

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Scienze Biomediche

Corso di Laurea Triennale in Scienze Motorie

Tesi di Laurea

LA SCLEROSI MULTIPLA:

L'ATTIVITA' FISICA COME MEZZO TERAPEUTICO

PER RIDURRE I DEFICIT FUNZIONALI CAUSATI DALLA MALATTIA

Relatore: Prof. FABIO CASTELLUCCI

Laureando: ALESSANDRA BERGAMIN

N° di matricola: 1194688

Anno Accademico 2021/2022

Indice

INTRODUZIONE	3
1.1. Patologia	7
1.2. Patogenesi	11
1.3. Epidemiologia	12
0.3.1. Epstein-Barr virus.....	13
0.3.2. Fumo e tabacco.....	15
0.3.3. Esposizione al sole e assorbimento di vitamina D	17
0.3.4. Obesità adolescenziale.....	18
0.3.5. Nutrizione e attività fisica	21
0.4. Qualità di vita in pazienti con sclerosi multipla.....	25
CAPITOLO 2 - ATTIVITA' FISICA: EFFICACE TERAPIA PER MANTENERSI IN SALUTE	28
2.1 Il ruolo dell'esercizio fisico nel diminuire la permeabilità della barriera ematoencefalica.....	31
2.2 Il ruolo dell'esercizio fisico nel produrre effetti immunomodulatori nelle persone affette da sclerosi multipla	35
2.2.1 Effetti dell'esercizio fisico forzato sui modelli animali di sclerosi multipla.....	37
2.2.2 Effetti dell'arricchimento ambientale e dell'esercizio fisico volontario sui modelli animali di sclerosi multipla	39
2.2.3 Prospettive future: l'esercizio fisico come terapia modificante la malattia.....	41
2.3 Effetti della combinazione di endurance e resistance training nelle persone con sclerosi multipla	43
CAPITOLO 3 – DISCUSSIONE	56
CAPITOLO 4 – CONCLUSIONI	63
BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA	66

Indice delle immagini

Fig. 1 Topografia delle lesioni da sclerosi multipla.....	8
Fig. 2 Lesioni della sostanza bianca e grigia.....	10
Fig. 3 Relazione tra stile di vita e abitudini alimentari nell'attivazione di processi anabolici o catabolici.....	24
Fig. 4 Protocolli di intervento su piccola scala da studi umani e animali incentrati sulle modulazioni epigenetiche legate all'esercizio nelle malattie umane e/o in specifici geni candidati a malattie.....	31
Fig. 5 Targhet dei diversi paradigmi di esercizio sui vari modelli animali di SM.....	44
Tabella 1 Test funzionali: cambiamenti nella forza e nelle funzioni muscolari prima e dopo 12 settimane di protocollo.....	47
Tabella 2 Analisi dei parametri psicologici prima e dopo le 12 settimane di protocollo.....	48
Tabella 3 Valori di base, punteggi delle modifiche e significato dei punteggi delle modifiche nel gruppo exp e controllo.....	55
Tabella 4 Valori di base e punteggi delle modifiche di entrambi i gruppi (exp e con).....	56
Grafico 1 Panoramica schematica della cronologia dello studio.....	52
Grafico 2 Numero di principi di allenamento applicati negli studi valutati.....	63
Grafico 3 (A) segnalazione delle componenti nella prescrizione dell'esercizio. (B) Segnalazione dell'adesione all'intervento di esercizio.....	64

INTRODUZIONE

La sclerosi multipla (SM) è una malattia infiammatoria cronica a carico del sistema nervoso centrale e talvolta periferico, che si stima colpire circa il 2,8% della popolazione mondiale. Ad oggi rappresenta una delle cause di disabilità più frequenti tra i giovani adulti, specialmente di sesso femminile.

Data l'elevata prevalenza di soggetti affetti dalla malattia e il decorso vario e disomogeneo di quest'ultima, che può creare talvolta disagi importanti ed una scarsa qualità di vita, gli esperti da anni si stanno interrogando sulle cause e sulle terapie più efficaci per rendere i sintomi meno debilitanti o addirittura silenti.

La diagnosi di sclerosi multipla, la quale può presentarsi in quattro forme con caratteristiche sintomatologiche differenti, avviene tramite la comparsa di placche demielinizzanti a livello encefalico non localizzate in specifiche aree, le quali comportano una vasta gamma di problematiche più o meno gravi, di tipo sensoriale, motorio, cognitivo o visivo.

Il paziente con diagnosi di SM presenta nell'encefalo delle cicatrici che sono causate dalla perdita o dal danneggiamento del rivestimento mielinico dei nervi e da uno stato di infiammazione generale e di infiltrazione di cellule dell'immunità in siti che normalmente non le ospiterebbero. Non è ancora chiaro, tuttavia, se il danno derivi in modo diretto dall'infiammazione o se quest'ultima sia solo una conseguenza delle lesioni alla guaina mielinica che inducono una migrazione del sistema immunitario nel sito alterato. Nonostante ciò, la presenza di anticorpi nel sistema nervoso centrale (SNC) risulta essere una caratteristica immunodiagnostica di grande rilevanza nei pazienti affetti da sclerosi multipla.

A causare l'anomala infiltrazione di cellule immunitarie nel parenchima cerebrale è l'aumentata permeabilità della barriera ematoencefalica, membrana adibita alla selezione e al passaggio controllato di molecole dal sangue all'encefalo, che nella sclerosi multipla si è vista essere meno funzionale. Le ricerche effettuate su pazienti con SM e controlli sani, obesi e normopeso, hanno evidenziato il ruolo dell'esercizio fisico nel modificare la permeabilità e diminuire l'infiltrazione di agenti dannosi a livello cerebrale, agevolando i processi antinfiammatori piuttosto che quelli pro-infiammatori.

Sempre più chiara risulta essere l'origine varia e variabile della patologia, la quale dipende non solo dalle caratteristiche personali del soggetto, ma anche dalle influenze

ambientali, che rivestono anzi un ruolo importante nell'eziopatogenesi di questa malattia. L'interesse del comitato scientifico rivolto alle potenziali cause esterne ha individuato molti fattori e stili di vita che, nei soggetti geneticamente predisposti, potrebbero influenzare negativamente la comparsa e la progressione della sclerosi multipla. Questo risulta essere un interessante punto di partenza per tentare di prevenire i comportamenti dannosi ed incoraggiare uno stile di vita sano nella popolazione sensibile e in quella generale.

Nel primo capitolo sarà affrontata la malattia della sclerosi multipla vista da più angolazioni: saranno approfondite le sue varie forme e gli effetti eterogenei sull'organismo, si andrà a descrivere la patologia e le conseguenze di quest'ultima sul sistema nervoso centrale, e il meccanismo attraverso il quale si instaura il processo patologico. Saranno prese in considerazione anche le possibili cause eziologiche della malattia in quanto si è visto essere una concausa di più aspetti che integrano l'origine genetica e biologica con le influenze ambientali e legate agli stili di vita. Saranno perciò spiegati i fattori esterni più importanti di cui tener conto con lo scopo di avere un quadro generale completo e una facoltà di intervento cosciente atto a minimizzare gli effetti negativi dati dall'infezione da Epstein-Barr Virus, dal fumo, dall'esposizione al sole e conseguente assorbimento di vitamina D, dall'obesità in età adolescenziale, dalla qualità nutrizionale e dall'insufficiente attività fisica.

Dopo aver riportato i risultati degli studi riguardanti l'epidemiologia e le prospettive future riguardo la cura, la prevenzione, e spiegato il ruolo importante che riveste l'attività fisica, si andrà brevemente a confrontare la qualità di vita delle persone con SM con quella dei soggetti sani. Verranno perciò trattati gli aspetti che sono maggiormente minati dai sintomi e dalle esacerbazioni di questi ultimi, dalla cronicità della fatica e dalla disabilità più o meno marcata agli aspetti psicologici e sociali.

Nel secondo capitolo sarà trattata la funzione terapeutica dell'attività fisica, che si conferma fondamentale per i malati di SM in quanto portatrice di svariati benefici dal punto di vista epigenetico, sistemico e funzionale.

Saranno analizzati studi compiuti sulla permeabilità della barriera ematoencefalica, che viene compromessa dai processi scatenati dalla malattia e aggravata da una condizione di obesità e inattività, e dei possibili metodi per tamponare e tardarne il peggioramento.

Si passerà, poi, a discutere dell'esercizio come terapia modificante la malattia: varie ricerche, condotte su modelli murini di sclerosi multipla, sono concordi nell'affermare i suoi effetti immunomodulatori e di recupero funzionale.

La presente tesi affronterà in conclusione le indagini sugli effetti della combinazione di endurance e resistance training nelle persone con sclerosi multipla. La letteratura analizzata riporta risultati incoraggianti e sottolinea l'importanza e l'efficacia terapeutica dell'esercizio fisico associato alla terapia farmacologica specifica.

CAPITOLO 1 - LA SCLEROSI MULTIPLA

La sclerosi multipla (SM), storicamente definita come una malattia infiammatoria cronica che colpisce il sistema nervoso centrale (SNC), è attualmente una delle più diffuse al mondo e si stima che più di 2,8 milioni di persone ne sono affette. Generalmente diagnosticata tra i 20 e i 40 anni d'età, risulta essere la causa più frequente di disabilità tra i giovani adulti; più colpita è la popolazione femminile, con un rapporto di incidenza di 3 a 1 rispetto ai maschi.

Solitamente ci si basa sui criteri diagnostici di McDonald's per definire la malattia, combinando il quadro clinico con modificazioni e cambiamenti caratteristici nei test quali la risonanza magnetica (MRI), l'esame del liquido cerebrospinale¹ (CSF) e gli esami elettrofisiologici². Nonostante i progressi per quanto riguarda i test diagnostici, l'identificazione di questa malattia rimane ancora incerta a causa del decorso vario e disomogeneo della patologia tra i pazienti, che rende complessa l'identificazione di un singolo test accurato e specifico.

La National Multiple Sclerosis Society individua quattro tipi di SM: sindrome clinicamente isolata (CIS), SM recidivante-remittente (SMRR), SM primariamente progressiva (PPMS) e SM secondaria progressiva (SMSP). Il primo episodio, che vede la comparsa di sintomi neurologici della durata di più di 24 ore, causati da infiammazione e demielinizzazione a livello del SNC, è la sindrome clinicamente isolata, la quale non porta ad una diagnosi confermata di SM qualora non vi siano ulteriori ricadute. Diversamente accade per la SM recidivante-remittente, che vede un decorso sintomatologico che alterna periodi di ricadute con sintomi neurologici nuovi o in aumento (recidive) a periodi di recupero parziale o totale (remissioni). La SMRR è la forma più comune, copre circa l'85% delle diagnosi iniziali, le quali poi potrebbero evolvere ad una forma progressiva secondaria (l'80% dei pazienti con SMRR) mediante un deterioramento graduale e progressivo delle funzioni neurologiche connesse ad un aumento di disabilità. Il restante 10% dei pazienti sviluppa sin da subito sintomi che gradualmente peggiorano, è il caso della SM primariamente progressiva.

¹ L'esame del liquido cerebrospinale comprende: indice IgG secondo Tibbling e Link, reinbogrammi, isoelettrofocalizzazione del liquido cerebrospinale per rilevare bande oligoclonali.

² Potenziali evocati visivi.

La malattia è caratterizzata da una vastità di sintomi che possono colpire diverse aree motorie, cognitive, visive. La sua sintomatologia clinica include disturbi neurologici che possono essere visivi o sensoriali, deficit del linguaggio, debolezza degli arti, andatura anormale e funzionamento alterato della vescica (incontinenza o ritenzione urinaria, minzione intermittente) e disfunzione intestinale (stitichezza). L'80% dei pazienti manifesta sintomi non specifici tra cui spasticità, affaticamento, debolezza, disfunzione sessuale, depressione, lieve deterioramento cognitivo e difficoltà nel linguaggio; sintomatologia che insorge improvvisamente con disturbi neurologici focali come ad esempio parestesia, intorpidimento, disturbi visivi o afasia.

Sono proprio le caratteristiche lesioni demielinizzanti della SM causare i differenti sintomi neurologici, i quali possono essere tipici ma anche aspecifici: perdita della vista monoculare dovuta a neurite ottica, deterioramento sensoriale e debolezza muscolare dovuta a mielite trasversa, patologia dei nervi cranici in disfunzione del tronco cerebrale o atassia dovuta a importanti lesioni cerebellari che causano disabilità e peggioramento della qualità di vita, soprattutto nei giovani professionalmente attivi.

Dato l'importante impatto socioeconomico, la sclerosi multipla è ancora ampiamente studiata e, sebbene esistano molte opzioni terapeutiche in grado di rallentare la progressione della malattia e ridurre il numero di recidive, attualmente non esiste un vero e proprio trattamento curativo.

Per questi motivi è prioritario comprendere appieno la fisiopatologia (cascata autoimmune) e rilevare i fattori di rischio, con crescente enfasi su fattori ambientali quali clima, stress, infezioni virali (es. EBV), fumo, basse concentrazioni di vitamina D, abitudini alimentari (stile di vita occidentale), obesità e scarsa attività fisica.

1.1. Patologia

La concezione patologica della SM vede la presenza di "placche di sclerosi" disseminate a livello cerebrale in più regioni, tra le quali sostanza bianca, materia grigia, tronco cerebrale, midollo spinale e nervo ottico, che mutano nel tempo.

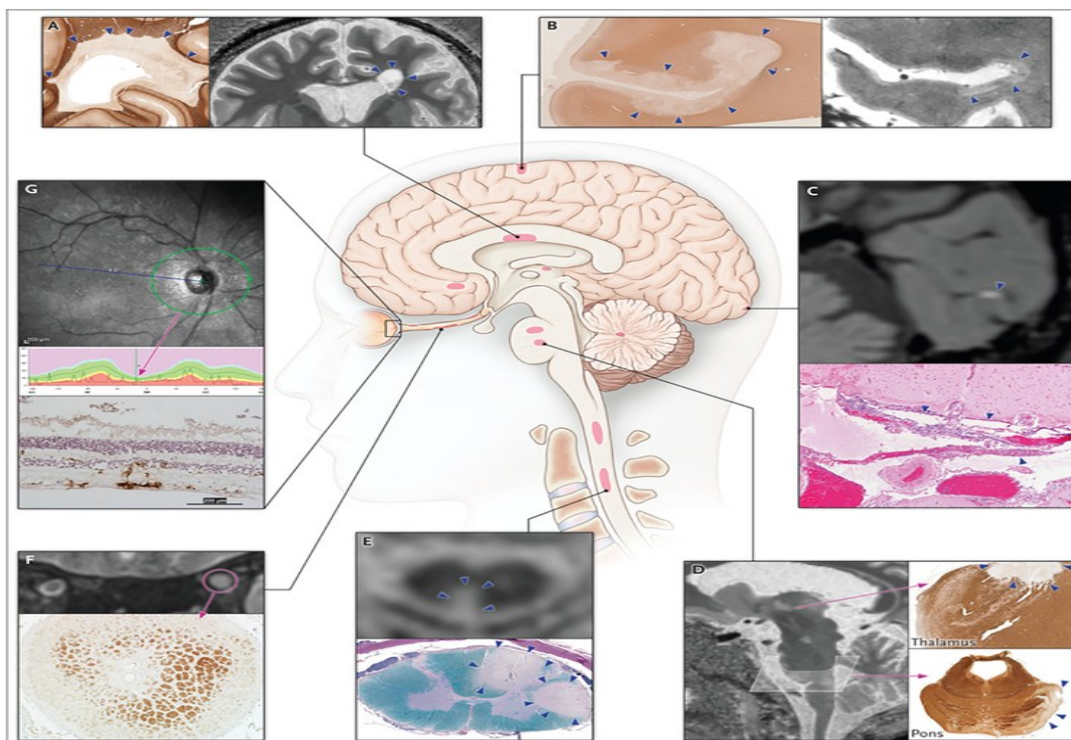


Fig. 1 Topografia delle lesioni da sclerosi multipla

Schema di localizzazione della lesione, con richiamo di immagini ed esempi patologici, nella (A) sostanza bianca periventricolare; (B) corteccia subpiaie; (C) leptomeningi; (D) talamo e ponte; (E) midollo spinale; (F) nervo ottico; e (G) retina.

I danni indotti dalla sclerosi multipla sono causati da infiammazione e demielinizzazione³, che porta a lesioni focali nella sostanza bianca e grigia del cervello e del midollo spinale, e a una perdita assonale variabile. La demielinizzazione ha natura primaria e selettiva e porta alla distruzione degli oligodendrociti, cellule nervose fondamentali in quanto le uniche in grado di ricostruire la mielina quando questa viene danneggiata. Le prime fasi di demielinizzazione della sostanza bianca, come mostrato dalla risonanza magnetica e dall'evidenza della patologia (biopsie e autopsie), sono eterogenee e mutevoli nel corso del tempo. Numerosi studi hanno infatti dimostrato la diversità dei meccanismi patogenetici della malattia, evidenziando quattro modelli diversi di demielinizzazione definiti sulla base della perdita di proteine mieliniche, sulla geografia e l'estensione delle placche, sui modelli di distruzione degli oligodendrociti e sull'evidenza immunopatologica dell'attivazione del complemento.⁴

³ Demielinizzazione: processo patologico che colpisce le guaine mieliniche delle fibre nervose, causandone il danneggiamento e la scomparsa, e attivando la proliferazione reattiva di cellule della nevroglia.

⁴ Metz, Imke et al. "Pathologic heterogeneity persists in early active multiple sclerosis lesions." *Annals of neurology* vol. 75,5 (2014)

Le lesioni si verificano su uno sfondo di infiammazione con la presenza di linfociti T, linfociti B e plasmacellule a partire dalle venule e dalle vene post capillari; nelle prime fasi si osservano a livello perivenoso, con la demielinizzazione che confluisce nella sostanza bianca, con l'attivazione degli astrociti durante lo stato di lesione tissutale attiva, e con la formazione di cicatrici gliotiche nelle lesioni inattive. Va sottolineato che le lesioni demielinizzanti perivenose e confluenti non si verificano solamente nella sostanza bianca del sistema nervoso centrale, ma anche nella sostanza grigia.

Studi realizzati negli ultimi decenni hanno identificato numerosi meccanismi immunologici e neurobiologici che potrebbero essere coinvolti nei processi di regolazione dell'infiammazione nella SM e nell'induzione del danno tissutale a livello di SNC. Non è ancora chiaro se la causa del danno nei tessuti cerebrali dei soggetti con SM sia il processo infiammatorio o se quest'ultimo sia solo una conseguenza derivante dal processo neurodegenerativo, che modifica o amplifica il suo decorso.

La demielinizzazione della sostanza bianca rientra sostanzialmente in tre categorie (illustrate nella figura 2): più comunemente le lesioni si verificano in uno sfondo di fagociti mononucleati con infiltrazione di cellule T a livello perivascolare e parenchimale (pattern I), ulteriore distinzione (pattern II) è definita dalla presenza di immunoglobulina e dalla deposizione del complemento. Circa il 25% delle lesioni attive sottoposte a biopsia mostrano la compresenza di apoptosi di oligodendrociti e oligodendrogliopatia morente (pattern III) e somigliano a processi virali, tossici e ischemici talvolta distruttivi. Dopo la fase acuta subentrano fattori ancora poco compresi che possono portare alla rimielinizzazione, quindi un parziale ripristino della guaina mielinica che riveste il nervo, alla risoluzione dell'infiammazione senza però l'aggiustamento del rivestimento mielinico, rimanendo quindi in uno stato di inattività cronica, oppure ad una progressiva e lenta degenerazione della mielina accompagnata da un'infiammazione persistente.

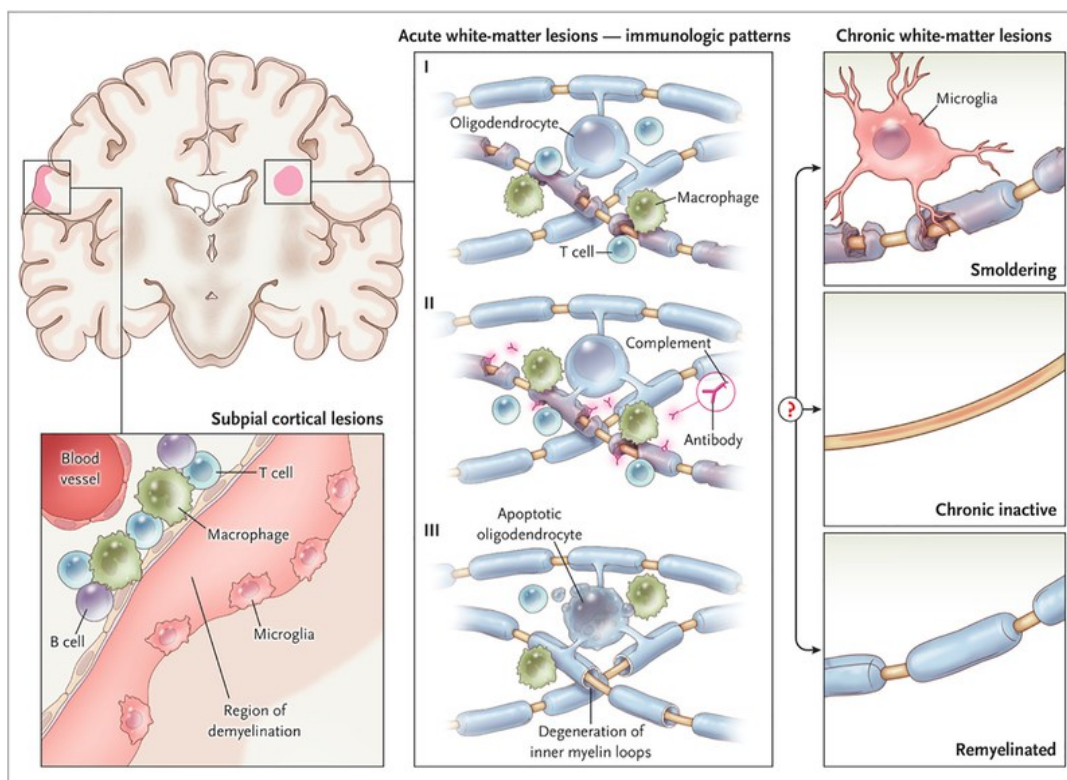


Fig. 2 Lesioni della sostanza bianca e grigia

Non è chiaro quali sono i fattori che portano ad una rimielinizzazione della guaina danneggiata, anche se studi recenti, attuati con tecniche di imaging longitudinale⁵, ipotizzano il ruolo importante della giovane età nei processi rigenerativi immuno-mediati. La mielina non è presente esclusivamente nella sostanza bianca, ma anche a livello corticale nella sostanza grigia che può essere altrettanto colpita e lesionata dalla SM: circa la metà delle lesioni corticali è perivascolare, il vaso infiammato è spesso vicino alla giunzione leucocorticale e la demielinizzazione colpisce sia la sostanza bianca che grigia. Data la minor permeabilità, le lesioni a livello corticale sono meno infiammatorie rispetto alle controparti della sostanza bianca.

Le lesioni del midollo spinale sono una delle maggiori cause di disabilità fisica nei soggetti con SM. Spesso la demielinizzazione perivascolare è altamente infiammatoria e coinvolge la materia grigia, causa atrofia del midollo spinale e degenerazione neuroassonale remota.

Chiara e ben documentata è invece la perdita di cellule gangliari e retiniche a livello del nervo ottico: il danno retinico può essere valutato tramite tomografia a coerenza ottica

⁵ La tecnica di imaging longitudinale permette lo studio dell'evoluzione delle lesioni cerebrali attraverso la somministrazione dell'esame della risonanza magnetica nucleare ad intervalli di tempo variabili.

che mostra un sostanziale assottigliamento degli strati di fibre nervose retiniche e delle cellule gangliari causato dalla perdita di mielina.

Dovrebbe risultare ora più chiaro il motivo per cui si riscontra una marcata eterogeneità nei sintomi in persone con SM. Nonostante gli studi e le tecniche di ricerca si stiano affinando, rimane talvolta difficile trovare una causa primaria alla quale rispondere con una terapia specifica e mirata.

1.2. Patogenesi

Il danno ai tessuti causato dalla sclerosi multipla è dato dalla complessa interazione tra sistema immunitario, glia, ovvero oligodendrociti e precursori (microglia e astrociti), e neuroni.

La presenza anomala di anticorpi nel SNC continua a rappresentare la caratteristica immunodiagnostica più consistente nei pazienti con SM. Nelle lesioni della sclerosi multipla sono state trovate numerose cellule del sistema immunitario, tra cui le cellule T helper (CD4+), principalmente a livello della “cuffia” perivascolare, e citotossiche (CD8+), ampiamente distribuite all’interno del parenchima.

Nonostante gli studi controversi e il coinvolgimento ancora non chiaro delle cellule B nelle malattie infiammatorie del SNC, le risposte di queste ultime sono state riconosciute con grande variabilità sia nella malattia remissiva-ricidivante che nella forma progressiva. Le cellule B e/o plasmacellule hanno il potenziale sia per produrre citochine antinfiammatorie (IL-10 e IL-35) che pro-infiammatorie (IL-6, $LT\alpha$, $TNF\alpha$ e GM-CSF). Nei pazienti con SM è stato riscontrato un disequilibrio di queste due funzioni spostato verso la produzione di citochine pro-infiammatorie e la carenza di quelle antinfiammatorie, andando così ad aumentare l’infiammazione compartimentata già presente a livello del SNC⁶.

Altre cellule particolarmente importanti nella patogenesi della sclerosi multipla sono quelle dell’immunità innata: i macrofagi ematici si infiltrano nelle lesioni attive rimuovendo i detriti di mielina e i sottoprodotti infiammatori, le microglia e i fagociti primari endogeni sono abbondanti nelle lesioni della SM, ma non è ancora certo se abbiano un ruolo dannoso o benefico nella progressione della malattia. L’attivazione della

⁶ Michel L., Touil H., et al. “Cellule B nel sistema nervoso centrale della sclerosi multipla: traffico e contributo all’infiammazione compartimentata del SNC” Immunolo anteriore. 2015

microglia può rappresentare lo stadio iniziale dello sviluppo delle lesioni in quanto riscontrata nella sostanza bianca spesso lontana da lesioni accertate.

L'infiltrazione di cellule immunitarie è resa possibile dalla permeabilità della barriera ematoencefalica; studi su modelli animali hanno confermato che la permeabilità vascolare precede la demielinizzazione infiammatoria, processo che potenzialmente avviene anche nei soggetti con SM. La perdita della proteina plasmatica fibrinogeno può innescare il processo di demielinizzazione infiammatoria mediante una cascata di eventi che portano all'attivazione della microglia e dell'immunità adattativa.

1.3. Epidemiologia

La sclerosi multipla è una malattia complessa della quale non si conoscono ancora le cause eziologiche scatenanti, anche se sono stati delineati alcuni fattori ambientali e riguardanti gli stili di vita che hanno un ruolo chiave nella sua manifestazione.

Studi di associazione a livello di genoma che abbinavano soggetti con SM a controlli hanno identificato più di 200 varianti genetiche che aumentano il rischio di sviluppare sclerosi multipla, anche se non si riscontra in essi la causa principale. La maggioranza degli alleli a rischio sono associati ai geni della via immunitaria, e ciò è coerente con l'idea che i meccanismi autoimmuni siano fondamentali nello sviluppo della malattia.

La predisposizione genetica spiega solo parte dell'aumento del rischio; ciò che può predisporre a SM, avviarne e modificarne il decorso è la combinazione di più aspetti che variano da persona a persona.

Esistono forti prove a favore dell'associazione tra infezione con virus di Epstein-Barr (EBV)⁷, fumo, esposizione al sole e quindi assorbimento di vitamina D, obesità adolescenziale e mancata attività fisica al rischio di SM. Questi fattori interagiscono con i geni di rischio dell'antigene leucocitario umano (HLA), coinvolgendo in tal modo l'immunità adattativa.

Sia le varianti genetiche che ambientali e legate allo stile di vita sono da prendere in considerazione se si vuole trovare una spiegazione all'insorgenza della sclerosi multipla: alcuni studi si concentrano maggiormente sull'incidenza genetica e sull'ereditarietà, mentre altri, più recenti, indicano che la predisposizione genetica sia meno rilevante

⁷ Infezione che porta a mononucleosi.

rispetto al ruolo dello stile di vita e delle influenze ambientali. Il repertorio immunitario, certamente importante nella SM, è in gran parte guidato da fattori non ereditari come dimostrato nello studio di Brodin et al. del 2015 nel quale misurazioni di unità funzionali di immunità⁸ hanno evidenziato una varianza tra gli individui come conseguenza di fattori non ereditari e un'influenza generalmente limitata di quelli ereditabili. Ciò indica che il sistema immunitario degli individui sani è molto modellato dall'ambiente e molto probabilmente dai diversi microbi che un soggetto incontra nella propria vita.

Nonostante ciò, rivestono un ruolo decisivo i geni del rischio, in particolare di classe I e II, i quali codificano per molecole che presentano gli antigeni ai linfociti T CD4+ e T CD8+. Nella SM esiste un'associazione sorprendente con la variante di classe II dell'antigene leucocitario umano. La recensione di Lars Alfredsson e Tomas Olsson⁹ mira a chiarire il quadro complicato dell'inizio della malattia in quanto correlato allo stile di vita/fattori ambientali, in particolare nel contesto dei geni HLA di classe I e II, loci più fortemente associati alla SM. L'interazione additiva tra i vari fattori causali predispone ad un rischio maggiore di insorgenza della malattia rispetto ai singoli aspetti, ciò a significare che non vi è una condizione che predomina tra le altre, ma è la compresenza di queste che può causare l'esordio della sclerosi multipla.

0.3.1. Epstein-Barr virus

Vi sono più agenti infettivi che svolgono un ruolo nella SM, uno di questi è il virus di Epstein-Barr (EBV), anche se la diretta relazione causale tra le due patologie rimane ancora fonte di dibattiti tra gli studiosi epidemiologici. Una recente metanalisi (Handel et al. 2010¹⁰) ha evidenziato studi che riportano un'incidenza di SM in più della metà dei pazienti che avevano avuto una mononucleosi infettiva clinicamente conclamata. Un'ulteriore prova di causalità tra infezione con EBV e insorgenza di SM è data dalla presenza di anticorpi anti EBNA1: i pazienti che hanno sviluppato la malattia mostrano un'alta concentrazione di questi anticorpi e coloro che non li presentavano hanno avuto

⁸ Misurazione di 51 citochine sieriche, chemochine e fattori di crescita, le frequenze di 95 diversi sottoinsiemi di cellule immunitarie e risposte cellulari alla stimolazione delle citochine.

⁹ Alfredsson, Lars, and Tomas Olsson. "Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis." *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* vol. 9,4 a028944. 1 Apr. 2019

¹⁰ Una metanalisi aggiornata del rischio di sclerosi multipla a seguito di mononucleosi infettiva. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Handunnetthi L, Giovannoni G, Ramagopalan SV. *PLoS One*. 1° settembre 2010

una conversione sierologica (da EBNA1 negativo a positivo) prima dell'insorgenza di quest'ultima. È stato notato che vi è una finestra temporale specifica, che va dall'adolescenza all'età adulta, all'interno della quale l'infezione da EBV implica un rischio maggiore di SM; prendere l'infezione durante il periodo dell'infanzia non comporta a danni di questo tipo.

È probabilmente l'interazione sinergica tra la mononucleosi infettiva e i geni del rischio HLA a causare l'esordio della malattia in questo caso; è stata anche osservata un'interazione tra questi geni e i titoli anti-EBV.

Nel più grande studio su questo argomento¹¹, le persone che sono risultate positive per HLA-DRB1 15, negative per HLA-A 02 e con titoli IgG elevati di EBNA 385-420 avevano un rischio 16 volte maggiore di SM rispetto a quelle che non avevano alcuno di questi fattori. Poiché gli alleli del rischio HLA codificano per molecole che regolano l'immunità adattativa delle cellule T, l'interazione con i processi infiammatori causati da EBV potrebbe mostrare percorsi patogeni comuni che causerebbero la SM.

Un ulteriore aspetto da non sottovalutare è la presenza di RNA correlato all'EBV negli infiltrati linfoidi nel SNC, oltre che il verificarsi di meccanismi diversi, come il "mimetismo molecolare", che suscitano una risposta autoimmune reattiva con componenti del SNC o un attacco diretto al virus che causa danni collaterali al SNC.

Vi è ancora incertezza tra gli studiosi per ciò che riguarda la causa diretta tra infezione con virus di Epstein-Barr e insorgenza della sclerosi multipla, anche perché pochi sono stati i modelli sperimentali validi che hanno ostacolato o cercato di confutare le tesi a riguardo. La proposta di un vaccino contro EBV in funzione di protezione per la SM non è stata approvata in quanto potrebbe portare l'infezione nel periodo adolescenziale (età critica) ed avere quindi il risultato opposto a quello ricercato. Sono necessari studi più approfonditi e certezze maggiori per ciò che concerne il nesso causale tra le due condizioni patologiche prima che le questioni di base relative alla cura o alla prevenzione della SM possano essere perseguite e affrontate.

¹¹ Virus di Epstein-Barr e sclerosi multipla: interazione con HLA. Sundqvist E, Sundström P, Lindén M, Hedström AK, Aloisi F, Hillert J, Kockum I, Alfredsson L, Olsson T
Geni immuni. gennaio 2012

0.3.2. Fumo e tabacco

Gli effetti del fumo di sigaretta sul sistema immunitario non sono ancora del tutto noti, mentre è chiaro che il tabacco contiene grandi quantità di radicali liberi, che lo stress ossidativo prodotto da questi provoca mutazioni nel materiale genetico e sia coinvolto in diversi disturbi neurodegenerativi (come il Morbo di Parkinson e la Sclerosi Multipla). Il tabacco aumenta il rischio di malattie autoimmuni in quanto agisce a livello cellulare nel sistema immunitario, determinando lo sviluppo di citochine pro-infiammatorie. I fumatori presentano infatti alti livelli di marker infiammatori, quali ad esempio le citochine (IL-6...), proteine C-reattive, fibrinogeno, ecc., che se protratti a lungo nel tempo potrebbero contribuire all'autoimmunità persistente.

Generalmente le persone con SM mostrano livelli elevati di ossido nitrico (NO) a causa della presenza di quest'ultimo, in forma inducibile (iNOS), in macrofagi e astrociti; alte percentuali di NO possono causare danno mitocondriale, necrosi degli oligodendrociti e degenerazione assonale, portando alla compromissione della conduzione assonale. Anche l'esposizione a gas nocivi quali il monossido di carbonio (CO) influisce sull'ossigenazione dei tessuti e può portare a demielinizzazione. L'ossido nitrico e il monossido di carbonio, nel fumo di sigaretta, migliorano la risposta immunitaria ed attenuano alcune delle difese immunitarie con conseguente aumento di suscettibilità alle infezioni. Il fumo, inoltre, riduce il numero di cellule B periferiche e di cellule natural killer (NK), diminuisce la produzione di citochine da cellule presentanti l'antigene e riduce i livelli ematici di proteine sieriche. Tutte queste modificazioni a livello di sistema immunitario spiegano la probabile suscettibilità maggiore alle infezioni virali del tratto respiratorio nei soggetti con SM, fattore scatenante da non sottovalutare per possibili ricadute. Ricerche recenti hanno dimostrato che vi è un rischio di recidiva aumentato di quasi tre volte nelle due settimane precedenti e nelle tre successive ad un'infezione virale respiratoria nei malati di sclerosi multipla.

Numerosi studi hanno affrontato la correlazione tra fumo e insorgenza o peggioramento della SM: è stata evidenziata una ragione di probabilità dell'1,5 del fumo come fattore di rischio. Esiste una chiara relazione dose-risposta in cui la dose cumulativa di fumo corrisponde ad un rischio aumentato, anche se derivata da un'esposizione secondaria (fumo passivo), ciò sta a suggerire che anche una minima irritazione polmonare potrebbe causare conseguenze importanti. Per lo stesso principio, se l'associazione è dovuta ad

un'irritazione non specifica, si potrebbe considerare anche l'inquinamento atmosferico un fattore scatenante della neuro-infiammazione del SNC (ipotesi sostenuta da alcuni studi ma non ancora definita).

È interessante notare che il fumo aumenta anche il rischio di far produrre anticorpi neutralizzanti contro alcuni farmaci biologici utilizzati nel trattamento della sclerosi multipla (tra cui Natalizumab e Interferone), oltre che di sviluppare altre malattie infiammatorie. Pertanto, l'irritazione polmonare può attivare sia la risposta immunitaria a farmaci biologici, sia una serie di malattie infiammatorie organo-specifiche.

L'infiammazione ai polmoni causata dal fumo potrebbe causare l'attivazione di cellule autoantigene del SNC. Prove sperimentali su modelli animali con Encefalomielite autoimmune sperimentale dimostrano tale scenario: le cellule encefalitogeniche acquisiscono nel polmone un fenotipo migratorio che causa un attacco immunitario al SNC. Oltre a ciò, le cellule T, specifiche della proteina basica della mielina e residenti nel polmone, possono essere indotte ad entrare nel sistema nervoso centrale per via endovenosa, superando senza problemi la barriera ematoencefalica. Il polmone irritato potrebbe dunque contribuire all'attivazione delle cellule T potenzialmente aggressive e alla loro migrazione verso tessuti bersaglio, inducendo malattie autoimmuni. L'irritazione dei polmoni, data dal fumo di sigaretta, può innescare lo sviluppo di cellule T auto aggressive che sono cross-reattive con gli antigeni del SNC ed avviano un'immunità auto aggressiva diretta al SNC, con conseguente SM.

Tuttavia, studi recenti hanno visto che esiste una forte correlazione tra fumo e geni del rischio per la SM: soggetti che non presentavano i geni HLA avevano una probabilità considerevolmente minore di sviluppare la malattia rispetto a coloro che li presentavano. Pertanto, l'effetto del fumo è dipendente dal contesto genetico e viceversa, ciò può fornire un argomento per il ruolo casuale di questi fattori, sarebbe infatti poco probabile che i geni HLA regolino il comportamento del fumo nei confronti dell'organismo.

Il fumo di tabacco riduce l'attivazione delle cellule T CD4+, modifica la segnalazione mediata dall'antigene delle cellule T e inattiva le cellule T CD8+ che agirebbero in risposta all'infezione. Aumenta inoltre la risposta di Fas (CD95), una molecola di superficie cellulare su T CD4+ e sulle cellule B, che le rende più suscettibili ad apoptosi. Il conseguente accumulo di materiale apoptotico risulta ulteriormente dannoso negli

individui con autoimmunità data la scarsa efficacia dei meccanismi di eliminazione degli scarti.

Per concludere, nel tabacco è presente una glicoproteina ricca di polifenoli, la quale va a stimolare la proliferazione delle cellule T e la differenziazione delle cellule B creando un ambiente pro-infiammatorio che, accoppiato alla proteina G, è fortemente associato allo sviluppo di SM. L'acroleina e l'acido cianidrico, presenti anch'essi nel fumo di sigaretta, possono indurre immunosoppressione e neurodegenerazione.

In sintesi, il fumo è un importante fattore di rischio ambientale per ciò che riguarda l'incidenza della sclerosi multipla, svolgendo un ruolo fondamentale nei meccanismi immunologici. I dati di numerosi studi mostrano che il danno tissutale nella SM è dovuto a una risposta immunitaria anormale a uno o più antigeni mielinici sviluppatosi in individui geneticamente suscettibili dopo l'esposizione a fattori di rischio come il fumo. Smettere di fumare potrebbe alleviare le risposte immunitarie atipiche e il danno ai tessuti.

0.3.3. Esposizione al sole e assorbimento di vitamina D

Osservazioni epidemiologiche compiute da studi e ricerche riguardanti le differenze nella latitudine in soggetti che sviluppano SM attribuiscono un ruolo chiave anche all'esposizione al sole e all'assorbimento di vitamina D.

Per convertire la vitamina D in un metabolita attivo, l'organismo umano necessita di radiazioni ultraviolette (UVR), risulta perciò complesso per gli studiosi scindere i due aspetti e trovare la causa prima; entrambe queste esposizioni sono state correlate ad un ridotto rischio di SM.

Anche se non è ancora totalmente chiara la base fisiologica di un potenziale effetto benefico dei raggi UV, è evidente che l'esposizione ai raggi UVR sia benefica per la SM, indipendentemente dalla vitamina D.

Parallelamente, alti livelli di vitamina D, soprattutto se prima dei 20 anni, sono associati ad un minor rischio di sviluppare la malattia; questo sia se assorbita tramite esposizione alla luce solare, sia che assorbita dall'assunzione di alimenti come il pesce grasso. Sembra, inoltre, che vi sia un arco temporale critico riscontrato nel periodo adolescenziale durante il quale l'integrazione vitaminica potrebbe, in certa misura, mitigare il rischio di SM.

Due studi caso-controllo hanno indagato la regolazione genica sulla vitamina D, mostrando effetti significativi, ma, poiché la distribuzione delle varianti genetiche è casuale, rappresenta in certa misura una forma di sperimentazione clinica in cieco o randomizzazione mendeliana. Ciò che è interessante sottolineare è che la vitamina D è stata suggerita come primo esempio di interazione gene-ambiente con il gene HLA (gene del rischio nella SM) sulla base di studi in vitro non ancora riprodotti sull'uomo.

Non è ancora chiaro se gli effetti benefici descritti si possano riferire anche a pazienti con SM conclamata, sebbene la vitamina D sia stata aggiunta alla terapia convenzionale nell'ambito di numerosi studi. Alti livelli di vitamina D sono associati alla diminuzione del danno assonale misurato alla luce del neurofilamento del liquido cerebrospinale (CSF), ad una minore attività nella risonanza magnetica e, nel complesso, ad un rallentamento nella progressione della malattia.

Le raccomandazioni generali sono di mantenere alti e costanti i livelli di questa vitamina tramite integrazioni per via orale qualora l'esposizione al sole non fosse sufficiente¹², con particolare attenzione al periodo adolescenziale. L'assunzione di integratori rappresenterebbe una forma non invasiva di prevenzione per la SM e per altre malattie.

0.3.4. Obesità adolescenziale

Come già noto, l'obesità è uno dei fattori di rischio più comuni tra la popolazione mondiale per molte patologie che sfociano in età avanzata (malattie cardiovascolari, diabete di tipo II...).

Numerosi studi condotti negli ultimi anni hanno sottolineato la grande influenza che l'obesità infantile e adolescenziale ha nella salute delle persone, aumentando in maniera esponenziale il rischio di sviluppare patologie in giovane età. In particolare, l'ampio studio condotto da Alfredsson e Olsson nel 2019¹³ ha dimostrato che l'obesità durante l'infanzia, e in particolar modo l'adolescenza, raddoppia il rischio di incidenza di sclerosi multipla: un BMI >27 kg/m² è più fortemente correlato con la malattia. Uno degli studi più recenti sull'argomento è lo studio di randomizzazione mendeliano condotto da

¹² È necessario prestare attenzione all'eccessiva esposizione ai raggi solari in quanto potrebbe causare danni al tessuto cutaneo come ad esempio tumori della pelle.

¹³ stile di vita e i fattori ambientali nella sclerosi multipla. Alfredsson L, Olsson T Cold Spring Harb Perspect Med. 1° aprile 2019.

Harroud et al. nel 2021¹⁴ nel quale viene sottolineato che, indipendentemente dall'età, un BMI alto è associato ad un rischio maggiore di SM.

L'associazione epidemiologica e le somiglianze fisiopatologiche che accomunano l'obesità e la SM sono state indagate in numerosi studi, tra i quali quello sopraccitato di Alfredsson e Olsson che ha individuato tre percorsi distintivi che non si escludono a vicenda, ma possono sovrapporsi. Il primo riguarda la teoria infiammatoria, già da tempo consolidata nella patologia della SM, che viene sempre più considerata anche nell'obesità in quanto porta ad ipertrofia e conseguente iperplasia degli adipociti e ad una condizione di infiammazione a "basso grado": nel tessuto adiposo si verificano alti livelli di mediatori pro-infiammatori. Oltre ad avere funzione di accumulo, le cellule adipose secernono fisiologicamente molte sostanze endogene come ormoni quali leptina, adiponectina e resistina oltre che citochine come IL-6 e TNF α ; nei casi di obesità vi sarà un'ipersecrezione di queste sostanze che andranno a stimolare eccessivamente il reclutamento delle cellule dell'immunità.

Oltre a tutti gli squilibri dati da un'anormale produzione dei fattori sopraccitati, di particolare interesse, nel quadro dell'associazione tra obesità e SM, è il comportamento anomalo dei linfociti. Nel caso dell'obesità c'è un cambiamento significativo nel numero di cellule Th1 e Th2: le prime aumentano mentre le seconde diminuiscono, situazione simile a quella che si riscontra nella sclerosi multipla. Un altro marker immunologico, studiato nella SM e aumentato nell'obesità, è Th17, probabile responsabile dell'induzione della resistenza insulinica, implementata anche da una sovra regolazione delle cellule T CD8+.

Tutti questi cambiamenti sono accompagnati da una diminuzione del numero di cellule Treg e da un aumento di cellule B.

Nella patogenesi della SM il ruolo delle cellule B è recentemente diventato un argomento centrale di studio, diverse teorie suggeriscono che i fattori anticorpo-dipendenti e anticorpo-indipendenti avviano la demielinizzazione infiammatoria, formando autoanticorpi specifici per le strutture del SNC, attivando le cellule T, e creando strutture linfoidi ectopiche che producono citochine e fattori neurotossici. Dall'altra parte, dall'obesità deriva un aumento di cellule B e un conseguente incremento dei livelli di

¹⁴ Obesità infantile e sclerosi multipla: uno studio di randomizzazione mendeliana.

Harroud A, Mitchell RE, Richardson TG, Morris JA, Forgetta V, Davey Smith G, Baranzini SE, Richards JB. *Mult Scler.* 22 marzo 2021

immunoglobuline IgG2c derivate, portando infiammazione del tessuto adiposo e insulino-resistenza con le cellule T stimulate, andando ad amplificare i processi che portano a disturbi nella SM.

Un eccesso di tessuto adiposo presente nelle persone obese è quasi sempre accompagnato da una secrezione disturbata di adipochine; questo apre la porta alla seconda teoria, quella ormonale, che si focalizza sul ruolo di queste molecole come biomarcatori nei pazienti in sovrappeso con SM.

È noto che il tessuto adiposo non sia solamente adibito all'accumulo di energia, bensì un vero e proprio organo endocrino che secerne citochine, in particolare adipochine: mediatori sia pro che antinfiammatori (leptina, adiponectina e resistina). È interessante, sebbene non perfettamente studiato e confermato, il legame che associa la produzione di adipochine con l'obesità e la SM: numerose analisi condotte negli ultimi anni sul livello di questi ormoni nel sangue o nel liquido cerebrospinale hanno stabilito una possibile correlazione con le diverse forme di malattia, la loro evoluzione e lo stato di disabilità. Le adipochine sono potenziali biomarcatori sia per la diagnosi precoce della malattia che per il monitoraggio dell'attività durante la terapia farmacologica modificante l'infiammazione cronica.

L'adipochina più studiata è la leptina¹⁵, la quale porta ad una sovra regolazione delle citochine pro-infiammatorie, come TNF α e IL-6, e all'aumento dell'attività fagocitaria dei macrofagi. Questa causa, inoltre, una modificazione delle cellule T attuando un potente effetto modulante sulla risposta immunitaria.

I livelli di leptina circolante sono direttamente correlati con la massa di tessuto adiposo. L'attenzione di molte ricerche si è soffermata sulla multi-causalità dell'obesità, trovando principalmente nell'elevato apporto calorico esogeno, nella natura sedentaria della società moderna, oltre che in varie lesioni genetiche, la causa principale di questa problematica. Parallelamente, altri studiosi hanno dimostrato cambiamenti nella barriera ematoencefalica (BBB) di soggetti obesi molto simili alle alterazioni causate dalla SM, promuovendo l'idea che la resistenza alla leptina sia causata dal suo trasporto a livello BBB. Per "resistenza alla leptina" si intende il fenomeno che porta ad alterazione del senso di sazietà dato, appunto, da questa citochina che risulta essere disfunzionale nel

¹⁵La leptina è un peptide di 167 aminoacidi e peso molecolare di 16 kD secreto principalmente dal tessuto adiposo bianco, ha il ruolo di controllo del consumo alimentare e del catabolismo, svolge questa funzione attraverso la comunicazione con il SNC tramite specifici recettori.

caso di soggetti obesi. Matarese et. al.¹⁶ furono i primi che nel 2010 individuaronο un collegamento tra gli alti livelli di leptina nel liquido cerebrospinale e nel siero di pazienti con SMRR. Questa determinazione è correlata a livelli elevati di altre adipochine pro-infiammatorie come la resistina o l'adipsina e ad un aumento dell'attività delle cellule immunitarie (sovraregolazione di cellule Th1 e Th17). Con l'obiettivo di fornire una spiegazione fisiologica all'associazione tra SM e obesità, Yousefian et al. nel 2018¹⁷ hanno mostrato che il polimorfismo del gene della leptina è correlato ai livelli di leptina e alla SM, entrambi dipendenti dal genere. Infine, Marrodan et al. nel 2021¹⁸ hanno confermato la diretta relazione tra livelli di leptina e obesità nei pazienti con SM, con correlazione negativa anche per ciò che riguarda i livelli di cellule Treg, la cui proliferazione è inibita.

Altre numerose adipochine sono sotto la lente di ingrandimento di molti studiosi, i quali stanno indagando la correlazione e la fisiopatologia che accomuna l'obesità e la SM; tuttavia, non è ancora certo e chiaro il loro ruolo.

Il terzo ed ultimo aspetto degno di nota è il ruolo del microbiota intestinale che, se alterato, causa alterazioni anche al SNC: questo complesso ecosistema ha influenza sia nel sistema immunitario che metabolico. Nel caso della SM il microbiota ha vari effetti a seconda dei tipi di batteri dominanti.

In conclusione, svariate sono le evidenze a favore del fatto che vi sia una correlazione diretta tra obesità ed esordio o peggioramento della SM. L'obesità è un fattore di rischio che, attraverso una dieta sana ed equilibrata e la pratica di attività fisica regolare, si potrebbe diminuire per un elevato numero di individui.

0.3.5. Nutrizione e attività fisica

Un altro aspetto di notevole importanza è il ruolo che riveste l'alimentazione e l'attività fisica per il benessere generale, e in particolare per i soggetti che presentano patologie a carattere infiammatorio.

¹⁶ Matarese, Giuseppe et al. "Leptin as a metabolic link to multiple sclerosis." *Nature reviews. Neurology* vol. 6,8 (2010)

¹⁷ Yousefian, Marziyeh et al. "Gender-Specific Association of Leptin and Adiponectin Genes With Multiple Sclerosis." *The American journal of the medical sciences* vol. 356,2 (2018)

¹⁸ Marrodan, Mariano et al. "Obesity and the risk of Multiple Sclerosis. The role of Leptin." *Annals of clinical and translational neurology* vol. 8,2 (2021)

I fattori dietetici e lo stile di vita possono esacerbare i sintomi della sclerosi multipla modulando lo stato infiammatorio sia nella SMRR che nella SMPP attraverso il controllo delle vie metaboliche e infiammatorie nella cellula umana.

Ciò che aumenta l'infiammazione sono le diete ipercaloriche caratterizzate da un alto contenuto di sale, grassi animali, carne rossa, bevande zuccherate, cibi fritti, poche fibre e la mancanza di esercizio fisico regolare. La persistenza di questo regime alimentare sovraregola il metabolismo cellulare verso le vie biosintetiche, comprese quelle delle molecole pro-infiammatorie, e porta a un microbiota intestinale disbiotico, a un'alterazione dell'immunità intestinale e ad una infiammazione sistemica a basso grado. Al contrario, esercizio fisico e dieta ipocalorica con una percentuale più alta di assunzione di frutta, verdura, legumi, pesce e prebiotici, agiscono su recettori nucleari ed enzimi che sovraregolano il metabolismo ossidativo, sottoregolano la sintesi di molecole pro-infiammatorie e ripristinano o mantengono una sana simbiosi microbiota intestinale.

In salute, esiste una stretta relazione mutualistica e simbiotica tra uomo e microbiota intestinale; quest'ultimo fornisce una serie di informazioni metaboliche utili, protegge da enteropatogeni e contribuisce alle normali funzioni immunitarie. Questo stato normale del microbiota intestinale prende il nome di eubiosi, mentre la sua distorsione è chiamata disbiosi, e la conseguenza più comune è l'alterazione del sistema immunitario della mucosa e l'insorgenza di malattie infiammatorie, immunitarie, metaboliche o degenerative. Diversi tipi e quantità di fattori dietetici stimolano la selezione di specifiche popolazioni microbiche intestinali che cambiano verso la disbiosi o l'eubiosi, agendo attraverso l'alimentazione preferenziale dell'una o dell'altra popolazione. Se la dieta favorisce il passaggio a un microbiota intestinale disbiotico sarà più facile incorrere a infiammazioni intestinali, ad alterazioni dell'immunità intestinale e quindi a infiammazioni sistemiche e malattie infiammatorie croniche.

Alla base di questi processi c'è l'attivazione di particolari enzimi e recettori nucleari che possono portare ad anabolismo o catabolismo cellulare e che sono fortemente influenzati dalle abitudini alimentari e dallo stile di vita. È noto che ciò che favorisce l'anabolismo promuoverà i processi infiammatori, mentre ciò che favorisce il catabolismo li contrasterà (figura 3).

WHAT ACTIVATES BIOSYNTHESIS, INCREASES INFLAMMATION

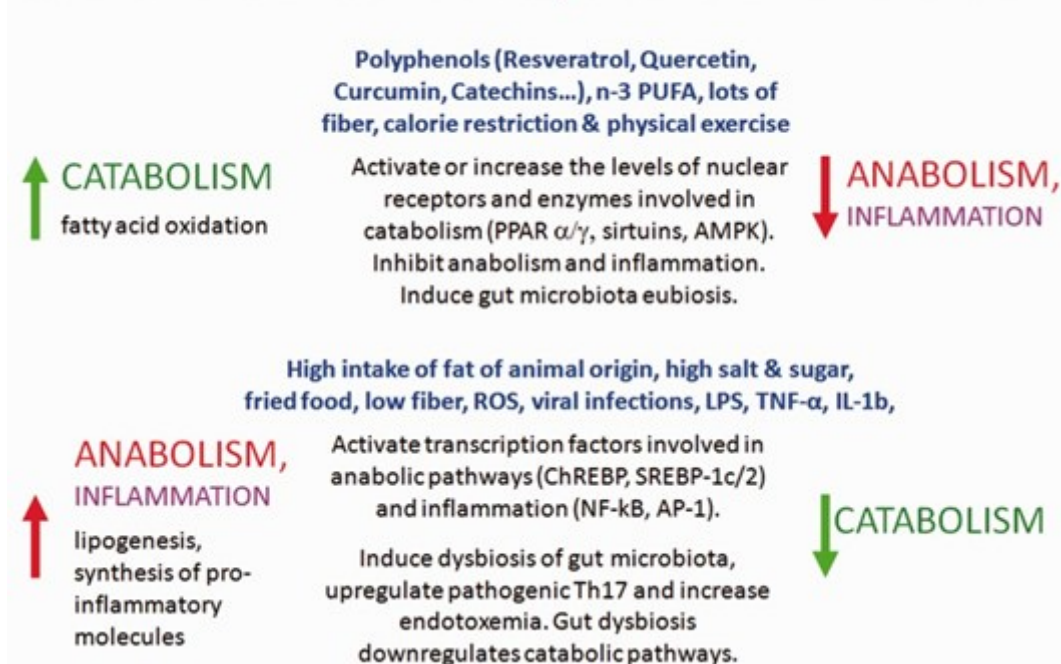


Fig. 3 Relazione tra stile di vita e abitudini alimentari nell'attivazione di processi anabolici o catabolici

La composizione della microflora intestinale è altamente individuale ed è influenzata da fattori ambientali quali dieta, attività fisica, stress, assunzione di farmaci e così via. Ognuno possiede un insieme unico di almeno 100-150 specie di batteri, alcuni dei quali svolgono un ruolo importante nel mantenimento dell'equilibrio del microbiota e sono fortemente influenzati dalle abitudini alimentari. Il fallimento del bilanciamento tra Firmicutes e Bacteroidetes¹⁹ si verifica quando i primi, potenzialmente patogeni, prevalgono sui secondi; ciò avviene nella disbiosi e porta all'interruzione della complessa interazione tra microbiota e ospite contribuendo all'endotossinemia di basso grado e all'infiammazione cronica intestinale e sistemica. L'infiammazione sistemica aumenta il rischio di malattie infiammatorie e immuno-mediate e ciò potrebbe essere valido anche per la patogenesi della sclerosi multipla; infatti, la SM condivide con altre malattie infiammatorie croniche meccanismi comuni, tutti probabilmente basati sulla persistenza di endotossinemia di basso grado correlata a stili di vita e abitudini alimentari sbagliate, insieme ad una disbiosi latente. Inoltre, l'esistenza di un asse microbiota intestinale-cervello, che ora è più di un concetto emergente, suggerisce che l'intervento sul

¹⁹ La popolazione microbica dei Firmicutes, aumentata da diete ipercaloriche, svolge il ruolo di raccolta energetica ma risulta essere patogena a livelli elevati; quella dei Bacteroidetes invece consuma glicani complessi e produce Butirrato che sottoregola l'attivazione di NF-kB pro-infiammatorio.

microbiota intestinale può essere una strategia fruttuosa per il futuro trattamento di disturbi complessi del SNC.

Uno studio condotto nel 2011 da Berer et al.²⁰ ha dimostrato che i batteri commensali dell'intestino possono innescare una malattia autoimmune guidata dalle cellule T CD4+ specifiche della mielina e causare demielinizzazione. Questi risultati, a favore del fatto che il microbiota intestinale svolga un ruolo significativo nella fase iniziale della SM e predisponga alla suscettibilità di malattie autoimmuni del SNC, evidenziano l'importanza di approfondire le ricerche al fine di gettare le basi per curare le malattie croniche modificando la composizione del microbiota intestinale attraverso la scelta di uno stile di vita corretto.

Un aspetto importante che riveste un ruolo fondamentale nella salute degli individui è l'esercizio fisico, una pratica ormai accertata anche per i pazienti con SM al fine di diminuire alcune sintomatologie e di prevenire o rallentare l'insorgenza della disabilità. L'importanza dell'attività fisica va oltre quella di semplice attività muscolare e dovrebbe essere considerata più in un contesto olistico in cui dieta, esercizio, terapia e interscambio sociale giocano un ruolo importante per il benessere dei pazienti.

Del punto di vista molecolare, l'esercizio fisico esercita il suo ruolo benefico agendo sull'asse della proteina chinasi AMPK e sulla rete AMPK-Sirtuins-PPARS- δ , sovraregolando il metabolismo ossidativo e sottoregolando le vie biosintetiche e l'infiammazione.

L'esercizio ha influenza sulla qualità della vita in quanto va ad agire stimolando la produzione di citochine antinfiammatorie oltre che abbassando i livelli plasmatici di leptina, riducendo l'espressione genica dei recettori sul fegato e aumentando i livelli di adiponectina e l'attività dei suoi recettori.

L'associazione del movimento con la restrizione calorica porta ad una significativa riduzione dei marker infiammatori.

A fronte di ciò, un controllo dietetico e un'adeguata dose di attività fisica giornaliera sono stati proposti anche dall'OMS quali indispensabili per la salute dei cittadini, e in particolare per attenuare o prevenire malattie croniche.

²⁰ Berer, Kerstin et al. "Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination." *Nature* vol. 479,7374 538-41. 26 Oct. 2011

0.4. Qualità di vita in pazienti con sclerosi multipla

La costituzione dell'OMS dichiara che la salute è "...uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale e non la semplice assenza di malattia o infermità."²¹ La qualità della vita (QoL) risulta essere un concetto multidimensionale che comprende i domini inclusi in questa definizione di salute, introdotto nella letteratura medica nel 1960, la sua importanza è in continua crescita. Negli ultimi anni, infatti, la QoL ha acquisito notevole interesse da parte dei medici ed è stata oggetto di numerosi studi riguardanti malattie neurodegenerative, tra le quali anche la sclerosi multipla.

“Qualità di vita” è un termine generico che descrive una serie di risultati considerati importanti nella vita di un individuo e include le dimensioni fisiche, sociali, psicologiche e spirituali del proprio benessere; si riferisce principalmente all'autovalutazione del paziente e a come percepisce la sua vita in base ad un'ampia gamma di domini.

Vi sono prove consistenti che dimostrano che la qualità di vita è compromessa nella SM data la natura neurologica e degenerativa della malattia, la quale presenta una vasta gamma di sintomi ed una prognosi altamente imprevedibile. I pazienti con SM tendono a riportare una QoL più bassa rispetto alla popolazione generale.

L'interesse ad indagare questo aspetto è dato dalla mancanza di efficaci modalità di prevenzione, trattamento e cura, e sul riconoscimento che le misure tradizionali non considerano l'intero impatto di questa malattia neurologica cronica. Diverse caratteristiche della SM probabilmente contribuiscono alla riduzione della qualità di vita, compreso un esordio della malattia durante gli anni più produttivi della vita, il suo decorso incerto e instabile, gli effetti diffusi sul sistema nervoso centrale e sui processi mentali e l'assenza di una cura precisa.

Un punto chiave al fine di trovare le strategie più adatte a implementare la qualità della vita dei pazienti è l'identificazione dei fattori di rischio e preventivi, con la finalità di fornire ai professionisti sanitari informazioni utili sull'impatto dei sintomi e della terapia sulla vita del paziente, oltre che sulla progressione della malattia.

La revisione sistematica, condotta nel 2020 da Irene Gil-González, Agustín Martín Rodríguez, Rupert Conrad e María Ángeles Pérez San Gregorio, ha identificato e

²¹ Organizzazione Mondiale della Sanità. Governance Documenti di base. Organizzazione mondiale della sanità, 2019. <https://www.who.int/>

analizzato centosei articoli riguardanti la qualità della vita degli adulti con sclerosi multipla. I fattori di rischio maggiormente identificati tra gli intervistati sono la disabilità, l'affaticamento cronico, la depressione, il deterioramento cognitivo e la disoccupazione; al contrario, una maggiore autostima, autoefficacia, resilienza e supporto sociale si sono dimostrati protettivi.

Settanta studi hanno analizzato i fattori di rischio e quelli che potrebbero migliorare la vita dei pazienti affetti da SM, undici si sono concentrati sullo sviluppo della qualità della vita nelle diverse età e nei tempi della malattia e venticinque hanno studiato l'effetto dell'intervento psicologico. Tutti gli articoli inclusi impiegavano strumenti di misurazione della QoL validati e consolidati.

Una delle principali cause di una scarsa QoL può essere la compromissione funzionale valutata dal livello EDSS (Expanded Disability Status Scale) oltre che la durata e la tipologia di malattia; diversi studi hanno invece trovato un'associazione significativa tra la gravità e il numero dei sintomi e il declino della QoL. La fatica, nello specifico, è una sintomatologia molto debilitante ed è riconosciuta come uno dei principali fattori di rischio.

Un certo numero di articoli ha evidenziato l'importanza della disfunzione sensoriale e motoria, riconoscendo sintomatologie quali paralisi, difficoltà di deambulazione, scarso equilibrio, rigidità e spasmi, sottolineando in particolare il dolore e la spasticità come indicatori di una scarsa qualità della vita; anche disagi quali disfunzione intestinale o della vescica, problemi sessuali e del sonno contribuiscono al deterioramento di quest'ultima. La letteratura riconosce inoltre come fattori di rischio una varietà di disturbi cognitivi, tra cui la perdita della memoria, affaticamento cognitivo e disfunzioni nella pianificazione/organizzazione, mentre il mantenimento del funzionamento esecutivo porta a benefici per queste problematiche. Anche l'instabilità emotiva, che porta a depressione e ansia, agisce negativamente sulla percezione che il paziente ha di sé e della propria vita. Viceversa, fattori psicologici quali alti livelli di autostima, tenacia, autoefficacia e identità di malattia basata sull'accettazione di quest'ultima, insieme ad una vita sociale soddisfacente e gratificante, sono correlati positivamente con la qualità della vita.

Data la numerosità di aspetti che possono influire sulla qualità di vita dei soggetti, per aiutare i pazienti con SM sono stati studiati una serie di interventi terapeutici ad ampio

spettro che vanno dalle terapie basate sulla consapevolezza corporeo-affettiva, azioni mirate al comportamento e alla socializzazione, fino a quelle basate sui sintomi e sull'autogestione.

Una strategia promettente per aumentare la percezione di sé e la qualità della vita nelle persone, e in particolare nei soggetti con SM, è l'esercizio fisico, inteso come attività pianificata e strutturata nel tempo con obiettivi individualizzati e specifici.

Lo studio condotto da RW Motl e JL Gosney²² sull'effetto dell'esercizio fisico sulla qualità della vita nella sclerosi multipla ha messo a confronto i risultati delle terapie farmacologiche modificanti la malattia per ridurre le riacutizzazioni, con l'effetto dell'esercizio cronico su altri aspetti di salute mentale, tra i quali la funzione cognitiva e la gestione della fatica. Dalle metanalisi si evince che l'effetto dell'attività fisica sulla qualità di vita degli adulti con SM è paragonabile in grandezza a quello dei farmaci per quanto riguarda il tasso di esacerbazione della malattia da una parte, e le funzioni mentali e l'aumento di energia dall'altra.

²² RW Motl e JL Gosney, "Effetti dell'esercizio sulla qualità della vita nella sclerosi multipla: una metanalisi.", *Sclerosi Multipla*, 2018

CAPITOLO 2 - ATTIVITA' FISICA: EFFICACE TERAPIA PER MANTENERSI IN SALUTE

È stato dimostrato che l'inattività fisica rientra tra i primi 10 fattori di rischio per tutte le malattie ed è responsabile del 9% dei decessi mondiali con gravi conseguenze sanitarie, economiche, sociali ed ambientali. La maggior parte degli studi a riguardo riportano una correlazione negativa tra livelli di attività fisica e l'insorgenza di alcune patologie (come la malattia coronarica e la sindrome metabolica) e, dall'altro canto, effetti positivi della pratica di attività fisica sulla prevenzione e il trattamento di condizioni patologiche come le malattie neurologiche e oncologiche.

Nonostante gli effetti dell'attività fisica siano ben noti, il 30% della popolazione mondiale non raggiunge i livelli raccomandati dall'OMS per avere benefici per la salute (almeno 150-300 minuti di attività fisica aerobica di intensità moderata o almeno 75-150 minuti di attività fisica aerobica di intensità vigorosa alla settimana).

Diversi studi condotti negli ultimi anni hanno dimostrato il potenziale dell'allenamento aerobico e di resistenza per l'influenza positiva esercitata sui biomarcatori specifici relativi a diverse malattie, e per la riduzione dell'incidenza di patologie cardiovascolari e metaboliche in ampie popolazioni di individui. Oltre a ciò, si è visto che l'esercizio aerobico e di resistenza ricopre un ruolo additivo per il benessere di individui affetti da condizioni come la sclerosi multipla.

L'essere fisicamente attivi non è solamente benefico per chi è affetto da patologie, ma agisce sul benessere generale dell'individuo migliorando la capacità aerobica, la forza, la potenza e le funzioni cognitive, oltre che riducendo la fatica e la depressione al fine di un incremento della qualità della vita a 360 gradi.

L'attività fisica comprende qualsiasi forma di movimento che comporti l'aumento del dispendio energetico tramite la contrazione volontaria dei muscoli scheletrici. L'allenamento, nello specifico, deve essere controllato attraverso differenti parametri quali intensità, durata e frequenza, affinché vi siano le corrette stimolazioni dell'organismo e i progressivi adattamenti al fine di migliorare le funzioni corporee e mentali. Questo si traduce, inoltre, in un cambiamento positivo dei parametri fisiologici, a sua volta correlato ad un incremento dello stato di salute. L'attività segue il principio dell'individualità, deve essere perciò adattata ai diversi livelli di preparazione e

prestazionali, all'età e alle capacità del soggetto, per evitare il verificarsi di eventi indesiderati (come infortuni muscolo-scheletrici).

L'esercizio regolare ha un effetto completo sulla salute delle persone con e senza disabilità fisica, mentale o sensoriale, e dovrebbe essere praticato fin dai primi anni di vita.

Prove emergenti indicano che l'attività fisica può modulare i meccanismi epigenetici associati ad una varietà di patologie umane. Come dimostrano studi compiuti su monociti, granulociti e cellule mononucleate del sangue periferico, l'esercizio moderato va ad aumentare lo stato di metilazione della proteina associata all'apoptosi, contenente un dominio di reclutamento della caspasi C-terminale, importante mediatore della via dell'infiammazione nel citosol. Ne risulta una regolazione dell'attivazione e della differenziazione dei linfociti data l'associazione del pattern di metilazione della via infiammatoria a livello di citochine pro e antinfiammatorie durante l'esercizio. Questi meccanismi epigenetici, perciò, contribuiscono ad abbassare il livello basale di infiammazione prevenendo l'insorgenza di malattie legate ad infiammazione cronica di basso grado, caratterizzata da uno stato infiammatorio lieve ma persistente che a lungo andare causa disfunzioni d'organo irreversibili dovute a danno tissutale.

Le cellule adipose, inoltre, rilasciano FFA (free fatty acids) sulla degradazione dei trigliceridi; questi, assieme alle endotossine LPS²³, si legano al TLR-4²⁴ dei monociti e macrofagi inducendo la produzione di mediatori dell'infiammazione. L'obesità diventa motivo di un ulteriore accumulo di grasso, di una conseguente infiltrazione di cellule infiammatorie e di una produzione prolungata di citochine.

Studi compiuti su modelli murini, i quali avevano una dieta ricca di grassi e uno stato di inattività fisica, hanno dimostrato una maggiore infiltrazione di macrofagi infiammatori (M1) nei tessuti (specie nel tessuto grasso), la produzione di citochine infiammatorie e la necrosi/fibrosi cellulare. Tutte queste modificazioni patologiche erano prevenibili con l'attività fisica.

²³ Endotossine costituenti degli enterobatteri che traslocano dall'intestino permeabile alla circolazione sanguigna causando endotossiemia o sepsi (infiammazione sistemica).

²⁴ Toll-like receptor 4 (TLR4) appartiene alla famiglia dei pattern recognition receptors (PRRs). Questi sono altamente conservati nei recettori che riconoscono i patogeni associati ai patterns molecolari (PAMPs), rappresentano infatti la prima linea di difesa contro le infezioni.

L'esercizio aumenta il consumo di energia e può prevenire o migliorare l'obesità, il diabete, l'ipertensione, la dislipidemia e molte altre patologie. È efficace non solo sulla prevenzione di malattie metaboliche o cardiocircolatorie, ma supporta anche il mantenimento degli organi locomotori, ritardando l'insorgenza di sarcopenia e osteoporosi. Ne risulta, inoltre, un beneficio per ciò che riguarda gli stati di invecchiamento come le riduzioni dell'assorbimento massimo di ossigeno, la presenza di ROS e la minor funzionalità degli organi.

L'allenamento continuo ad intensità moderata, tale che non induca danno al tessuto e conseguente infiammazione acuta, potrebbe portare all'attivazione del sistema di controllo della qualità intracellulare e ad una successiva soppressione dell'infiammazione cronica. L'esercizio fisico regolare aumenta la funzione immunitaria cellulare, ed è probabile che rafforzi la resistenza contro le infezioni: mantenere e migliorare la forma fisica attraverso l'attività motoria è perciò molto importante per una grande varietà di problematiche.

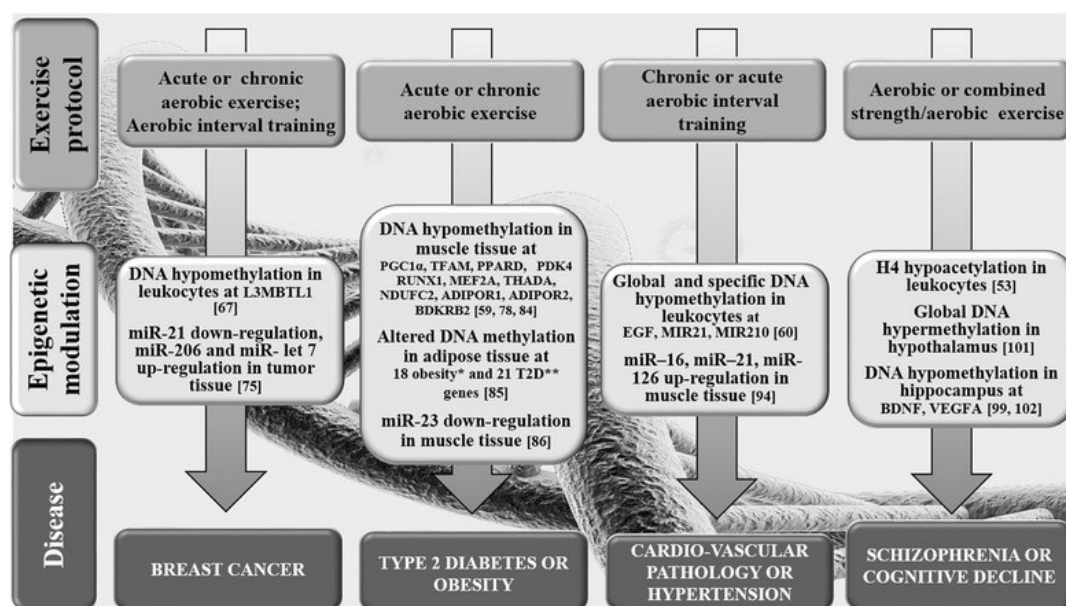


Fig. 4 Protocolli di intervento su piccola scala da studi umani e animali incentrati sulle modulazioni epigenetiche legate all'esercizio nelle malattie umane e/o in specifici geni candidati a malattie.

I soggetti affetti da SM mostrano livelli di attività fisica minori rispetto alla media generale, ciò può comportare debolezza muscolare, riduzione della densità ossea, cattiva salute cardiovascolare e livelli più elevati di affaticamento. Sebbene sia una malattia cronica degenerativa, i sintomi possono essere affrontati con l'esercizio fisico che aiuta a mantenere e migliorare l'equilibrio, la mobilità, la forza muscolare, la qualità della vita e

l'autonomia nelle attività di vita quotidiana, agisce sull'affaticamento sintomatico e molto altro. L'attività fisica, inoltre, aumenta la funzionalità della vescica e dell'intestino che potrebbero essere compromessi nei pazienti con SM.

I soggetti che praticano esercizio aerobico hanno un minor rischio di caduta, mostrano miglioramenti nella personale sintomatologia e una ridotta condizione di ansia e depressione. L'esercizio di resistenza, inteso come strength training (esercizio di forza), weight training (allenamento con i pesi) o wheight lifting (sollevamento pesi), rappresenta la categoria di allenamento anaerobico in cui i muscoli esercitano forza contro un carico pesante esterno. Questa tipologia di allenamento è essenziale per migliorare la capacità funzionale dei pazienti affetti da SM che ottengono benefici dal punto di vista della mobilità, della forza e perciò dell'indipendenza. Tra i miglioramenti funzionali riscontrati si ha una maggiore velocità di deambulazione e di resistenza muscolare, una riduzione della fatica sintomatica e un miglioramento dell'equilibrio. Non di meno importanza sono le sedute che mirano ad incrementare la flessibilità in modo da contrastare la spasticità, ridurre o prevenire le contratture, aumentare il ROM e la postura.

2.1 Il ruolo dell'esercizio fisico nel diminuire la permeabilità della barriera ematoencefalica

L'esercizio fisico è un importante intervento comportamentale che ha numerosi effetti benefici sulla salute. Studi epidemiologici indicano che l'attività fisica induce adattamenti sistemici e un più duraturo stato di benessere, quindi tempo di vita in buona salute, in diverse coorti umane. Vi è un'ampia evidenza che suggerisce quanto la pratica di esercizio incida positivamente su alcuni fattori di rischio cardiovascolare, come la percentuale di grasso corporeo, l'insulino-resistenza e l'ipertensione, che sono associati all'aumento dell'irrigidimento delle arterie. È stato inoltre dimostrato l'impatto dell'attività fisica sull'infiammazione e sul miglioramento della funzione endoteliale, aumentando il flusso sanguigno e il rilascio di ossido nitrico.

Nella revisione narrativa di Marta A. Małkiewicz, Arkadiusz Szarmach, et al. del 2019²⁵ gli autori mirano a fornire un riassunto dell'influenza che l'attività fisica ha sulla

²⁵ Małkiewicz MA, Szarmach A, Sabisz A, Cubała WJ, Szurowska E, Winklewski PJ. "Permeabilità della barriera ematoencefalica ed esercizio fisico." *J Neuroinfiammazione*. Pubblicato il 24 gennaio 2019

permeabilità della barriera ematoencefalica (BBB). Esistono numerosi meccanismi attraverso i quali l'esercizio a lungo termine colpisce a livello della BBB e del SNC.

La barriera ematoencefalica separa il sistema nervoso centrale dai tessuti periferici al fine di mantenere l'omeostasi del SNC: ha la funzione di controllo del trasferimento di materiale, cellule e nutrienti dal sangue al cervello e viceversa. In particolare, limita l'ingresso di mediatori infiammatori periferici, come ad esempio citochine e anticorpi, che possono compromettere la neurotrasmissione, partecipa anche alla clearance dei metaboliti cellulari e delle tossine dal cervello al sangue e regola la composizione e il volume del liquido cerebrospinale.

La barriera ematoencefalica è una struttura complessa che si trova tra il parenchima cerebrale e il sistema vascolare ed è costituita da cellule endoteliali, periciti, cellule muscolari lisce vascolari, astrociti, microglia e neuroni. Tutti questi componenti prendono il nome di unità neurovascolare in quanto partecipano alla funzionalità della BBB, perciò risulta essenziale il mantenimento dell'aderenza, del gap e delle giunzioni strette tra i diversi tipi di cellule per preservare l'omeostasi del SNC. I disturbi più comuni si verificano nella disfunzione neuronale, nella neuroinfiammazione e nella neurodegenerazione. Numerosi stati patologici possono causare disturbi della BBB, recentemente è diventato evidente che anche l'infiammazione sistemica di basso grado (che colpisce circa il 40% della popolazione occidentale) apporta danni a livello cerebrale. L'interruzione della tenuta della BBB e la perdita di integrità, che consente l'ingresso di citochine e cellule immunitarie, porta all'attivazione delle cellule gliali e ad alterazioni nell'ambiente extracellulare. Questi cambiamenti portano a infiammazione secondaria e ulteriori danni alla BBB con la fuoriuscita di proteine plasmatiche e di sostanze neurotossiche.

Molte patologie del SNC, tra cui lesioni cerebrali, ictus ischemico, sclerosi multipla, epilessia, morbo di Parkinson, morbo di Alzheimer e depressione maggiore alterano la permeabilità della barriera ematoencefalica.

Negli ultimi anni la sclerosi multipla ha attirato l'attenzione di numerosi ricercatori per quanto riguarda l'applicazione dell'attività fisica. Questa patologia neurodegenerativa presenta un modello estrinseco di rottura della BBB con lesione iniziale dei vasi sanguigni, che consente alle cellule T e B di attraversarla, con conseguente essudazione

di fibrina che provoca una reazione infiammatoria che porta alla demielinizzazione, infiltrazione di cellule immunitarie e danno assonale.

Lo studio pubblicato nel 2018 di Mokhtarzade et al.²⁶ ha dimostrato che otto settimane di allenamento normalizzano la concentrazione di particolari marcatori di permeabilità della barriera ematoencefalica nei pazienti con SM. Secondo White et al., inoltre, l'esercizio ha la potenziale capacità di contrastare il disequilibrio tra le citochine Th1 pro-infiammatorie e le citochine antinfiammatorie come l'IL-10, potenziando i meccanismi antinfiammatori.

Il primo studio citato ha indagato i cambiamenti indotti dall'esercizio fisico nei fattori neurotrofici e nei marcatori di permeabilità della barriera ematoencefalica. La ricerca, condotta tra il 2015 e il 2017, ha confrontato gli effetti che otto settimane di allenamento aerobico avevano su un gruppo di pazienti con SM normopeso (NW) e uno in sovrappeso (OW), con l'equivalente numero nel gruppo di controllo senza esercizio. I ricercatori hanno condotto uno studio di controllo randomizzato (RCT) con l'obiettivo di esaminare l'effetto dell'esercizio aerobico sui marcatori di permeabilità della BBB, sulla concentrazione di fattori neurotrofici e citochine, e sulla possibile influenza del peso corporeo su questi parametri. L'ipotesi che sottendeva la ricerca era che l'allenamento, rispetto ai controlli, avrebbe migliorato tutti i fattori sopracitati e che l'eccessivo peso corporeo potesse in parte attenuare l'effetto benefico dato dall'attività fisica.

Il programma di allenamento delineato consisteva in otto settimane di interval training per la parte superiore e inferiore del corpo, svolto tre volte a settimana ad intensità progressivamente crescente (inizialmente il carico di allenamento era al 60% del picco di VO₂max, veniva aumentato del 5% ogni due settimane fino ad un massimo del 75% all'ottava settimana). Durante ogni sessione di allenamento, che consisteva inizialmente in 10 minuti di stretching e ciclismo a bassa intensità come riscaldamento, per passare poi alla parte centrale divisa in tre intervalli di ciclismo per gli arti superiori e inferiori, e un cool down finale di 10 minuti, la frequenza cardiaca è stata trovata tra il 60 e l'80% della frequenza cardiaca massima negli intervalli attivi. I gruppi di controllo non hanno svolto nessun programma di allenamento e hanno continuato a seguire il proprio stile di vita.

²⁶ Mokhtarzade, Motahare et al. "Exercise-induced changes in neurotrophic factors and markers of blood-brain barrier permeability are moderated by weight status in multiple sclerosis." *Neuropeptides* vol. 70 (2018)

Prima e dopo l'intervento di allenamento di otto settimane è stato eseguito un prelievo di sangue venoso sia per i gruppi di allenamento che per i controlli al fine di esaminare le eventuali modificazioni nella concentrazione ematica dei marcatori di permeabilità della BBB, dei fattori neurotrofici e delle citochine.

I risultati hanno mostrato un aumento significativo del fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF) per il gruppo di soggetti normopeso che avevano seguito gli allenamenti, una invarianza nell'enzima neurone specifica (NSE), nella concentrazione del fattore di crescita nervosa (NGF) e nel fattore neurotrofico ciliare (CNTF) per entrambi i gruppi. Ci sono stati, invece, incrementi sia per NW che OW sottoposti ad attività fisica, rispetto ai controlli, per quanto riguarda il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF). L'analisi ha evidenziato che la proteina B legante il calcio (s100b) è diminuita significativamente più in NW allenati che negli altri gruppi. Il fattore di necrosi tumorale (TNF α) è diminuito significativamente dopo il periodo di training per il gruppo con peso normale rispetto al gruppo in sovrappeso, IL-10 e cortisolo non hanno mostrato nessun effetto, mentre il picco di VO₂ è aumentato dopo l'allenamento ed ha mantenuto livelli alti nel tempo.

In generale, quindi, questo studio ha dimostrato che l'esercizio ha portato ad un aumento dei fattori neurotrofici, in particolare BDNF e PDGF (il più alto aumento è stato registrato nei partecipanti di peso normale), oltre che ad un effetto sui marcatori di permeabilità della BBB (s100b e NSE). Questo indica che i partecipanti normopeso possono essere più adattabili e rispondere in modo più adeguato alla somministrazione di esercizio fisico rispetto ai pazienti in sovrappeso al fine di migliorare questi fattori, in particolare per quanto riguarda s100b.

Il peso corporeo ha una grande importanza nei soggetti con sclerosi multipla: l'aumento di grasso corporeo è associato al rilascio di leptina dal tessuto adiposo che stimola le citochine pro-infiammatorie prodotte dalle cellule Th1; ci sono inoltre più macrofagi, cellule T e molecole infiammatorie collegate a più tessuti adiposi. L'obesità e la sclerosi multipla sono entrambe associate ad un'infiammazione cronica che può insieme aumentare la gravità di queste condizioni. Sulla base dei dati di questo studio, si può supporre che alcuni cambiamenti metabolici possano impedire l'adattamento del BDNF all'esercizio.

Un altro effetto benefico riscontrato nella pratica di esercizio fisico è il miglioramento in PDGF sia per i partecipanti normopeso che in sovrappeso. Un livello maggiore di PDGF può ridurre le conseguenze cliniche dei danni nella sclerosi multipla e aumentare i progenitori emopoietici e l'inversione della morte cellulare nel SNC. La permeabilità della barriera ematoencefalica, maggiore nei partecipanti in sovrappeso, può essere incrementata da una maggiore attività delle specie reattive dell'ossigeno e dall'attività delle citochine pro-infiammatorie e delle metalloproteinasi. Pertanto, la riduzione dei ROS e delle citochine, indotta dall'esercizio, può e deve essere considerata come una delle strategie per ridurre la permeabilità della BBB e perciò limitare l'entrata di tutti quei fattori legati all'infiammazione che vanno poi a causare lesioni attive e una minor rimielinizzazione delle placche.

In conclusione, è emerso che la pratica di esercizio fisico regolare in pazienti con sclerosi multipla offre vantaggi sia dal punto di vista della composizione corporea e del grado di infiammazione derivato, sia per ciò che riguarda la permeabilità della barriera ematoencefalica, riducendo in parte il rischio di nuove lesioni.

2.2 Il ruolo dell'esercizio fisico nel produrre effetti immunomodulatori nelle persone affette da sclerosi multipla

La riabilitazione, intesa come movimento sia attivo che passivo della muscolatura, sta acquisendo importanza come terapia modificante la malattia (DMT) che potrebbe, in futuro, essere proposta in associazione alle più recenti terapie farmacologiche.

I pazienti con SM presentano una serie di sintomi, che vanno dalle menomazioni sensomotorie alle comorbidità psichiatriche, i quali hanno spesso un pesante impatto sulle attività della vita quotidiana. È necessario, perciò, ricercare le metodiche più efficaci per migliorare la qualità di vita di queste persone.

Le terapie modificanti la malattia per la SM sono agenti immunomodulatori o immunosoppressivi progettati per smorzare la reazione immunitaria, che è il principale fattore scatenante della patologia. Questi farmaci hanno la funzione di controllare la progressione della malattia aumentando le aspettative di vita dei soggetti, ma non sono comunque privi di effetti collaterali e hanno applicazioni limitate.

È stato dimostrato da svariati studi che, oltre alle tradizionali e alle moderne terapie farmacologiche, anche l'esercizio fisico riveste un ruolo importante ed è associato al

recupero funzionale in diverse manifestazioni cliniche della malattia, tra cui il cammino, l'equilibrio e l'affaticamento, come anche per altri sintomi quali la depressione e il deterioramento cognitivo. Nonostante il crescente riconoscimento dei benefici derivanti dall'attività fisica, il coinvolgimento dei pazienti con SM nei programmi di allenamento è ancora basso, probabilmente per la mancanza di informazione e l'incompleta comprensione degli effetti dell'attività fisica come DMT: i farmaci agiscono con un obiettivo specifico nella SM, mentre il substrato dell'esercizio è ancora poco chiaro.

Vi sono ancora pochi studi che indagano gli effetti dell'esercizio sulla risposta immunitaria disregolata che caratterizza la malattia. La recensione di Gentile A, Musella A, De Vito F, et al., *Immunomodulatory Effects of Exercise in Experimental Multiple Sclerosis*, pubblicata nel 2019²⁷, si è occupata di riassumere gli elementi chiave coinvolti nella risposta immunitaria nella SM umana e sperimentale (modelli murini) per favorire una panoramica generale della componente immunitaria e dei paradigmi sperimentali dell'esercizio nei roditori. La ricerca esaminerà gli studi compiuti sugli animali volti ad esplorare l'azione immunomodulante dell'esercizio, evidenziando criticamente le possibili direzioni future.

Come già spiegato precedentemente, la malattia è probabilmente innescata dall'infiltrazione di cellule Th CD4+, T CD8+ citotossiche e linfociti B nel SNC. Vi è anche un coinvolgimento delle cellule dell'immunità innata, l'attivazione della microglia e il reclutamento dei macrofagi derivati dai monociti, assieme agli astrociti reattivi riscontrati nella sostanza grigia e nelle placche demielinizzanti nel cervello, contribuiscono ad amplificare la risposta infiammatoria rilasciando citochine pro-infiammatorie.

Data l'alta eterogeneità della sintomatologia, sono stati creati differenti modelli animali al fine di valutare più caratteristiche patologiche e cliniche. L'encefalomielite autoimmune sperimentale (EAE) è la più utilizzata per indagare gli eventi immunologici del cervello, può evolvere come recidivante-remittente o come malattia cronica. L'aspetto critico dell'EAE come modello è che riflette una risposta immunitaria semplicemente guidata dalle cellule T CD4+. Per rappresentare al meglio i fattori di suscettibilità ambientale legati all'eziopatogenesi della SM è stata utilizzata la malattia demielinizzante

²⁷ Gentile, Antonietta et al. "Immunomodulatory Effects of Exercise in Experimental Multiple Sclerosis." *Frontiers in immunology* vol. 10 2197. 13 Sep. 2019

indotta dal virus di Theiler (TMEV-IDD) il quale, infettando le cellule della microglia e Th17, produce una sorta di attivazione neurale dell'intero sistema immunitario, inducendo una malattia cronica nei topi. Rispetto all'EAE, dovrebbe riprodurre meglio l'attivazione immunitaria e le risposte patologiche della SM umana, anche se finora non è stata dimostrata un'infezione virale persistente nel cervello della SM. Inoltre, è utile studiare il danno assonale, che in questo modello precede la demielinizzazione e coinvolge il reclutamento delle cellule T.

Per concludere, modelli tossico-demielinizzanti, ovvero la lisolecitina (LPC) e il cuprizone (CPZ)²⁸, vengono utilizzati per studiare i processi di demielinizzazione e rimielinizzazione e riprodurre il danno mielinico autoimmune-indipendente.

I paradigmi di intervento fisico sono stati suddivisi in due categorie: esercizio forzato (FE) ed esercizio volontario (VE) associato all'arricchimento ambientale (EE). Quest'ultimo consiste nell'allevamento dei topi in gabbie di grandi dimensioni dotate di dispositivi, quali ad esempio ruote da corsa e tunnel, al fine di modulare positivamente i sistemi motori e sensoriali. Le differenze riscontrate riguardano la quantità di stress che poteva essere percepita dagli animali per la variabilità dell'entità di esercizio, della frequenza e dell'intensità di quest'ultimo, nonché del regime allenante.

2.2.1 Effetti dell'esercizio fisico forzato sui modelli animali di sclerosi multipla

La maggior parte degli studi analizzati dalla recensione sugli effetti dell'esercizio nella SM sperimentale sono stati condotti in EAE e in piccola parte in CPZ e LPC, mentre nessuno in TMEV-IDD. Tali studi si sono concentrati sulla modulazione dell'immunità e/o sulla regolazione dei fattori neurotrofici nel cervello.

I primi rapporti hanno mostrato che l'allenamento di dieci giorni su tapis roulant, iniziato subito dopo l'induzione di EAE, era stato efficace nel ridurre la disabilità clinica: non è

²⁸ La LPC è un detergente che si suppone sia tossico per la mielina. Iniettato direttamente in una specifica area del cervello, LPC induce una demielinizzazione focale, che innesca un rapido reclutamento di macrofagi e microglia seguiti da cellule T e B per riparare il danno alla mielina. CPZ è un chelante del rame che si prevede sia tossico per gli oligodendrociti maturi. Somministrato per via orale, induce una demielinizzazione altamente riproducibile in diverse aree cerebrali, in particolare il corpo calloso, e una consistente attivazione sia della microglia che dell'astroglia. Il danno istopatologico causato da CPZ rispecchia una pura oligodendropatia primaria, che si trova nelle lesioni della SM.

stata rilevata una modificazione di TNF α ma un aumento significativo di NGF nel cervello.

Sono poi stati studiati gli effetti immunitari della corsa su tapis roulant, quindi dell'allenamento di endurance, rispetto all'allenamento di forza. Entrambi, avviati due settimane prima dell'induzione di EAE e continuati nelle due settimane successive, hanno attenuato il decorso della malattia e ridotto i livelli cerebrali di citochine pro-infiammatorie, IFN- γ , IL1- β e IL-17. Sia durante le fasi acute che le fasi croniche i due tipi di allenamento hanno attenuato la risposta immunitaria innata delle cellule dendritiche nella milza e negli organi linfoidi secondari. È interessante menzionare, inoltre, che l'allenamento di forza, nello specifico, ha indotto una sovra regolazione dei marcatori delle cellule Treg. Ciò suggerisce che questa sottopopolazione di cellule T potrebbe essere coinvolta negli effetti benefici dell'esercizio sulla patologia EAE, e che diverse tipologie di esercizio potrebbero indurre attività immunomodulatorie distinte. Studi più recenti hanno evidenziato che, probabilmente, è proprio l'azione di modulazione immunitaria periferica data dall'esercizio ad avere effetti benefici sul decorso dell'EAE, mentre non è stato dimostrato un effetto neuroprotettivo né un beneficio per ciò che concerne la risposta all'infezione batterica acuta.

I test di allenamento forzato eseguiti sui modelli CPZ, basati su protocolli di attività su tapis roulant, di allenamento intervallato ad alta intensità (HIIT) e di allenamento continuo a bassa intensità (LICT), condotti a partire da quattro settimane prima dell'induzione di CPZ, hanno agito riducendo i deficit motori degli animali ed aumentato l'mRNA dei fattori neurotrofici dell'ippocampo. In particolare, si è visto che l'allenamento HIIT ha aumentato significativamente la densità della microglia ippocampale, migliorando la neuro infiammazione, probabilmente come conseguenza della qualità di stress indotto dalla FE.

L'attività locomotoria delle cavie è migliorata durante e dopo dodici settimane durante le quali sono stati somministrati allenamenti di nuoto e di camminata su tapis roulant. I dati più consistenti sono stati ottenuti con il nuoto: un allenamento in acqua preventivo di quattro settimane svolto prima dell'induzione di EAE, e mantenuto fino a dieci giorni dopo, ha attenuato la gravità della malattia, senza modificare il numero di cellule mononucleate infiltranti e riducendo l'ambiente pro-infiammatorio. Il nuoto ha aumentato i livelli di BDNF nel midollo spinale e negli omogenati del cervello dei topi EAE, effetti

osservati subito dopo l'insorgenza della malattia. È interessante notare che BDNF non si è alzato nel sangue, suggerendo che l'aumento dei livelli di neurotrofina è indipendente dalla modulazione immunitaria.

Lo stesso gruppo di studiosi ha poi analizzato gli effetti a lungo termine di tale protocollo allenante e ha dimostrato la riduzione significativa del numero di cellule T CD4+, T CD8+ e cellule B infiltrate nel midollo spinale. Più di recente altri studi hanno rafforzato l'idea che l'attività fisica forzata e condotta in misura preventiva, e in particolare il nuoto, potesse essere un'arma efficace al fine di ridurre la disabilità data da EAE e il numero di cellule infiltranti il midollo spinale. L'esercizio porta infatti alla sovra regolazione delle cellule Treg sia nel midollo spinale che nei linfonodi, alla riduzione di IFN- γ e IL-17, e all'aumento della quantità di TGF- β e IL-10; tutto ciò conferma l'azione di neuro protezione data dall'attività immunomodulante.

L'esercizio terapeutico su tapis roulant è altresì efficace nel migliorare l'andamento della malattia, in particolar modo con effetti positivi sulla demielinizzazione e la neurogenesi dell'ippocampo, sulla funzione della memoria e sui livelli di BDNF.

Lo studio, condotto nel 2018 da Bernardes et al.²⁹, merita menzione in quanto ha affrontato per la prima volta il ruolo del preconditionamento dell'esercizio sugli effetti benefici di due terapie farmacologiche modificanti la malattia: il Dimetilfumarato (DMT) e il Glatiramer Acetato (GA). Il movimento associato alla somministrazione di uno dei due farmaci durante la fase acuta della malattia ha rafforzato gli effetti benefici di questi ultimi, fornendo un'attenuazione ulteriore dell'astrogliosi del midollo spinale in combinazione con GA, e un aumento della microgliosi e degli input sinaptici ai motoneuroni nel midollo spinale nei topi trattati con DMF. Un aumento più significativo del punteggio clinico è stato osservato nei topi EAE che avevano associato la terapia con DMF ed esercizio fisico.

2.2.2 Effetti dell'arricchimento ambientale e dell'esercizio fisico volontario sui modelli animali di sclerosi multipla

Vi sono evidenze scientifiche che mostrano che l'arricchimento ambientale, somministrato ai modelli murini di SM contemporaneamente all'induzione di EAE, ha

²⁹ Bernardes, Danielle, and Alexandre Leite Rodrigues de Oliveira. "Regular Exercise Modifies Histopathological Outcomes of Pharmacological Treatment in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis." *Frontiers in neurology* vol. 9 950. 20 Nov. 2018

portato a miglioramenti sulla disfunzione motoria e sulla mobilitazione delle cellule precursori nelle aree demielinizzate, effetto confermato da studi condotti su topi LPC. Nonostante la mancanza di valutazione per quanto concerne l'azione antinfiammatoria dell'EE, sono stati valutati gli effetti benefici sul decorso clinico della malattia e il ruolo del preconditionamento.

I topi con EAE che avevano svolto attività fisica prima dell'immunizzazione hanno mostrato una leggera riduzione degli infiltrati infiammatori nella corteccia ma non nel midollo spinale, inoltre non sono stati notati cambiamenti dei livelli di IL-1 β .

Lo studio di Xiao et al.³⁰ ha dimostrato la sorprendente azione immunomodulante dell'EE preventivo, il quale ha portato ad una significativa attenuazione della retrazione timica indotta dall'EAE, ad una riduzione di cellule Th1, ad un aumento di Treg nel timo e nella milza e all'espressione di marker di attivazione precoce CD69 sulle cellule CD4+.

L'attività fisica volontaria è stata associata al recupero della funzione motoria nei topi EAE, tuttavia, non è stata oggetto di molti studi riguardo la sua azione immunomodulante, fornendo risultati incerti e talvolta contrastanti. Ricerche sul VE, iniziato il giorno dell'induzione di EAE nei topi, ha mostrato che non vi è un miglioramento della concentrazione di cellule infiltranti né della demielinizzazione. Nonostante ciò, si è comunque visto un progresso per ciò che riguarda il decorso della malattia. Sulla base della scoperta che l'esercizio ha recuperato le anomalie sinaptiche nei topi testati, gli autori hanno sostenuto che VE esercitava un effetto neuroprotettivo diretto, sebbene non valutasse i livelli dei fattori neurotrofici.

Un altro gruppo, attraverso un diverso approccio istologico, ha riscontrato invece una significativa riduzione dell'infiltrazione cellulare nel midollo spinale dei topi con EAE sottoposti a VE. In questi studi gli animali sono stati lasciati in gabbie munite di ruota alla quale potevano accedere liberamente, ed è stato dimostrato che 1 ora al giorno di libero accesso alla corsa aveva contribuito al ritardo nell'insorgenza della malattia e alla riduzione della microgliosi e dell'infiltrazione delle cellule T nel midollo spinale.

Nei test attuati sui modelli tossici demielinizzanti, nei quali l'attività fisica volontaria iniziava subito dopo l'iniezione di LPC nel midollo spinale, si è osservato uno spostamento precoce da un fenotipo pro-infiammatorio ad uno più antinfiammatorio di

³⁰ Xiao, Run et al. "Enriched environment regulates thymocyte development and alleviates experimental autoimmune encephalomyelitis in mice." *Brain, behavior, and immunity* vol. 75 (2019)

microglia e macrofagi i quali, rimuovendo i detriti di mielina, permettevano la proliferazione delle cellule precursori degli oligodendrociti.

Studi più recenti si sono concentrati sugli effetti di VE iniziata contemporaneamente all'induzione di CPZ, mostrando da subito un miglioramento per quanto riguarda la disfunzione motoria causata dal trattamento tossico. Dopo tre settimane, VE svolgeva una funzione protettiva contro la perdita di mielina associata ad una ridotta attivazione della microglia e, nelle fasi successive, anche dell'astroglia.

L'ipotesi alla base è che l'esercizio potesse esercitare una protezione diretta sulla mielina che, a sua volta, andrebbe a limitare la proliferazione e l'attivazione della microglia nell'area della sostanza bianca danneggiata, con il conseguente reclutamento di nuovi oligodendrociti e aumento di mielina.

2.2.3 Prospettive future: l'esercizio fisico come terapia modificante la malattia

Lo studio dell'esercizio fisico come terapia modificante la malattia nella sclerosi multipla umana e sperimentale sta crescendo di importanza nel mondo della ricerca, tuttavia, la mancanza di standardizzazione dei test fisici e delle scale di valutazione non consente un'analisi completa e certa degli effetti che ha nella patologia in questione.

Le ricerche applicate ai modelli animali indicano che gli effetti dell'esercizio possono dipendere da diversi fattori, tra cui la durata, il tipo e il regime di allenamento, oltre che la quantità di stress indotto. Questi dati, tradotti nella pratica clinica, supportano ulteriormente l'idea di una terapia fisica personalizzata per i pazienti con SM per favorire il recupero funzionale.

Nel complesso, gli studi preclinici analizzati, condotti in diversi modelli animali di SM, suggeriscono che l'esercizio può coinvolgere meccanismi immunoregolatori multipli, paralleli e non esclusivi. Da un lato i dati dell'EAE mostrano che l'esercizio forzato preventivo ha un potenziale come DMT in quanto porta all'attenuazione della risposta delle cellule T all'infiltrazione cerebrale e a meccanismi neuroprotettivi diretti, mediati dalle neurotrofine. Per quanto riguarda invece i modelli LPC e CPZ, i risultati suggeriscono che l'esercizio fisico può avere effetti mirati alla microglia, indipendentemente dall'immunomodulazione periferica. I modelli TMEV-IDD sono

ancora poco esplorati, il potenziale dell'esercizio fisico come DMT non è ancora conosciuto al 100%.

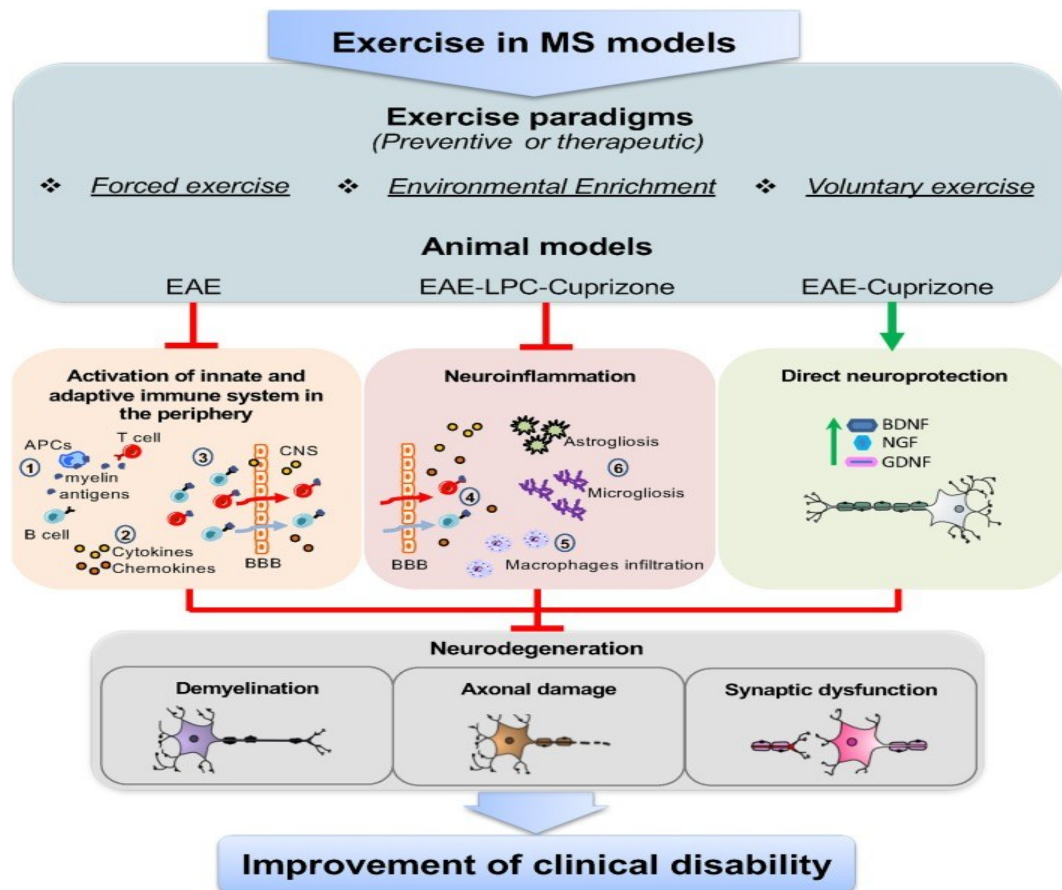


Fig. 5 Target dei diversi paradigmi di esercizio sui vari modelli animali di SM.

L'esercizio, dunque, sembra esercitare un effetto di pre-condizionamento allo sviluppo e/o alla progressione della malattia sollevando due questioni clinicamente rilevanti e interconnesse.

La prima riguarda il ruolo immunomodulante che ha il regime terapeutico dell'esercizio, la seconda si riferisce invece all'associazione dell'esercizio ai DMT attualmente approvati e ai possibili effetti sinergici sui segni patologici della malattia; entrambe le problematiche sono a malapena affrontate dalla comunità scientifica.

Infine, viene sottolineata l'importanza di comprendere a fondo l'azione immunomodulante di EE e VE in quanto è stato visto avere un potenziale controllo sul sistema immunitario e nervoso senza causare lo stress indotto invece dai protocolli di

esercizio fisico forzato. VE è considerata, inoltre, un'attività gratificante che contribuirebbe ad aumentare la qualità della vita dei pazienti con SM.

2.3 Effetti della combinazione di endurance e resistance training nelle persone con sclerosi multipla

Negli ultimi anni, tra i ricercatori che indagano gli effetti dell'attività fisica sulla complessa malattia qual è la sclerosi multipla, si sta consolidando sempre di più l'idea che la combinazione di esercizi aerobici abbinati ad esercizi di forza anaerobici sia l'arma vincente per ottenere il massimo beneficio.

L'articolo di Grazioli E., Tranchita E. et al.³¹ sugli effetti dell'allenamento aerobico abbinato a quello di resistenza ha esposto le evidenze scientifiche riguardanti due dei principali disturbi nella SM: la perdita di equilibrio e la funzionalità del cammino, i quali poi inficiano negativamente sull'autonomia, sulla percezione della fatica e sulla qualità della vita dei pazienti.

Lo studio, condotto su venti pazienti con SM, aveva l'obiettivo di testare l'effetto dei due diversi protocolli di allenamento sui parametri funzionali e psicologici dei partecipanti. I soggetti reclutati sono stati casualmente suddivisi in due gruppi: uno che seguiva gli allenamenti combinati di resistenza ed esercizio aerobico (gruppo CT), l'altro che continuava solamente la fisioterapia convenzionale (FKT). Tutti i pazienti arruolati hanno eseguito un totale di ventiquattro sessioni di attività, eseguita bisettimanalmente in una palestra attrezzata per persone con disabilità, per un totale di 12 settimane.

Gli allenamenti consistevano in una parte iniziale di riscaldamento seguita da un allenamento di forza composto da tre esercizi per gli arti inferiori (squat, affondi laterali e calf + flessione della gamba) e tre per gli arti superiori (curl per i bicipiti, estensioni delle braccia ed esercizi per i tricipiti). Venivano eseguite due serie di 10/15 ripetizioni ad un'intensità pari al 50% di 1RM valutata dopo una fase di familiarizzazione, il recupero tra le serie era di 30" e di 1' tra un esercizio e un altro. Dopo la fase di resistance training è stato eseguito un allenamento aerobico di 10' su cicloergometro al 65% della FCmax, valutata precedentemente attraverso la Formula di Karvonen³², e una piccola sessione di stretching dei principali gruppi muscolari e di esercizi di respirazione. Per

³¹ Grazioli, Elisa et al. "The Effects of Concurrent Resistance and Aerobic Exercise Training on Functional Status in Patients with Multiple Sclerosis." *Current sports medicine reports* vol. 18,12 (2019)

³² FC esercizio = % dell'intensità target (FCmax - FCa riposo) + FCa riposo

fisioterapia convenzionale si intende invece la terapia, specifica ed individualizzata, raccomandata dei neurologi come di supporto per ogni paziente in centri specializzati. I partecipanti hanno partecipato ad interventi one to one con il terapista eseguendo una serie di esercizi di mobilizzazione sia passivi che attivi per gli arti superiori e inferiori. Sono stati eseguiti, prima e dopo le dodici settimane di allenamento, alcuni test di valutazione funzionale, quali la Berg Balance Scale (BBS), scala funzionale per l'equilibrio statico e dinamico; il Timed Up to Go test (TUG), che valuta la funzione muscolare e la mobilità; il 10m Walking Test (10MWT), nel quale si osserva la resistenza e la capacità di camminare per 10 metri senza aiuto. Infine, è stato somministrato il Test del cammino per 6 minuti (6MWT), comunemente utilizzato nelle persone con SM in quanto, andando a testare la resistenza e l'idoneità cardiorespiratoria, ha una forte correlazione con le misure soggettive della capacità di camminare e dell'affaticamento fisico tipico di questi pazienti. Per quanto riguarda la valutazione psicologica è stato proposto ai partecipanti il questionario MSQOL-54 (Multiple Sclerosis Quality of Life-54), che va a valutare gli elementi sia generici che specifici nella sfera fisica ed emotiva, il livello di salute percepita, le funzioni sociali, cognitive e sessuali e, nel complesso, la qualità della vita delle persone con SM. In aggiunta a questo anche il questionario autoriferito sulla salute del paziente (PHQ9) per lo screening, il monitoraggio, la diagnosi e la misurazione della gravità della depressione, e la Fatigue Severity Scale (FSS) per la valutazione del grado di affaticamento di ognuno.

Le evidenze riportano un generale miglioramento nei risultati dei test sia funzionali che psicologici per il gruppo che aveva seguito il protocollo di allenamento combinato rispetto al gruppo di controllo che aveva solamente continuato con la fisioterapia (Tabella 1).

Nello specifico, il test BBS ha riportato un aumento dell'equilibrio pari al 5% nel gruppo CT rispetto alla diminuzione del 2% del gruppo FKT. L'impatto dell'allenamento sull'equilibrio è sostenuto dall'analisi TUG: si è notato, per l'appunto, un miglioramento prestazionale del gruppo CT, mentre non c'è stata nessuna modificazione per coloro i quali non avevano eseguito alcuna attività. I dati dei test di resistenza e camminata veloce hanno riportato un miglioramento significativo nel gruppo CT; le stesse tendenze positive sono state riscontrate anche nel gruppo FKT, sebbene non significative.

BBS	Pre	Post	% Change	P
CT	51.83 ± 3.41	54.42 ± 2.02	5%	-
FKT	51.40 ± 7.62	50.60 ± 8.40	-2%	-
TUG (s)	Pre	Post	% Change	P
CT	8.01 ± 2.57	6.17 ± 1.21	-23%	0.012
FKT	8.32 ± 2.96	8.34 ± 2.57	0%	-
6MWT (mt)	Pre	Post	% Change	P
CT	413.33 ± 106.87	498.75 ± 113.94	21%	0.003
FKT	453.90 ± 108.16	477.50 ± 101.28	5%	-
10MWT (s)	Pre	Post	% Change	P
CT	4.45 ± 1.51	3.32 ± 0.55	-25%	0.003
FKT	4.44 ± 1.00	4.11 ± 1.14	-7%	-

P value is reported when significant ($P < 0.05$).

Tabella 1 Test funzionali: cambiamenti nella forza e nelle funzioni muscolari prima e dopo 12 settimane di protocollo.

Le valutazioni psicologiche hanno mostrato un miglioramento significativo del punteggio di salute per entrambi i gruppi: i dati di base e i punteggi dei singoli sono estremamente variabili. Tuttavia, lo studio ha l'obiettivo di valutare l'effetto complessivo all'interno del gruppo: entrambi gli interventi sembrano avere impatti positivi sui disturbi psicologici, nonostante il livello di disabilità. Come riportato in tabella (Tabella 2) il questionario MSQOL-54 ha mostrato un miglioramento significativo del punteggio di salute sia nel gruppo CT che nel gruppo FKT, il punteggio PHQ9 è stato ridotto dopo il protocollo di allenamento, come anche quello relativo alla diminuzione della percezione di fatica (FFS) e della disabilità generale (EDSS).

MSQOL-54 Physical Score	Pre	Post	% Change	P
CT	28.71 ± 14.33	45.94 ± 16.21	60%	0.003
FKT	50.30 ± 22.12	60.05 ± 22.32	19%	0.007
MSQOL-54 Mental Score	Pre	Post	% change	P
CT	31.29 ± 17.12	49.97 ± 20.00	60%	0.004
FKT	56.98 ± 26.46	65.52 ± 22.33	15%	-
PHQ9	Pre	Post	% change	P
CT	14.69 ± 7.8	7.36 ± 4.7	-50%	0.02
FKT	8.4 ± 6.67	7 ± 5.66	-17%	-
FSS	Pre	Post	% change	P
CT	5.93 ± 1.21	4.59 ± 1.44	-23%	0.019
FKT	4.29 ± 2.25	3.90 ± 2.04	-9%	0.032
EDSS	Pre	Post	% change	P
CT	4.73 ± 0.90	4.15 ± 1.18	-12%	0.006
FKT	4.40 ± 2.26	4.00 ± 2.29	-9%	-

Values are Mean ± SE. P value is reported when significant ($P < 0.05$).

Tabella 2 Analisi dei parametri psicologici prima e dopo le 12 settimane di protocollo.

Nel complesso, i dati raccolti su questo intervento sembrano promettenti: tutti i partecipanti hanno completato i protocolli senza segnalare effetti collaterali, l'intervento di allenamento combinato è stato ben tollerato e ha migliorato diversi parametri nei pazienti con SM. Gli esercizi proposti durante l'allenamento di forza, quali squat e affondi

lateralmente, hanno contribuito all'incremento della funzionalità della muscolatura degli arti inferiori, avendo un effetto importante sull'equilibrio statico e dinamico, e perciò sulla prevenzione di cadute e sulla rapidità di risposta agli stimoli durante il cammino, migliorando l'autonomia dei pazienti.

Un altro test associato allo stato di salute e all'indipendenza delle persone con SM è il 6MWT (solitamente molto impegnativo da affrontare da questi soggetti a causa della disabilità legata alla malattia) che ha dato risultati significativi dopo l'intervento TC. Rispetto alla valutazione pre-intervento, il protocollo allenante e ben caratterizzato ha portato miglioramenti evidenti nelle prestazioni del paziente e nella forma fisica generale. Anche l'analisi attuata dal 10MWT ha confermato l'effetto positivo di una TC strutturata sull'autonomia di deambulazione, riportando un tempo ridotto per eseguire il test dopo le ventiquattro sessioni di allenamento. Questi dati sottolineano che l'allenamento combinato di esercizi aerobici e di forza è un intervento ben tollerato dai soggetti con SM, e in grado di migliorare diversi parametri funzionali.

Secondo diversi studiosi l'equilibrio e la capacità di camminare sembrano avere uno stretto legame con i punteggi EDSS, i quali risultano diminuiti dopo entrambi gli interventi esaminati nel presente studio, dimostrando un calo della gravità della malattia. Oltre ai miglioramenti fisici legati alla resistenza nella camminata, all'equilibrio, alla mobilità e alla funzione cognitiva, questo studio pilota è il primo a riferire il potenziale impatto dell'intervento CT sul punteggio EDSS, corroborando l'idea che questa pratica influisca positivamente sul livello di disabilità, aiutando i pazienti nella gestione dei sintomi e ripristinando l'autonomia.

Come riportato da altri studi, l'attività fisica ha effetti positivi sulla qualità di vita dei pazienti con SM, tuttavia, si conosce ancora poco l'influenza che ha sui parametri psicologici come la depressione o la percezione della fatica. Nonostante la variabilità tra i gruppi, i dati dello studio condotto sui questionari MSQOL-54, PHQ9 e FSS hanno rivelato un forte impatto della TC sui punteggi sia mentali che funzionali suggerendo che, indipendentemente dal grado di disabilità psicologica, CT e FKT sembrano avere effetti positivi su quest'area. L'impatto maggiore sul gruppo CT è probabilmente dovuto al fatto che gli esercizi sono stati eseguiti in piccoli gruppi, alimentando l'attività sociale, mentre il protocollo FKT è stato condotto individualmente, solo paziente e fisioterapista. È utile sottolineare che i dati FSS hanno riportato che, nonostante il minor impatto sui parametri

funzionali della fisioterapia, i pazienti appartenenti a questo gruppo hanno diminuito la loro percezione della fatica, probabilmente a causa della natura confortevole e rilassante degli esercizi proposti.

La letteratura attuale mostra risultati contrastanti per quanto riguarda l'influenza dell'attività fisica sulla riduzione della fatica. L'intervento CT ha contribuito a diminuire l'affaticamento rispetto al gruppo di controllo, supportando ulteriormente l'idea che l'esercizio è in grado di indurre importanti esiti terapeutici funzionali e sembra promettente come protocollo al fine di migliorare la salute mentale del paziente, l'affaticamento e la qualità di vita in generale.

Nonostante i risultati statisticamente significativi della presente ricerca, vi sono alcune potenziali limitazioni quali la piccola dimensione del campione e la mancanza di controllo dei sintomi ad ampio raggio. Sono necessarie ulteriori indagini per comprendere a tutti gli effetti il potenziale dell'intervento di esercizio combinato.

I risultati incoraggianti hanno spinto numerosi altri studiosi a ricercare gli effetti benefici che l'allenamento di resistenza abbinato all'allenamento di endurance avevano sull'andamento della sintomatologia legata alla sclerosi multipla.

Un recentissimo studio, pubblicato in agosto 2021³³, si è occupato di analizzare gli effetti dell'allenamento combinato di endurance e di forza in un campione di donne con sclerosi multipla, con lo scopo di verificare se questo produceva effetti benefici nella forza muscolare, nell'affaticamento, nella depressione e nella qualità di vita delle pazienti.

Le manifestazioni cliniche della malattia sono ormai ben documentate, comprendono anomalie sensoriali, motorie, cerebellari o del sistema visivo, e hanno un esordio vario tra i pazienti in base all'estensione e alla localizzazione delle lesioni, alle esacerbazioni, piuttosto che allo stato della progressione della malattia.

La maggior parte delle persone con SM può sperimentare, ad esempio, una ridotta forza muscolare durante le contrazioni dinamiche e isometriche, probabilmente a causa di meccanismi sia neurali che muscolari, nonostante le ragioni dei deficit di forza risultino ancora complesse e non completamente comprese. Si è visto che tali meccanismi includono una diminuzione della frequenza di scarica delle unità motorie, modelli anormali di reclutamento delle unità motorie, prolungamento del tempo di conduzione

³³ Correale, Luca et al. "Effects of Combined Endurance and Resistance Training in Women With Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Study." *Frontiers in neurology* vol. 12 698460. 5 Aug. 2021

motoria centrale, rallentamento delle proprietà contrattili muscolari, e ridotta capacità ossidativa muscolare. Ci sono prove crescenti che i deficit di forza nei soggetti con SM siano anche correlati alla perdita di massa muscolare. Non è ancora chiaro, però, se i cambiamenti strutturali e funzionali del muscolo scheletrico siano direttamente correlati alla malattia o al disuso. È riconosciuto, invece, che i cambiamenti in negativo della massa e della forza muscolare abbiano un impatto negativo sulla qualità della vita e sul benessere generale delle persone con SM.

Sia gli approcci farmacologici che non farmacologici vengono utilizzati per gestire i sintomi sperimentati dalle persone malate e hanno lo scopo di mantenere o migliorare la funzionalità, preservando la qualità di vita, probabilmente controllando l'attività infiammatoria e non i processi neurodegenerativi, poiché non esiste una vera e propria cura per la malattia.

Gli interventi non farmacologici potrebbero essere utili come approcci comportamentali per la gestione delle manifestazioni cliniche della malattia con minimi, se non nulli, effetti collaterali. L'allenamento di forza, ad esempio, si è dimostrato efficace nel ridurre la debolezza muscolare, migliorare l'equilibrio e diminuire la fatica percepita, agendo positivamente sulle attività quotidiane e perciò sulla qualità di vita e il benessere generale delle persone con SM. L'allenamento di resistenza è un altro intervento non farmacologico appropriato a questi pazienti. Vi sono prove crescenti a dimostrazione del fatto che induce a miglioramenti della capacità aerobica e altre misure direttamente collegate alla qualità della vita, con effetti discreti sulla capacità funzionale.

È stato ipotizzato che la combinazione dei due programmi di allenamento possa aumentare ulteriormente gli adattamenti fisici e perciò i benefici che ne derivano. A questo proposito, lo scopo della ricerca è stato quello di indagare gli effetti dell'esercizio combinato sulla forza muscolare, la fatica percepita, la depressione e la qualità di vita delle donne con SM nell'immediato, e dopo un periodo di interruzione, ipotizzando che il detraining ridurrebbe, ma non eliminerebbe, la maggior parte dei benefici causati dall'esercizio.

La ricerca in questione ha utilizzato un disegno di studio randomizzato controllato con l'obiettivo di testare gli effetti dell'esercizio combinato su alcuni deficit causati dalla sclerosi multipla, descritti in precedenza. I test somministrati ai partecipanti, prima e dopo la formazione, erano i medesimi. I test di base son stati completati, per entrambi i gruppi,

durante la prima settimana di studio, prima della somministrazione dei protocolli allenanti, e poi ripetuti dopo le dodici settimane di allenamento. Al fine di esaminare gli effetti residui, solamente al gruppo che era stato sottoposto ad esercizio fisico è stato somministrato nuovamente il test. La durata totale della ricerca è stata di ventisette settimane, consistenti in un periodo di allenamento combinato di dodici settimane, seguito da ugual numero di sospensione del protocollo, con misurazioni standardizzate ripetute a intervalli di dodici settimane (vedi figura 5 per dettagli).

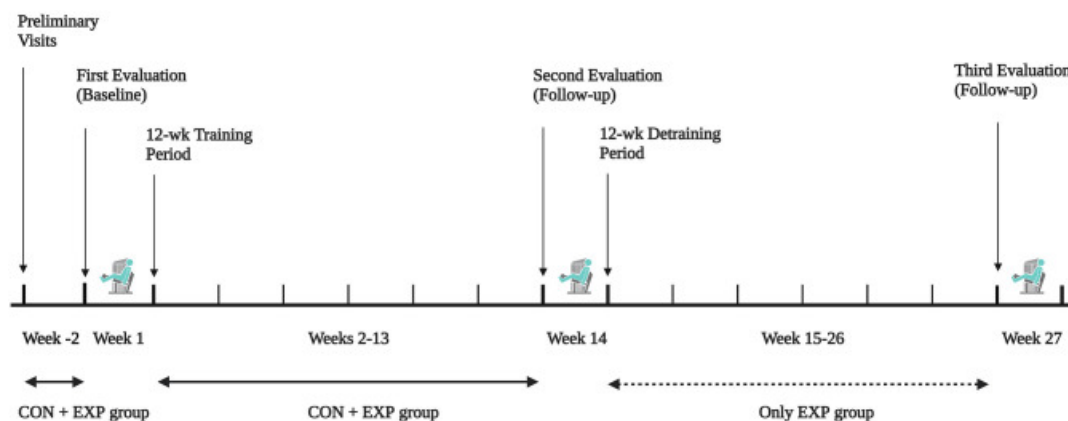


Grafico 1 Panoramica schematica della cronologia dello studio.

Tutti i partecipanti, due settimane prima dell'inizio dello studio, sono stati sottoposti a screening e misurazioni antropometriche (peso, altezza, BMI, massa magra e massa grassa) e hanno familiarizzato con le procedure sperimentali. Dopo i test di base, sono stati classificati e abbinati a due a due in base all'azione di una ripetizione massima (1RM) sull'estensione della gamba, le coppie create sono state assegnate casualmente al gruppo sperimentale (exp) o al gruppo di controllo (con).

Il protocollo di allenamento era una combinazione di allenamento di resistenza e di forza eseguiti due volte a settimana in giorni non consecutivi. Le sessioni avevano una durata variabile tra i 45 e i 60 minuti, durante i quali veniva svolto un riscaldamento di 5 minuti composto da un esercizio aerobico di intensità moderata a circa 50% della FC di riserva su tapis roulant o cicloergometro. Successivamente, a tutti i partecipanti del gruppo exp è stato chiesto di completare un allenamento aerobico di 25 minuti ad un'intensità di esercizio da moderata a vigorosa (50-70% HRR), mantenendo la FC monitorata durante ogni sessione; l'intensità veniva progressivamente aumentata o diminuita ogni due settimane in base alle risposte dei soggetti. A seguito dell'allenamento di endurance, i soggetti svolgevano un allenamento di forza con manubri ed elastici per i principali gruppi

muscolari, completando serie di 8-12 ripetizioni ed aumentando il carico progressivamente, in base ai progressi di ognuno. Tutti i partecipanti erano tenuti a frequentare almeno il 90% delle sessioni di formazione programmate per essere considerati conformi; era chiesto loro, inoltre, di mantenere le normali attività quotidiane e gli schemi dietetici abituali.

Le pazienti sono state sottoposte a varie misurazioni, tra le quali quella relativa alla massima contrazione isometrica volontaria, metodo comunemente utilizzato per valutare la forza muscolare nelle persone con SM: veniva registrata la forza muscolare degli estensori del ginocchio nella leg extension. A tutte le partecipanti è stato chiesto di sedersi con anche e ginocchia flesse a 90°, con l'asse del braccio di leva della macchina allineato con il centro di rotazione dell'articolazione del ginocchio, il cuscinetto tibiale è stato aggiustato prossimalmente al malleolo mediale e, per ogni soggetto, è stata registrata la distanza media tra l'asse di rotazione e cuscinetto tibiale (leva). Durante le contrazioni i partecipanti sono stati incoraggiati a mantenere la massima forza contro il braccio di leva fisso della macchina per 5 secondi; sono stati eseguiti due tentativi a distanza di 3 minuti, per l'analisi è stato considerato il valore di forza più alto moltiplicato per la leva.

La forza massima dinamica è stata valutata attraverso l'esecuzione di 1RM su esercizi quali la leg extension bilaterale, chest press e rowing, eseguiti dopo un riscaldamento standard di cinque ripetizioni con carichi tra il 40% e il 60% del massimo percepito. Sono stati svolti da quattro a cinque tentativi separati da tre minuti di recupero aumentando il carico dopo ogni prestazione riuscita, è stato scelto come RM il carico più alto eseguito in maniera accettabile.

Per la misurazione della fatica percepita è stata utilizzata la versione italiana delle Modified Fatigue Impact Scale (MFIS): è stato chiesto ai partecipanti, attraverso un questionario comunemente utilizzato nella pratica clinica, di valutare la frequenza con cui la fatica li ha colpiti nelle ultime quattro settimane, mediante un sistema di punteggio da 0 (mai) a 4 (quasi sempre), per un totale che può arrivare ad un massimo di 84. Oltre al punteggio MFIS, al fine di avere una descrizione completa della fatica percepita, sono stati determinati anche quelli relativi alla fatica fisica (9 elementi), mentale (10 elementi) e psicosociale (2 elementi). I partecipanti con un punteggio totale superiore a 36 sono stati classificati come affaticati.

Per quanto riguarda la presenza e la gravità dei sintomi depressivi è stata utilizzata la versione italiana del Beck Depression Inventory-II: un questionario autoriferito di 21 elementi, comunemente utilizzato nella pratica clinica e di ricerca, il quale descrive la sintomatologia somatica e cognitivo-affettiva, il punteggio totale è di 63, un totale maggiore di 19 è indicativo di sintomi depressivi.

Un ultimo parametro, valutato mediante la MSQOL-54, è la qualità di vita delle pazienti con SM.

I risultati di questo studio hanno mostrato differenze significative tra il gruppo che ha praticato l'allenamento combinato rispetto al gruppo di controllo che non ha svolto alcun tipo di attività programmata. Ci sono stati aumenti significativi della massima contrazione isometrica volontaria, nell'1RM leg extension e chest press, mentre non hanno rilevato differenze significative per quanto riguarda 1RM seated row (Tabella 3).

Variabili	exp group (n = 14) ^a			con group (n = 9)		
	Baseline	Change	p value	Baseline	Change	p value
Training						
mVIC (N.m ⁻¹)	461.0 ± 284.9	119.5 ± 124.2	<0.01	535.9 ± 302.9	54.2 ± 118.8	0.20
1rm leg extension (kg)	52.6 ± 18.6	13.3 ± 12.2	<0.01	54.7 ± 28.0	2.8 ± 17.8	0.64
1rm chest press (kg)	30.4 ± 10.4	5.7 ± 5.7	<0.01	27.7 ± 12.3	2.6 ± 8.5	0.37
1rm seated row (kg)	37.2 ± 9.7	2.5 ± 4.6	0.06	34.3 ± 14.7	1.4 ± 4.9	0.40
Detraining						
mVIC (N.m ⁻¹)	573.6 ± 293.7	33.6 ± 128.8	0.36			
1rm leg extension (kg)	65.8 ± 26.5	-6.3 ± 12.4	0.08			
1rm chest press (kg)	36.9 ± 10.0	-2.4 ± 7.2	0.24			
1rm seated row (kg)	39.4 ± 10.3	-2.0 ± 3.9	0.09			

Tabella 3 Valori di base, punteggi delle modifiche e significato dei punteggi delle modifiche nel gruppo exp e controllo
I valori sono le medie ± DS

La tabella 4 mostra i punteggi di partenza e quelli dopo il periodo di studio per ciascun gruppo, nonché i valori p per i t-test appaiati a due code che stanno ad indicare quali punteggi di modifica all'interno del gruppo erano significativi.

Ci sono state riduzioni significative della fatica percepita e dei sintomi depressivi, miglioramenti fisici e mentali e per quanto riguarda la qualità della vita correlata alla salute dopo il periodo di intervento per il gruppo exp ($p < 0,05$) e non per il gruppo con ($p > 0,05$). È utile far notare che al basale non erano state trovate differenze significative, a significare che i dati conclusivi sono frutto di modificazioni date dall'intervento di esercizio combinato.

Variable	exp group (n = 14) ^a			con group (n = 9)		
	Baseline	Change	p value	Baseline	Change	p value
Training						
Training				44.8 ±	-4.5 ±	0.47
Perceived fatigue (0–84)	39.9 ± 15.0	-16.3 ± 16.6	<0.01	16.3	5.8	
Depressive symptoms (0–63)	16.6 ± 9.3	-7.0 ± 5.6	<0.01	15.4 ± 7.2	-2.3 ± 9.2	0.05
qol mental composite (0–100)	48.6 ± 19.3	11.1 ± 18.9	<0.05	51.5 ± 18.2	-5.2 ± 14.1	0.29
qol physical composite (0–100)	57.5 ± 22.4	10.0 ± 15.5	<0.05	55.4 ± 23.8	3.3 ± 27.7	0.72
Detraining						
Perceived fatigue (0–84)	23.7 ± 16.4	9.2 ± 11.0	<0.05			
Depressive symptoms (0–63)	10.3 ± 7.7	-0.6 ± 5.3	0.64			
qol mental composite (0–100)	59.7 ± 14.6	-6.5 ± 18.0	0.21			
qol physical composite (0–100)	67.6 ± 17.7	-5.1 ± 13.9	0.20			

Tabella 4 Valori di base e punteggi delle modifiche di entrambi i gruppi (exp e con).

Gli effetti residui dell'allenamento combinato sono stati studiati anche dopo un periodo di 12 settimane di interruzione del protocollo proposto. I valori di detraining, riportati in tabella 3 e 4, descrivono i risultati dei medesimi test effettuati a distanza di tempo, al fine di verificare se l'esercizio fisico potesse avere effetti a lungo termine, anche se non continuativo. I t-test a due code non hanno indicato cambiamenti significativi per nessuna delle misure di forza muscolare, depressione e qualità di vita dopo il periodo di detraining, fatta eccezione per la fatica.

I risultati di questo studio hanno implicazioni cliniche potenzialmente importanti e suggeriscono che l'allenamento combinato, come minimo, può prevenire il deterioramento delle prestazioni muscolari, della qualità di vita e della salute. L'allenamento di endurance sta acquisendo sempre più rilevanza come intervento non farmacologico efficace per diminuire la sintomatologia legata alla SM. È stato ipotizzato che questo, combinato a esercizi di forza con i carichi, potesse aumentare ulteriormente gli adattamenti dati dall'esercizio in questa popolazione. Sfortunatamente, ci sono ancora scarse informazioni sugli effetti dell'allenamento combinato nelle persone con SM. Il presente studio, quindi, ha esaminato l'efficacia di un programma di 12 settimane di esercizi di endurance e di forza su specifiche sintomatologie date dalla malattia in questione. La scoperta principale riguardava l'aumento significativo dei risultati riguardanti la massima contrazione isometrica volontaria, 1RM leg extension e 1RM chest press, miglioramenti che si sono presentati abbinati ad effetti benefici sulle misure di affaticamento, depressione e qualità della vita. Ricerche precedenti hanno riportato che la maggior parte delle persone con SM sperimenta una riduzione di forza muscolare durante le contrazioni dinamiche e isometriche, probabilmente causata da meccanismi neurali o muscolari dati dal disuso; molti ricercatori sono unanimi nel ritenere che cambiamenti negativi nella forza muscolare possono contribuire a limitazioni e problemi di mobilità funzionale. Per questo motivo l'allenamento di endurance, soprattutto se combinato con quello di forza, può essere un utile aiuto al fine di mantenere o addirittura migliorare la forza muscolare, con potenziali implicazioni cliniche per le persone con SM. I risultati attuali supportano questa teoria.

Questi cambiamenti significativi rappresentano modificazioni medie della forza muscolare di circa 27% (sd 29,0) per la massima contrazione isometrica volontaria, circa 23% (sd 26,8) per 1RM leg extension, e circa del 40% (sd 48,8) per 1RM chest press.

I miglioramenti nella forza muscolare sono persistiti anche dopo 12 settimane di detraining, risultati interessanti che però necessitano di ulteriori studi in quanto non sono state riportate differenze significative nei cambiamenti di punteggio tra i gruppi. A spiegazione di ciò, è possibile che, data la differenza del numero di partecipanti nei due gruppi (con = 9 rispetto a exp =14), ci fosse stata una diminuzione della potenza per rilevare una dissonanza rilevante nella forza muscolare. Un'altra plausibile spiegazione deriva dalla grande variabilità dei dati, data dalle manifestazioni cliniche che variano ampiamente tra i pazienti, e che potrebbe aver in qualche modo mitigato gli effetti di formazione e di detraining. Entrambe le ipotesi sono speculative e attendono ulteriori approfondimenti.

Degno di nota è l'effetto che l'allenamento ha sulla percezione della fatica: in questo studio non sono state trovate significative correlazioni tra i cambiamenti indotti nella forza muscolare e la fatica, nonostante la debolezza muscolare e la stanchezza siano le più comuni manifestazioni date dalla SM, con un tasso che arriva fino al 55%. La neurobiologia di questa comune sintomatologia non è ancora ben compresa, ma sembra essere correlata ai processi patologici alla base della malattia, con un contributo significativo di molteplici fattori psicologici. È chiaro che la fatica sia un costrutto multidimensionale che influenza l'abilità e lo sforzo sia fisico che mentale.

Ricerche precedenti hanno indicato che l'allenamento può avere un impatto positivo sulle manifestazioni fisiche e mentali della fatica nei pazienti, risultati confermati anche dal presente studio, che ha evidenziato un'attenuazione dei sintomi di affaticamento dopo la pratica di esercizio combinato. Nel dettaglio, otto partecipanti, definiti come affaticati al basale (con un punteggio di MFIS superiore a 36), hanno riportato sintomi di affaticamento discreti dopo il periodo di intervento, effetti benefici che però non si sono mantenuti nel tempo.

Questo studio fornisce la prima descrizione dell'efficacia dell'attuazione di un programma di allenamento combinato di endurance e forza per le persone con SM, suggerendo che questo regime si traduce in aumenti delle misure della forza muscolare, accompagnati da miglioramenti nella fatica percepita, nei sintomi depressivi e nella qualità della vita correlata alla salute; modificazioni che sono persistiti anche dopo 12 settimane di detraining.

I risultati descritti, quindi, hanno importanti implicazioni cliniche per la gestione della malattia. A questo proposito, vanno incoraggiati i professionisti dell'esercizio fisico, i medici e gli altri operatori sanitari a sostenere la pratica di allenamento combinato come approccio non farmacologico in grado di prevenire il deterioramento delle prestazioni muscolari, nonché della qualità di vita e del benessere correlato alla malattia.

CAPITOLO 3 – DISCUSSIONE

Quanto affrontato negli studi che mirano ad indagare gli effetti dell'attività fisica nelle persone con sclerosi multipla ha reso evidente la grande potenzialità di questa pratica, sia dal punto di vista terapeutico, sia per ciò che concerne il benessere generale della persona. Il movimento, inteso come terapia modificante la malattia, prescritto in associazione con i nuovi farmaci biologici e meno invalidanti rispetto ai precedenti, potrebbe essere la giusta soluzione per offrire ai pazienti una cura che vada a migliorare lo stato generale sia delle esacerbazioni della malattia che della stessa qualità di vita. Un soggetto attivo è più resistente alle infezioni e alle infiammazioni, è più forte e gestisce autonomamente e con meno fatica le azioni di vita quotidiana e lavorative, aspetti che spesso vengono compromessi dalla comparsa di sintomi dati dalle ricadute della malattia. Una più alta funzionalità fisica produce inoltre benefici sull'equilibrio, sulla velocità e qualità di deambulazione e sulla flessibilità. Questi fattori contribuiscono a rendere la fatica sintomatica meno debilitante e meglio affrontabile.

Oltre agli aspetti macroscopici più evidenti, l'esercizio fisico va ad agire anche a livello microscopico su una vasta serie di processi fisiologici e talvolta patologici. Si è ampiamente visto che il movimento ha effetti antinfiammatori e immunomodulanti, che può essere un valido mezzo per ridurre la permeabilità della barriera ematoencefalica e il conseguente passaggio di fattori dannosi per il sistema nervoso centrale.

Nel complesso, quindi, i risultati dei molti studi volti a comprendere il ruolo dell'attività fisica come mezzo terapeutico per ridurre i deficit funzionali dati dalla sclerosi multipla sono concordi nell'affermare la sua importanza e la necessità di regolarizzare il movimento quasi come fosse esso stesso un farmaco essenziale.

Al fine di rendere la pratica di attività fisica un aspetto consolidato e stabile all'interno della società e, nello specifico, all'interno di un determinato quadro patologico, è necessario regolamentarlo e standardizzarlo secondo precisi pattern.

Gli interventi di esercizio esaminati da diversi studi non affrontano in modo coerente i principi dell'allenamento o non riportano adeguatamente la prescrizione e l'adesione al programma. Questo può causare risultati eterogenei in diversi studi, portare ad una sottovalutazione del reale livello riabilitativo e dei benefici dati da quest'ultimo. Le numerose revisioni che hanno valutato l'efficacia delle sedute di esercizio rispetto a diversi endpoint correlati alla malattia (che vanno dai marcatori biologici fino agli esiti

riportati dai pazienti) hanno avuto risultati misti e talvolta contraddittori, questo per via della qualità e/o dall'impreciso dosaggio della prescrizione degli esercizi. Poiché i componenti inclusi nell'intervento possono essere comparati al dosaggio di un farmaco, è necessaria una revisione dettagliata delle caratteristiche delle prescrizioni.

Alla luce di ciò, negli studi sull'allenamento fisico, è importante non solo descrivere adeguatamente il programma di esercizio in relazione all'intensità e al tipo, ma anche riferire l'aderenza dei partecipanti. Una descrizione dettagliata sia dell'intervento prescritto che applicato è fondamentale per la riproducibilità scientifica e il conseguente trasferimento di successo nella pratica clinica.

I principi consolidati dell'allenamento fisico, che comprendono specificità, sovraccarico, progressione, reversibilità, valutazione dei valori iniziali e dei rendimenti, rappresentano un fulcro della scienza dell'esercizio e aumentano la possibilità di migliorare con successo la capacità prestazionale. Il mancato rispetto di questi principi può portare ad una progettazione interventistica inadeguata. Se, ad esempio, il periodo di intervento rappresenta uno stimolo insufficiente, è probabile che non provochi alcun adattamento strutturale o funzionale, facendo trarre false conclusioni riguardo ai risultati di interesse di un dato studio.

La revisione di Schlagheck ML, Joisten N, Walzik D, et al. del 2021³⁴ si è occupata di confrontare gli approcci metodologici di vari studi il cui scopo era di capire in che modo l'attività fisica potesse essere un ausilio funzionale per i malati di sclerosi multipla e, nello specifico, che tipologia di allenamento (aerobico, di forza, o la combinazione dei due) fosse più efficace per un determinato effetto. L'obiettivo della revisione era esplorare la qualità dell'esercizio, considerando i principi dell'allenamento coinvolti, la sua prescrizione e l'aderenza, e di cercare di esporre le potenziali opportunità metodologiche per migliorare i futuri progetti di intervento. La speranza è di migliorare quelli che potrebbero essere gli effetti benefici dell'allenamento fisico nella SM e ad esaminare il motivo per cui alcuni potrebbero fallire.

Le informazioni precise sulle prescrizioni delle sedute di esercizio sono state registrate secondo il criterio FITT: frequenza, intensità, tempo e tipologia (se si trattava quindi di

³⁴ Schlagheck ML, Joisten N, Walzik D, et al. Systematic Review of Exercise Studies in Persons with Multiple Sclerosis: Exploring the Quality of Interventions According to the Principles of Exercise Training. *Neurol Ther.* 2021

esercizi di resistenza o aerobici). Allo stesso modo, gli studi analizzati sono stati valutati sulla base di un'adeguata segnalazione delle componenti della prescrizione e dell'adesione dei partecipanti ai programmi di esercizio ideati secondo il criterio FITT sopra descritto.

Dai 6662 manoscritti trovati sono stati selezionati e inclusi nella revisione 52 studi unici e 10 pubblicazioni secondarie. Nel dettaglio, 18 studi (34,6%) hanno coinvolto solamente esercizi aerobici, 16 studi (30,8%) riguardavano esercizi di resistenza e 18 (34,6%) prevedevano la combinazione dei due tipi di allenamento. Considerando anche gli studi a più bracci, che hanno valutato diversi tassi di esercizio aerobico e di forza, si arriva ad un totale di 58 interventi ammissibili che sono stati valutati in modo indipendente. Nessuno studio si è occupato di confrontare gli effetti dati dall'esercizio aerobico con quelli dell'allenamento di forza o combinato, un ulteriore aspetto critico da sottolineare e rispetto al quale ci si dovrebbe interrogare.

Si è successivamente valutata l'applicazione dei principi dell'allenamento per tutti i bracci di intervento inclusi, riscontrando che nessuno di questi aveva applicato più di quattro principi su sei: 20 prove (33,5%) ne hanno preso in considerazione la metà o poco più (tre o quattro) e 35 studi (60,3%) meno della metà (vale a dire uno o due), in 3 prove non è stato valutato nessun principio.

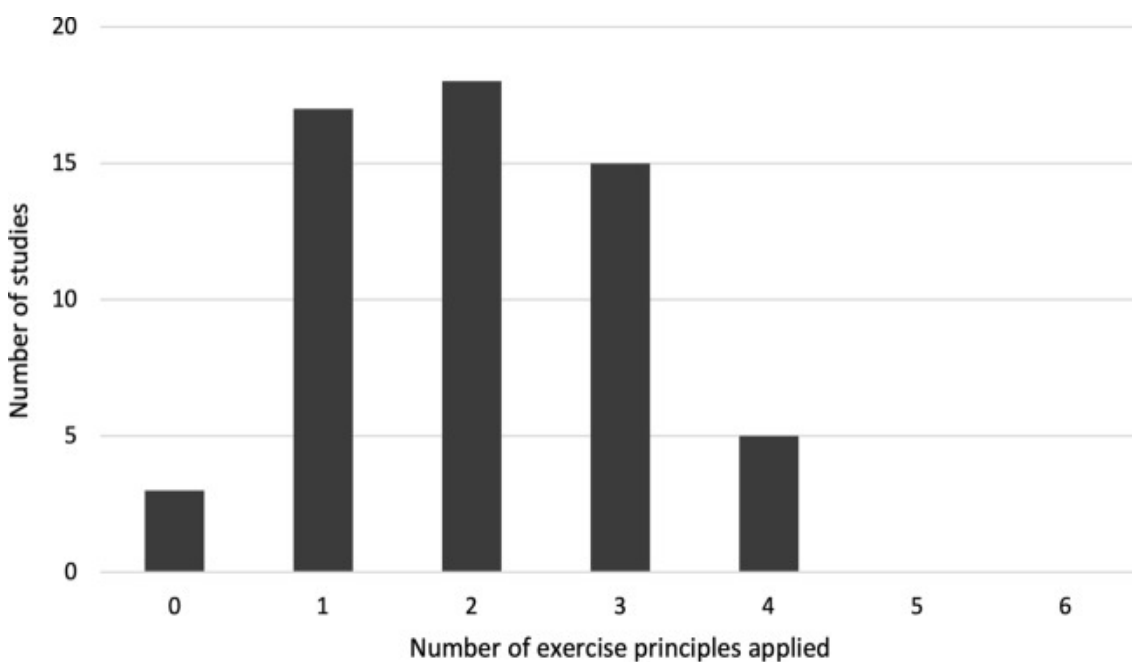


Grafico 2 Numero di principi di allenamento applicati negli studi valutati.

I risultati hanno riportato che:

- Il principio della specificità è stato affrontato in tutte le attività aerobiche, in 15 su 16 allenamenti di forza e 14 su 22 esercizi combinati. L'applicazione non era chiara per il 42,7% degli studi.
- L'applicazione della progressione è stata correttamente riportata su una minima parte delle ricerche, quasi la totalità non ha tenuto conto di questo aspetto nelle loro pubblicazioni.
- Il principio del sovraccarico è stato affrontato in 11 su 20 prove aerobiche, 11 su 16 di forza e 12 su 22 combinate, nelle restanti questo fattore risultava non chiaro o non segnalato.
- Hanno considerato ed utilizzato correttamente il principio dei valori iniziali solo 4 su 20 allenamenti aerobici, 6 di forza e 6 combinati su 16 e 22 rispettivamente.
- Tra tutti gli studi inclusi, il principio di reversibilità non è stato applicato correttamente da nessuno.
- Il principio dei rendimenti decrescenti è stato anch'esso considerato in minima parte, solamente in due ricerche (una riguardante l'allenamento aerobico e una quello combinato) sulla totalità di quelle analizzate.

Per quanto riguarda, invece, la segnalazione delle componenti della prescrizione dell'esercizio secondo i criteri FITT per i bracci di intervento inclusi, sono state correttamente riportate per il 51,7% dei casi.

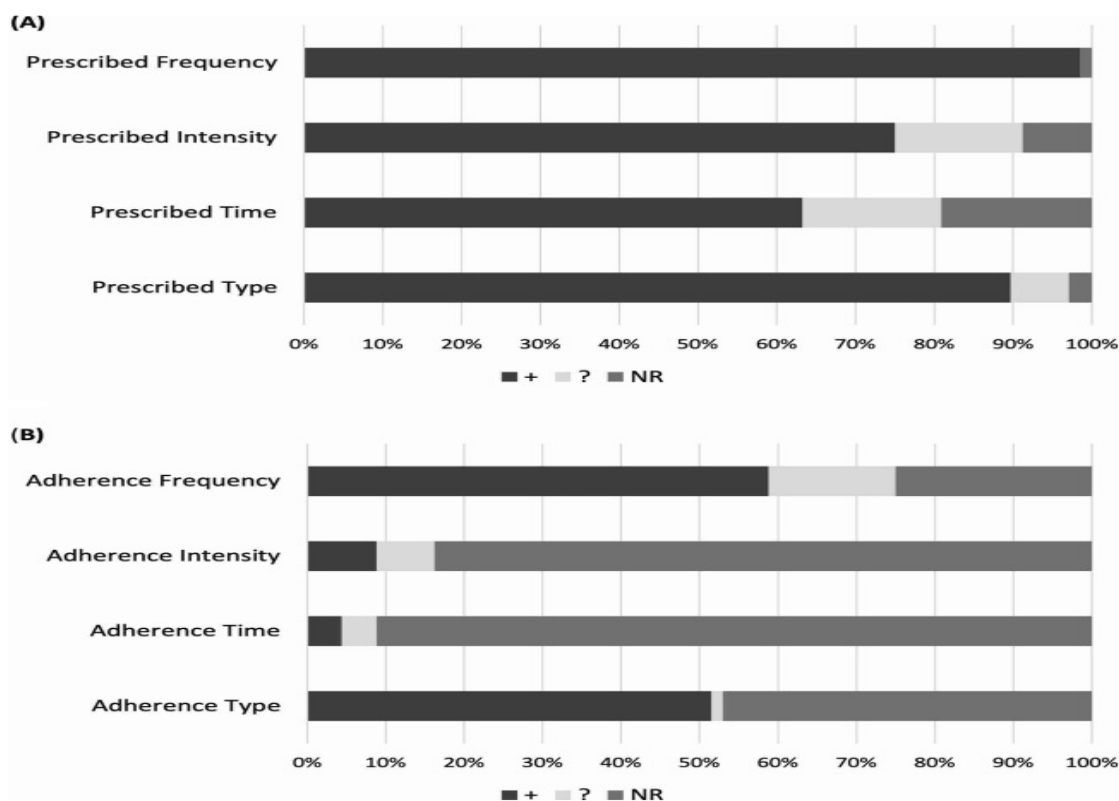


Grafico 3 (A) segnalazione delle componenti nella prescrizione dell'esercizio. (B) Segnalazione dell'adesione all'intervento di esercizio.

(+) percentuale di studi che hanno riportato adeguatamente i vari criteri

(?) percentuale di studi non chiari

(NR) percentuale di studi che non hanno riportato la componente della prescrizione o dell'adesione

I principi dell'allenamento fisico sono componenti fondamentali per lo sviluppo di programmi di esercizio al fine di rispettare gli esiti fisiologici e di performance e usufruire di tutte le possibilità di miglioramento. Su 58 bracci di intervento esaminati, nessuno ha applicato più di quattro principi dell'allenamento, con reversibilità e rendimenti decrescenti tra i meno affrontati.

La specificità è stata considerata nell'84% degli interventi esaminati i quali prescrivevano esercizi aerobici e/o di forza in base ai risultati ricercati e al campione di popolazione scelto. Gli studi non chiari erano quelli che non giustificavano l'uso di una tipologia di allenamento piuttosto che un'altra o che non descrivevano dettagliatamente il contenuto della prescrizione dell'esercizio.

Il principio della progressione, basato sull'adattabilità del corpo umano a stimoli ripetitivi e prolungati nel tempo, necessita di un progressivo aumento del carico o una modificazione dello stimolo per non rimanere in una fase di mantenimento ma avanzare

verso un costante miglioramento. La scelta dei tempi e dei tassi di progressione deve essere scelta con accurata attenzione al fine di garantire un adeguato livello di sicurezza, motivazione ed efficacia. Si è osservato che, tra le tipologie di allenamento, gli interventi che implicano solamente esercizi di forza riportavano questo principio in modo più accurato rispetto a quelli aerobici o combinati. Per garantire una stimolazione adeguata nelle prove aerobiche si consiglia di progredire nell'intensità rispettando le percentuali della forma cardiorespiratoria dei partecipanti, attraverso quindi misurazioni intervallate del consumo massimo di ossigeno, della frequenza cardiaca massima e di lavoro.

Il principio del sovraccarico indica che la dose di esercizio applicato durante l'intervento deve superare il carico a cui il singolo partecipante è abituato in termini di frequenza, durata ed intensità. Nello specifico, le persone con sclerosi multipla sono caratterizzate da un'elevata eterogeneità d'età, di trattamento terapeutico e farmacologico, di comportamento nell'attività e di capacità fisiche, oltre che per il decorso della malattia altamente variabile. Si rende perciò necessaria una prescrizione di esercizio individualizzata che tenga conto di questi aspetti. La raccomandazione è quella di basarsi su test standardizzati e riconosciuti (ad esempio dall'American College of Sport Medicine) al fine di garantire il corretto carico durante l'allenamento, sia per la forza (1RM) che per la forma cardiorespiratoria (frequenza cardiaca massima, consumo massimo di ossigeno, soglia aerobica).

Il principio dei valori iniziali presuppone che i partecipanti, che indicano deficit nei risultati misurati e nella forma fisica al basale, hanno maggiori probabilità di ottenere miglioramenti più marcati e rapidi rispetto a coloro che avevano già un buon livello di partenza. Tra gli studi analizzati, meno di un terzo ha rispettato questo principio, reclutando persone con valori bassi di fitness e non fisicamente attivi ottenendo, per l'appunto, risultati poco veritieri. Sono necessarie, perciò, ulteriori ricerche su base individuale per determinare l'influenza della forma fisica iniziale sulla risposta e per adattare le prescrizioni dell'allenamento in modo da fornire uno stimolo sufficiente a tutti i partecipanti.

I principi di reversibilità e rendimenti decrescenti sono entrambi associati all'obiettivo di fornire effetti a lungo termine e, per questo motivo, richiedono misurazioni multiple. Il livello di forma fisica acquisito, nel momento in cui viene sospeso lo stimolo allenante, andrà progressivamente a perdersi. Se, nel periodo immediatamente successivo ad uno

studio che si presta ad analizzare gli effetti di un determinato programma di allenamento sulle persone, non vengono controllati i comportamenti dei partecipanti (se quindi si mantengono attivi o tornano a svolgere una vita sedentaria), non sarà possibile tracciare con precisione quali potrebbero essere gli effetti a lungo termine dati dall'attività fisica. Secondo il principio dei rendimenti decrescenti ci si aspetta che il grado di miglioramento diminuisca entro un certo periodo di tempo, man mano che i partecipanti diventano più in forma, motivo per cui si rende necessario uno sforzo maggiore per fornire stimoli sufficienti nel tempo, soprattutto negli interventi più lunghi. Solamente in una piccola percentuale di studi analizzati i ricercatori si sono preoccupati di riadattare il volume di allenamento sulla base di una rivalutazione cardiorespiratoria intermedia.

Lo stato attuale della ricerca rende difficile un'analisi a lungo termine sugli effetti dell'esercizio in quanto manca il rispetto di alcuni principi fondamentali, come quello della reversibilità e dei rendimenti decrescenti. Ecco perché un'applicazione migliore ed un resoconto più dettagliato potrebbero incrementare le conoscenze e di conseguenza far avere un maggior bagaglio di informazioni ai medici e ai professionisti che si troveranno poi a lavorare con i malati di sclerosi multipla.

Solo il 3% degli studi analizzati ha riportato in modo adeguato l'aderenza all'esercizio prescritto, mentre nel 51% dei casi sono state riportate tutte e quattro le componenti FITT. In conclusione, per lo sviluppo di programmi riabilitativi su misura per il singolo paziente è necessaria la conoscenza dettagliata dei contenuti e della metodologia degli esercizi prescritti. Alla luce di ciò, informazioni precise sulla quantità e qualità di movimento a cui i pazienti sono stati sottoposti durante le indagini possono fornire una base per gli studi futuri e per la comprensione del professionista di modo che si possa prescrivere una terapia fisica adatta ai soggetti con SM con diversa gravità di malattia, oltre che promuovere in maniera adeguata un comportamento salutare.

Se l'evidenza delle prove da sforzo deve corrispondere a quella degli studi farmacologici, è necessario attenersi allo standard di questi ultimi: le ricerche future dovranno porre maggiore enfasi sull'adeguata progettazione e rendicontazione degli interventi.

La raccomandazione è di concentrarsi innanzitutto su tutti e sei i principi dell'allenamento durante la formulazione del programma allenante, riportando nei manoscritti non solo la prescrizione dell'esercizio, ma anche l'aderenza ai criteri FITT, fondamentali per determinare il vero effetto degli interventi e per replicare i risultati nella pratica clinica.

CAPITOLO 4 – CONCLUSIONI

È consolidato tra la popolazione scientifica quanto la pratica di esercizio fisico e la conduzione di una vita attiva e regolare siano fondamentali per “sentirsi in forma” e “star bene”, e come questo vada concretamente ad agire su un’ampia sfera all’interno della quale rientrano numerosi bisogni primari della persona. Il concetto di salute non implica necessariamente l’“assenza di malattia”, e si tratta di una condizione che va oltre l’oggettiva situazione medica del soggetto ma è formata da più variabili, intersecate tra loro, le quali contribuiscono a determinare lo stato di benessere della persona.

Anche le persone affette da malattie croniche possono, o meglio devono, ricercare esperienze che contribuiscono a farli sentir meglio, non solo dal punto di vista medico e fisiologico, ma anche da quello psicologico e sociale.

I malati di sclerosi multipla, data l’imprevedibilità dei sintomi e delle ricadute frequenti e spesso debilitanti, sono certamente poco motivati ad intraprendere percorsi di riabilitazione fisici oltre che farmacologici e psicologici.

Ecco perché si rende necessario un intervento che sensibilizzi l’intera popolazione, con particolare attenzione alle persone più fragili, bisognose di maggiori incentivi e supporti. Per realizzare questo, dunque, c’è bisogno di creare piani sicuri e con solide basi scientifiche per intervenire adeguatamente, senza rischiare di aggravare la situazione fisica e mentale di questi individui.

Gli studi finora compiuti, che analizzano l’effetto che l’esercizio fisico ha sulla sintomatologia data dalla sclerosi multipla, sono in linea nell’affermare che sia una pratica da approfondire al fine di poterla gestire con coscienza e competenza, sfruttandone tutte le potenzialità intrinseche. La formulazione di procedure precise presuppone però ricerche avanzate che seguano metodiche standardizzate e dettagliatamente descritte, così da poter creare un piano generale e uniforme, semplice ed intuitivo, da condividere con i medici e le figure professionali a stretto contatto con i pazienti.

Dalle ricerche analizzate in questo elaborato di tesi è emerso che l’attività fisica ha un ruolo protettivo e preventivo nell’insorgenza della sclerosi multipla, fungendo quindi efficacemente anche da terapia da somministrare ai pazienti.

Si è dunque arrivati alla conclusione che praticare esercizio fisico sia un comportamento da incoraggiare nelle persone affette da malattie neurodegenerative, con particolare attenzione a coloro che sono in sovrappeso, in quanto l’obesità è una condizione che

incrementa lo stato pro-infiammatorio sistemico e va ad intaccare e ridurre l'intensità dei benefici derivati dal movimento.

L'efficacia di praticare allenamenti strutturati per avere un recupero funzionale in diverse manifestazioni cliniche della malattia è stata riportata da diversi studi i quali, nonostante avessero obiettivi di ricerca finali differenti, sono arrivati alla medesima conclusione, che confermava gli effetti immunomodulatori di questi.

Interrogandosi su quale tipo di stimolazione fosse più adatta ai pazienti con sclerosi multipla al fine di raggiungere il massimo dei benefici ottenibili con l'attività fisica, si è dimostrato che la combinazione di endurance e resistance training risulta vincente rispetto alla pratica di solo una tipologia di allenamento.

È emerso che l'esercizio combinato produce risultati positivi sia per quanto riguarda i test funzionali (Berg Balance Scale, il test Timed Up to go, il test 10m Walking e il test del cammino per 6 minuti), che avevano mostrato miglioramenti dopo il periodo di training rispetto a ciò che era emerso precedentemente, sia per i test psicologici. Gli incrementi prestazionali più evidenti sono stati riscontrati sull'equilibrio e sulla velocità di camminata, aspetti molto importanti per un miglioramento significativo della qualità di vita delle persone, dato confermato anche dal questionario MSQOL-54 compilato dai soggetti testati, e della disabilità, come emerge dai punteggi EDSS. I risultati sono incoraggianti: nel complesso si è notato un importante miglioramento fisico e delle capacità funzionali, tra cui un incremento della resistenza durante la camminata, un aumento di controllo posturale, dell'equilibrio statico e dinamico e della mobilità, aspetti che insieme permettono ai pazienti con SM di sentirsi più forti e sicuri nel compiere azioni in autonomia, di avere maggior fiducia nelle proprie capacità e quindi un più alto senso di autorealizzazione ed autostima.

Concludendo, è possibile affermare che si sta percorrendo la corretta via per il conseguimento dello scopo prefissato, ovvero quello di consolidare la pratica di attività fisica come mezzo terapeutico per ridurre i deficit funzionali causati dalla sclerosi multipla. L'esercizio fisico porta ad un aumento del tessuto muscolare, delle unità motorie e quindi della forza generale, con conseguente aumento di protezione e minor rischio di cadute e di infortuni che potrebbero aggravare lo stato talvolta precario del soggetto. Oltre ciò, si sono ottenuti miglioramenti della capacità polmonare e della funzionalità cardiorespiratoria dopo la somministrazione di esercizi aerobici, fattori che

contribuiscono ad incrementare lo stato di salute e la resistenza, i quali potrebbero avere benefici sulla condizione sintomatologica di fatica, anche se non vi sono ancora dati certi che confermano questo. Il significativo aumento dei livelli di partenza dello stato di fitness sta a significare che l'intervento combinato di esercizio aerobico e di forza con sovraccarico sia probabilmente il più adatto al fine di ottenere il massimo dei vantaggi: l'azione antinfiammatoria e immunomodulante insita nell'attività motoria e il contemporaneo incremento delle capacità psicofisiche rientrano in un quadro più ampio di salute che presuppone una qualità di vita migliore per le persone con sclerosi multipla. La linea generale è quella di formulare un piano strutturato di esercizio fisico così da poter avere sotto controllo le dosi necessarie e gli effetti attesi, tuttavia, potrebbe rivelarsi una pratica efficace anche l'esercizio volontario e non regolamentato come punto di inizio per i soggetti meno motivati, così da eliminare lo stress determinato dal trovarsi a seguire un piano rigido ed intenso fin da subito.

Le prospettive future, perciò, sono indirizzate innanzitutto a regolamentare quello che potrebbe essere un regime terapeutico dato dall'esercizio fisico forzato in termini di frequenza, intensità, durata e tipologia di allenamento, e in secondo luogo a considerare anche l'attività volontaria come un'importante strategia da non sottovalutare ma da incentivare.

La speranza è quella di riuscire a dare all'attività fisica l'adeguata visibilità rispetto ai potenziali riscontrati dalla sua pratica costante in quanto, nonostante le numerose evidenze a dimostrazione del fatto che sia un comportamento salutare, rimane un costrutto sottovalutato da gran parte della società, e purtroppo molto spesso anche dalla comunità scientifica stessa.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

Alfredsson L., & Olsson, T. (2019). Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 9(4), a028944.

<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028944>

Berer, K., Mues, M., Koutrolos, M., Rasbi, Z. A., Boziki, M., Johner, C., Wekerle, H., & Krishnamoorthy, G. (2011). Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature*, 479(7374), 538–541.

<https://doi.org/10.1038/nature10554>

Bernardes, D., & de Oliveira, A. (2018). Regular Exercise Modifies Histopathological Outcomes of Pharmacological Treatment in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Frontiers in neurology*, 9, 950.

<https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00950>

Correale, L., Buzzachera, C. F., Liberali, G., Codrons, E., Mallucci, G., Vandoni, M., Montomoli, C., & Bergamaschi, R. (2021). Effects of Combined Endurance and Resistance Training in Women With Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Study. *Frontiers in neurology*, 12, 698460.

<https://doi.org/10.3389/fneur.2021.698460>

Dalgas, U., Stenager, E. (2012). Exercise and disease progression in multiple sclerosis: can exercise slow down the progression of multiple sclerosis? *Therapeutic advances in neurological disorders*, 5(2), 81–95.

<https://doi.org/10.1177/1756285611430719>

Dalgas, U., Stenager, E., Jakobsen, J., Petersen, T., Hansen, H. J., Knudsen, C., Overgaard, K., & Ingemann-Hansen, T. (2010). Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 16(4), 480–490.

<https://doi.org/10.1177/1352458509360040>

De Riccardis L., Ferramosca A., De Robertis F., Rizzello A., Tagliaferro L., Trianni G., Zara V., Maffia M. (Giugno 2015) Sclerosi Multipla. Le alte alterazioni metaboliche linfocitarie come potenziale strumento di follow-up della patologia. *Scienze. Microbiologia e virologia*, Biologi Italiani.

https://www.researchgate.net/publication/280063628_Sclerosi_Multipla_Le_alterazioni_metaboliche_linfocitarie_come_potenziale_strumento_di_follow-up_della_patologia

Gentile, A., Musella, A., De Vito, F., Rizzo, F. R., Fresegna, D., Bullitta, S., Vanni, V., Guadalupi, L., Stampanoni Bassi, M., Buttari, F., Centonze, D., & Mandolesi, G. (2019). Immunomodulatory Effects of Exercise in Experimental Multiple Sclerosis. *Frontiers in immunology*, 10, 2197.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02197>

Grazioli, E., Tranchita, E., Borriello, G., Cerulli, C., Minganti, C., & Parisi, A. (2019). The Effects of Concurrent Resistance and Aerobic Exercise Training on Functional Status in Patients with Multiple Sclerosis. *Current sports medicine reports*, 18(12), 452–457.

<https://doi.org/10.1249/JSR.0000000000000661>

Handel, A. E., Williamson, A. J., Disanto, G., Handunnetthi, L., Giovannoni, G., & Ramagopalan, S. V. (2010). An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis. *PloSone*, 5(9), e12496.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012496>

Harroud, A., Mitchell, R. E., Richardson, T. G., Morris, J. A., Forgetta, V., Davey Smith, G., Baranzini, S. E., & Richards, J. B. (2021). Childhood obesity and multiple sclerosis: A Mendelian randomization study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 27(14), 2150–2158.

<https://doi.org/10.1177/13524585211001781>

Malkiewicz, M. A., Szarmach, A., Sabisz, A., Cubała, W. J., Szurowska, E., & Winklewski, P. J. (2019). Blood-brain barrier permeability and physical exercise. *Journal of neuroinflammation*, 16(1), 15.

<https://doi.org/10.1186/s12974-019-1403-x>

Marrodan, M., Farez, M. F., Balbuena Aguirre, M. E., & Correale, J. (2021). Obesity and the risk of Multiple Sclerosis. The role of Leptin. *Annals of clinical and translational neurology*, 8(2), 406–424.

<https://doi.org/10.1002/acn3.51291>

Matarese, G., Carrieri, P. B., Montella, S., De Rosa, V., & La Cava, A. (2010). Leptin as a metabolic link to multiple sclerosis. *Nature reviews. Neurology*, 6(8), 455–461.

<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.89>

Metz, I., Weigand, S. D., Popescu, B. F., Frischer, J. M., Parisi, J. E., Guo, Y., Lassmann, H., Brück, W., & Lucchinetti, C. F. (2014). Pathologic heterogeneity persists in early active multiple sclerosis lesions. *Annals of neurology*, 75(5), 728–738.

<https://doi.org/10.1002/ana.24163>

Miltenburger, C., & Kobelt, G. (2002). Quality of life and cost of multiple sclerosis. *Clinical neurology and neurosurgery*, 104(3), 272–275.

[https://doi.org/10.1016/s0303-8467\(02\)00051-3](https://doi.org/10.1016/s0303-8467(02)00051-3)

Mokhtarzade, M., Motl, R., Negaresh, R., Zimmer, P., Khodadoost, M., Baker, J. S., Patel, D., Majdinasab, N., & Ranjbar, R. (2018). Exercise-induced changes in neurotrophic factors and markers of blood-brain barrier permeability are moderated by weight status in multiple sclerosis. *Neuropeptides*, 70, 93–100.

<https://doi.org/10.1016/j.npep.2018.05.010>

Motl, R. W., & Gosney, J. L. (2008). Effect of exercise training on quality of life in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 14(1), 129–135.

<https://doi.org/10.1177/1352458507080464>

Olsson T., Barcellos L. F. and Alfredsson L. (2017). Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, vol 13. www.nature.com/nrneuro

Organizzazione Mondiale della Sanità. Governance Documenti di base. Organizzazione mondiale della sanità, 2019. <https://www.who.int/>

Sandroff, B. M., Dlugonski, D., Weikert, M., Suh, Y., Balantrapu, S., & Motl, R. W. (2012). Physical activity and multiple sclerosis: new insights regarding inactivity. *Acta neurologica Scandinavica*, 126(4), 256–262. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2011.01634.x>

Schlagheck, M. L., Joisten, N., Walzik, D., Wolf, F., Neil-Sztramko, S. E., Bansi, J., Rademacher, A., & Zimmer, P. (2021). Systematic Review of Exercise Studies in Persons with Multiple Sclerosis: Exploring the Quality of Interventions According to the Principles of Exercise Training. *Neurology and therapy*, 10(2), 585–607. <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00274-z>

Sundqvist, E., Sundström, P., Lindén, M., Hedström, A. K., Aloisi, F., Hillert, J., Kockum, I., Alfredsson, L., & Olsson, T. (2012). Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: interaction with HLA. *Genes and immunity*, 13(1), 14–20. <https://doi.org/10.1038/gene.2011.42>

Xiao, R., Bergin, S. M., Huang, W., Mansour, A. G., Liu, X., Judd, R. T., Widstrom, K. J., Queen, N. J., Wilkins, R. K., Siu, J. J., Ali, S., Caligiuri, M. A., & Cao, L. (2019). Enriched environment regulates thymocyte development and alleviates experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *Brain, behavior, and immunity*, 75, 137–148. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.09.028>

Yousefian, M., Nemati, R., Daryabor, G., Gholijani, N., Nikseresht, A., Borhani-Haghighi, A., & Kamali-Sarvestani, E. (2018). Gender-Specific Association of Leptin

and Adiponectin Genes With Multiple Sclerosis. *The American journal of the medical sciences*, 356(2), 159–167.

<https://doi.org/10.1016/j.amjms.2018.03.008>

RINGRAZIAMENTI:

Desidero ringraziare innanzitutto il mio relatore, il professore Fabio Castellucci, per avermi sostenuta e guidata con i suoi preziosi consigli nella fase più importante del mio percorso accademico.

Ringrazio la mia famiglia: mia mamma, mio papà e mia sorella Maddalena per essermi stati vicini, per avermi supportata e sopportata in qualsiasi momento, li ringrazio per tutto quello che hanno fatto e che continuano a fare per me.

Ringrazio il mio ragazzo, Enrico, per avermi accompagnata con pazienza in questi mesi, per aver sempre creduto in me e per avermi dato la forza di affrontare i giorni per me più duri, sono felice lui sia al mio fianco sempre.

Ringrazio la mia amica Elena perché nonostante gli impegni ha sempre un pensiero per me e mi è vicina in ogni momento,

grazie anche ad Alessia, Ilaria, Giada ed Eleonora per essere state sempre pronte ad incoraggiarmi e a gioire assieme a me per ogni mio traguardo.

A tutte le persone non menzionate ma che da anni fanno parte della mia vita, che mi appoggiano e mi sostengono,

GRAZIE.