG, Kevin T Mattocks 1, Jeremy P Loenneke . Letter to the editor: applying the blood flow restriction pressure: the elephant in the room. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2016; 310:H132Y3.
- (22) Counts BR, Dankel SJ, Barnett BE, Daeyeol Kim 2, J Grant Mouser 2, Kirsten M Allen et al. Influence of relative blood flow restriction pressure on muscle activation and muscle adaptation. *Muscle Nerve.* 2016; 53:438Y45.
- (23) Lixandraõ ME, Ugrinowitsch C, Laurentino G, Cleiton A Libardi2, André Y Aihara 3, Fabiano N Cardoso et al. Effects of exercise intensity and occlusion pressure after 12 weeks of resistance training with blood-flow restriction. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2015; 115:2471Y80.
- (24) Abe T, Loenneke JP, Fahs CA, Lindy M Rossow, Robert S Thiebaud, Michael G Bemben. Exercise intensity and muscle hypertrophy in blood flow-restricted limbs and nonrestricted muscles: a brief review. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2012;32(4):247–52.
- (25) Abe T, Yasuda T, Midorikawa T, Y. Sato, C. F. Kearns, K. Inoue et al. Skeletal muscle size and circulating IGF-1 are increased after two weeks of twice daily KAATSU resistance training. *Int J KAATSU Train Res.* 2005;1(1):6–12.

(26) Suga T, Okita K, Takada S, Masashi Omokawa, Tomoyasu Kadoguchi, Takashi Yokota, Kagami Hirabayashi et al. Effect of multiple set on intramuscular metabolic stress during low-intensity resistance exercise with blood flow restriction. *Eur J Appl Physiol.* 2012;112(11):3915–20.

(27) R. Scott, Jeremy P., Loenneke Ben J Dascombe. Slattery Exercise with Blood Flow Restriction: An Updated Evidence-Based Approach for Enhanced Muscular Development. *Sports Med.* 2015 Mar;45

(28) Loenneke JP, Thiebaud RS, Fahs CA, et al. Blood flow restriction does not result in prolonged decrements in torque. *Eur J Appl Physiol.* 2013;113(4):923–31.

(29) Wilson JM, Lowery RP, Joy JM, et al. Practical blood flow restriction training increases acute determinants of hypertrophy without increasing indices of muscle damage. *J Strength Cond Res.* 2013;27(11):3068–75.

(30) Yasuda T, Fujita S, Ogasawara R, et al. Effects of low-intensity bench press training with restricted arm muscle blood flow on chest muscle hypertrophy: a pilot study. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2010;30(5):338–43.

(31) J Martín-Hernández , P J Marín, H Menéndez, C Ferrero, J P Loenneke, A J Herrero. Muscular adaptations after two different volumes of blood flow-restricted training. *Scand J Med Sci Sports.* 2013;23(2):e114–20.

(32) Giles L, Webster KE, McClelland , Jill L Cook: Quadriceps strengthening with and without blood flow restriction in the treatment of patellofemoral pain:A doubleblind randomised trial. *Br J Sports Med* 2017;51:1688-1694

(33) Giles L, Webster KE, McClelland , Jill L Cook: Quadriceps strengthening with and without blood flow restriction in the treatment of patellofemoral pain:A doubleblind randomised trial. *Br J Sports Med* 2017;51:1688-1694

(34) Counts BR, Dankel SJ, Barnett BE, Daeyeol Kim 2, J Grant Mouser 2, Kirsten M Allen et al: Influence of relative blood flow restriction pressure on muscle activation and muscle adaptation. *Muscle Nerve* 2016;53: 438-445.

(35) Henneman E, Somjen G, Carpenter DO. Functional significance of cell size in spinal motoneurons. *J Neurophysiol.* 1965;28:560–80.

(36) MacDougall JD, Sale DG, Elder GC, J R Sutton. Muscle ultrastructural characteristics of elite powerlifters and bodybuilders. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1982;48(1):117–26

(37) Stephen John Pearson and Syed Robiul Hussain A Review on the Mechanisms of Blood- Flow Restriction Resistance Training-Induced Muscle Hypertrophy. *Sports Medicine* 45(2) · September 2014

(38) Goldberg AL, Etlinger JD, Goldspink DF, C Jablecki. Mechanism of work-induced hypertrophy of skeletal muscle. *Med Sci Sports.* 1975;7(3):185–98.

(39) Manini TM and Clark BC. Blood flow restricted exercise and skeletal muscle health. *Exerc Sports Sci Rev.* 2009;37(2):78–85.

(40) Suga T, Okita K, Morita N, Takashi Yokota, Kagami Hirabayashi, Masahiro Horiuchi et al. Intramuscular metabolism during low-intensity resistance exercise with blood flow restriction. *J Appl Physiol.* 2009;106(4):1119–24.

(41) Cook SB, Murphy BG, Labarbera KE. Neuromuscular function after a bout of low-load blood flow-restricted exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2013;45(1):67–74.

(42) Scott BR, Slattery KM, Sculley DV Ben J Dascombe et al. Hypoxia and resistance exercise: A comparison of localized and systemic methods. *Sports Med* 2014;44: 1037-1054.

(43) Moritani T, Sherman WM, Shibata M, T Matsumoto, M Shinohara. Oxygen availability and motor unit activity in humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1992;64(6):552–6

(44) Takarada Y, Nakamura Y, Aruga S, S Miyazaki, N Ishii: Rapid increase in plasma growth hormone after low-intensity resistance exercise with vascular occlusion. *J Appl Physiol* (1985) 2000;88:61-65.

(45) Abe T, Yasuda T, Midorikawa T, Y. Sato, C. F. Kearns, K. Inoue et al. Skeletal muscle size and circulating IGF-1 are increased after two weeks of twice daily KAATSU resistance training. *Int J KAATSU Train Res*. 2005;1(1):6–12.

(46) Melissa C Minniti, Andrew P Statkevich, Ryan L Kelly Victoria P Rigsby 1, Meghan M Exline 1, Daniel I Rhon et al. The Safety of Blood Flow Restriction Training as a Therapeutic Intervention for Patients With Musculoskeletal DisordersA Systematic Review. *Am J Sports Med* 2019 Nov 11

(47) Ferraz RB, Gualano B, Rodrigues R, Ceci Obara Kurimori , Ricardo Fuller , Fernanda Rodrigues Lima et al. Benefits of resistance training with blood flow restriction in knee osteoarthritis. *Med Sci Sports Exerc*. 2018;50(5):897-905.

(48) Nakajima T, Kurano M, Iida H, H. Takano, H. Oonuma, T. Morita,. Use and safety of KAATSU training: results of a national survey. *International Journal of KAATSU Training Research*. 2006;2(1):5-13.

(49) NakajimaT, MoritaT, SatoY. Key considerations when conducting KAATSU training. *Int J KAATSU Train Res*. 2011;7(1):1–6.

(50) Centner C, Wiegel P, Gollhofer A, König D. Effects of Blood Flow Restriction Training on Muscular Strength and Hypertrophy in Older Individuals: A Systematic Review and

Meta-Analysis. Sports Med. 2019 Jan;49(1):95-108. doi: 10.1007/s40279-018-0994-1.
Erratum in: Sports Med. 2018 Nov 9;: PMID: 30306467; PMCID: PMC6349784.

(51) Manoel E. Lixandrão , Carlos Ugrinowitsch, Ricardo Berton Felipe C. Vechin Miguel S. Conceic, Felipe Damas et al. Magnitude of Muscle Strength and Mass Adaptations Between High-Load Resistance Training Versus Low-Load Resistance Training Associated with Blood-Flow Restriction: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sports Medicine 48(2) · October 2017

(52) Takarada T, Takazawa H, Sato Y, Takebayashi S, Tanaka Y, Ishii N. Effects of resistance exercise combined with moderate vascular occlusion on muscular function in humans. J Appl Physiol. 2000;88:2097–106.

(53) Pinto RR, Karabulut M, Poton R, Polito MD. Acute resistance exercise with blood flow restriction in elderly hypertensive women: haemodynamic, rating of perceived exertion and blood lactate. Clin Physiol Funct Imaging. 2018;38(1):17–24

(54) Fry CS, Glynn EL, Drummond MJ, Timmerman KL, Fujita S, Abe T, et al. Blood flow restriction exercise stimulates mTORC1 signaling and muscle protein synthesis in older men. J Appl Physiol (1985). 2010;108(5):1199–209.

(55) Manini TM, Yarrow JF, Buford TW, Clark BC, Conover CF, Borst SE. Growth hormone responses to acute resistance exercise with vascular restriction in young and old men. Growth Horm IGF Res. 2012;22(5):167–72.

(56) Centner C, Zdzieblik D, Dressler P, Fink B, Gollhofer A, König D. Acute effects of blood flow restriction on exercise-induced free radical production in young and healthy subjects. Free Radic Res. 2018;52(4):446–54

(57) Loenneke JP, Fahs CA, Rossow LM, Abe T, Bemben MG. The anabolic benefits of venous blood flow restriction training may be induced by muscle cell swelling. Med Hypotheses. 2012;78(1):151–4.

- (58) Fujita S, Abe T, Drummond MJ, Cadenas JG, Dreyer HC, Sato Y, et al. Blood flow restriction during low-intensity resistance exercise increases S6K1 phosphorylation and muscle protein synthesis. *J Appl Physiol* (1985). 2007;103(3):903-10.
- (59) Kubo K, Komuro T, Ishiguro N, Tsunoda N, Sato Y, Ishii N, et al. Effects of low-load resistance training with vascular occlusion on the mechanical properties of muscle and tendon. *J Appl Biomech*. 2006;22(2):112–9.
- (60) Slys J, Stultz J, Burr JF. The efficacy of blood flow restricted exercise: a systematic review & meta-analysis. *J Sci Med Sport*. 2016;19(8):669–75.
- (61) Moritani T, deVries HA. Neural factors versus hypertrophy in the time course of muscle strength gain. *Am J Phys Med*. 1979;58(3):115–30.
- (62) Wernbom M, Jarrebring R, Andreasson MA, Augustsson J. Acute effects of blood flow restriction on muscle activity and endurance during fatiguing dynamic knee extensions at low load. *J Strength Cond Res*. 2009;23(8):2389–95.
- (63) Farup J, de Paoli F, Bjerg K, Riis S, Ringgard S, Vissing K. Blood flow restricted and traditional resistance training performed to fatigue produce equal muscle hypertrophy. *Scand J Med Sci Sports*. 2015;25(6):754–63.
- (64) Stone MH, Chandler TJ, Conley MS, Kramer JB, Stone ME. Training to muscular failure: is it necessary? *Strength Cond J*. 1996;18(3):44–8.
- (65) Yasuda T, Fukumura K, Tomaru T, Nakajima T. Thigh muscle size and vascular function after blood flow-restricted elastic band training in older women. *Oncotarget*. 2016;7(23):33595–607.
- (66) Madarame H, Neya M, Ochi E, Nakazato K, Sato Y, Ishii N. Cross-transfer effects of resistance training with blood flow restriction. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40(2):258–63.

- (67) Yasuda T, Abe T, Sato Y, Midorikawa T, Kearns CF, Inoue K, et al. Muscle fiber cross-sectional area is increased after two weeks of twice daily KAATSU-resistance training. *Int J KAATSU Training Res.* 2005;1(2):65–70.
- (68) Takarada Y, Sato Y, Ishii N. Effects of resistance exercise combined with vascular occlusion on muscle function in athletes. *Eur J Appl Physiol.* 2002;86(4):308–14.
- (69) Patterson SD, Leggate M, Nimmo MA, Ferguson RA. Circulating hormone and cytokine response to low-load resistance training with blood flow restriction in older men. *Eur J Appl Physiol.* 2013;113(3):713–9
- (70) West DW, Kujbida GW, Moore DR, Atherton P, Burd NA, Padzik JP, et al. Resistance exercise-induced increases in putative anabolic hormones do not enhance muscle protein synthesis or intracellular signalling in young men. *J Physiol.* 2009;587(Pt 21):5239–47.
- (71) Morton RW, Oikawa SY, Wavell CG, Mazara N, McGlory C, Quarantieri J, et al. Neither load nor systemic hormones determine resistance training-mediated hypertrophy or strength gains in resistance-trained young men. *J Appl Physiol* (1985). 2016;121(1):129–38.
- (72) Kubo K, Ishida Y, Suzuki S, Komuro T, Shirasawa H, Ishiguro N, et al. Effects of 6 months of walking training on lower limb muscle and tendon in elderly. *Scand J Med Sci Sports.* 2008;18(1):31–9.
- (73) Iida H, Nakajima T, Kurano M, Yasuda T, Sakamaki M, Sato Y, et al. Effects of walking with blood flow restriction on limb venous compliance in elderly subjects. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2011

