



Università di Genova

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN
MEDICINA E CHIRURGIA
ANNO ACCADEMICO 2019 – 2020

TESI DI LAUREA

*“Cervelli in Movimento: l’effetto dell’attività fisica aerobica
sulle funzioni cognitive e sulla memoria di lavoro”*

Relatori

Prof. Marco Bove, Prof. Cristiano Novelli

Correlatore

Dott. Patrizio Flavio Fortunato Canepa

Candidato

Federico Traverso

Sessione: Luglio 2020

Sommario

Introduzione	3
– I Benefici dell’Attività Fisica –	3
Diabete mellito.....	4
Obesità.....	6
Cancro	8
Patologie Cardiovascolari.....	13
Funzioni cognitive	19
VO2Max	24
Obiettivi	27
Studio pilota	27
Progetto “Cervelli in Movimento”	27
Materiali e metodi.....	28
Studio pilota	28
Partecipanti.....	28
Protocollo sperimentale	28
Misure di outcome.....	28
Analisi statistica	29
Progetto “Cervelli in Movimento”	30
Partecipanti.....	30
Protocollo sperimentale	31
Misure di outcome.....	32
Analisi statistica	32
Risultati	33
- Studio pilota	33
- Progetto “Cervelli in Movimento”	36
Discussione.....	42
- Studio pilota	42
- Progetto “Cervelli in Movimento”	43
Conclusioni.....	45
BIBLIOGRAFIA	46

Introduzione

– I Benefici dell’Attività Fisica –

L’attività fisica si definisce come ogni movimento eseguito attraverso l’utilizzo della muscolatura scheletrica e richieda un quantitativo di energia maggiore rispetto al riposo. L’attività fisica aerobica, come ad esempio correre, aumenta l’utilizzo dell’ossigeno e aumenta le funzioni cardiovascolari, mentre invece l’attività fisica di tipo anaerobico, come gli allenamenti contro resistenza, con utilizzo di pesi, aumentano la forza e la massa muscolare. L’attività fisica ha un effetto su diversi sistemi o apparati corporei: il sistema endocrino, il sistema immunitario e i processi metabolici, i quali possono influenzare il rischio di sviluppo di diversi tumori. (Chan, D. S., et al 2019) Essere fisicamente attivi aiuta anche a mantenere un peso corporeo sano e a prevenire lo sviluppo di obesità e dislipidemie.

L’attività fisica può essere classificata in 2 categorie: attività fisica ricreativa e attività fisica occupazionale (Trost, S. G. 2004). L’attività fisica ricreativa comprende gli esercizi, gli sport e le altre forme di allenamento. Può essere aerobica come la corsa, il ciclismo o il nuoto o anaerobica come il sollevamento pesi. Per attività fisica occupazionale si intende invece ogni genere di attività fisica che viene svolta in ambiente di lavoro. L’attività fisica può anche essere classificata sulla base dell’intensità: lieve, moderata o intensa. La combinazione tra la frequenza, intensità e durata delle differenti tipologie di attività fisica determinano il carico totale di attività fisica (Bompa T.). Un’ora di attività fisica a bassa intensità provoca il dispendio della stessa quantità di energia di 30 minuti di attività moderata e 20 di attività intensa (Piercy, K. L, et al 2018). La quantità totale di energia che utilizza ogni singola persona durante una particolare attività è determinata dalla combinazione della durata dell’attività stessa, dell’intensità e dalla quantità di massa magra del soggetto. Il MET o equivalente metabolico descrive l’intensità come il consumo di ossigeno rispetto al metabolismo basale (Sedentary, B. R. N. (2012). I dispendi energetici di ogni persona variano sulla base del metabolismo basale, dell’età, del sesso, delle capacità e dei livelli di fitness (World Health Organization; 2011). L’importanza dell’attività fisica in termini di beneficio per la salute è stata identificata circa 70 anni fa (Morris, J. N, et al). Nel 1950 è stato fatto un confronto tra i cittadini inglesi che svolgevano lavori sedentari come gli autisti di bus e i telegrafisti, e coloro che invece svolgevano attività lavorative più fisicamente attive come il postino. Questo confronto ha reso noto che all’interno della categoria dei lavoratori più fisicamente attivi le taglie delle uniformi erano più piccole rispetto alle taglie delle uniformi dei lavoratori unfit, caratteristico di una minore incidenza di obesità. Ma soprattutto è stato scoperto che i lavoratori attivi sviluppavano più raramente rispetto

ai meno attivi, patologie cardiache e coronariche. Questa ricerca ha fatto da spartiacque nel mondo scientifico ad ulteriori investigazioni riguardo l'importanza dell'attività fisica nella prevenzione delle patologie correlate alla sedentarietà. L'esercizio fisico inoltre è un elemento cardine della crescita e dello sviluppo del bambino, processo che continua attraverso il periodo scolastico, l'adolescenza, fino all'età adulta (Timmons, B. W et al 2007). Oltre a questo, permette di sviluppare nell'età infantile una maggiore capacità di concentrazione, capacità di confronto e di leadership (Okely, A. D. et al). Essere fisicamente attivi può apportare sostanziali benefici direttamente correlati alla quantità di esercizio che si esegue; maggiore è la quantità di esercizio a cui ci si sottopone e maggiori saranno i benefici che otteniamo. L'attività fisica gioca un ruolo importante anche in termini di promozione della salute mentale, previene lo sviluppo di patologie mentali o migliora la qualità di vita di coloro che ne soffrono (Physical Activity Guidelines Advisory Committee. (2008). È in grado di ridurre il rischio di sviluppo di demenza, depressione, Alzheimer. È stato dimostrato, inoltre, che mantenersi fisicamente attivi incrementa il benessere psicologico, attraverso un miglioramento della autostima, del tono dell'umore, della qualità del sonno e attraverso la riduzione dei livelli di ansia e stanchezza (Physical Activity Guidelines Advisory Committee. (2008).

In medicina diversi studi hanno appurato che l'attività fisica ha benefici di vasta portata sia sulla salute sia sulle malattie inclusa una riduzione della mortalità.

Diabete mellito

Il diabete mellito e le sue complicanze costituiscono uno dei maggiori problemi nella società moderna. Il diabete di tipo 2 (non-insulino-dipendente) è associato ad una frequenza maggiore di insorgenza di fattori di rischio e conseguenti patologie cardiovascolari, che aumentano la mortalità (WINGARD, D. L. 1983). In uno studio prospettico dell'University of Lund a Malmo (Eriksson, K. F., & Lindgärde, F. 1991), relativo a un precedente programma di screening eseguito su 6956 soggetti, 41 soggetti con diabete di tipo 2 di recente insorgenza e 181 soggetti con alterata tolleranza al glucosio sono stati selezionati per testare l'attuabilità di interventi a lungo termine concentrati sul cambio dello stile di vita. È stato attivato un protocollo quinquennale, incluso uno studio pilota iniziale della durata di 6 mesi, che proponevano modificazioni della dieta e/o incremento dell'attività fisica con check-ups annuali, questi sono stati completati dal 90% dei soggetti. Il peso corporeo dei partecipanti si è ridotto del 2.3 – 3.7%, mentre nei soggetti con alterata tolleranza al glucosio che non si sono sottoposti al programma e nel gruppo di controllo composto da soggetti normali si è registrato un incremento del peso corporeo compreso tra 0.5 -1.7% ($p < 0.0001$). Il consumo massimo di ossigeno ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$) è incrementato del 10-14% contro una riduzione del 5-9% rispettivamente ($p < 0.0001$). La

tolleranza al glucosio si è normalizzata in più del 50% dei soggetti con alterata tolleranza al glucosio, si è registrata una incidenza accumulata di diabete del 10.6% e più del 50% dei pazienti diabetici sono andati in remissione dopo un follow up di 6 mesi. La pressione sanguigna, i lipidi nel sangue e l'iperinsulinemia si sono ridotti e la risposta precoce dell'insulina al carico di glucosio si è preservata. I miglioramenti nella tolleranza al glucosio sono stati correlati alla riduzione del peso corporeo ($r = 0.19$, $p < 0.02$) e ad una aumentata fitness ($r = 0.22$, $p < 0.02$). Il trattamento si è dimostrato sicuro e la mortalità bassa. Il gruppo di Malmo ha concluso che gli interventi a lungo termine sottoforma di modifica della dieta e introduzione di esercizio fisico sono attuabili anche su larga scala, e che un sostanziale miglioramento metabolico, contribuisce a prevenire o postporre le manifestazioni del diabete.

Il "Finnish Diabets Prevention Study" (DPS) (Lindström, J. et al, 2003) è stato uno dei primi studi randomizzati che ha mostrato che il diabete di tipo 2 è prevenibile con un cambiamento dello stile di vita. Il DPS è stato uno studio multicentrico al quale hanno partecipato i centri di Helsinki, Kuopio, Turku, Tampere e Oulu. Ogni centro ha impiegato un medico, una infermiera, un nutrizionista, un istruttore di attività fisica e un fisioterapista. I soggetti sono stati arruolati principalmente attraverso screening di gruppi ad alto rischio come parenti di primo grado di pazienti con diabete di tipo 2 che hanno risposto volontariamente alle richieste o erano stati identificati in precedenti indagini epidemiologiche. I criteri di inclusione erano; età compresa tra i 40 e i 64 anni, BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$, il valore medio tra due risultati di test OGTT, compresi nel range di alterata tolleranza al glucosio basati sui criteri della WHO. I principali obiettivi degli interventi sullo stile di vita si erano basati sulle evidenze disponibili sui fattori di rischio correlati al diabete. I partecipanti hanno avuto diversi colloqui con il nutrizionista, insieme hanno seguito 7 sessioni nel primo anno e successivamente ogni 3 mesi. Nel primo anno le sessioni avevano un programma definito e vertevano su: fattori di rischio correlati al diabete, grassi saturi, fibre, attività fisica e risoluzione di problemi. Tuttavia, i colloqui erano individualizzati, concentrandosi sui problemi specifici di ogni soggetto. In associazione sono state istituite attività alternative come sessioni di gruppo volontarie, lezioni di cucina a basso consumo di cibi grassi e visite a supermercati locali.

L'obiettivo era quello di dotare i soggetti delle necessarie conoscenze e competenze per ottenere dei cambiamenti permanenti del loro stile di vita. L'introito di calorie veniva calcolato per ogni soggetto e a questi venivano forniti riassunti sui risultati che stavano ottenendo. Il peso veniva misurato ad ogni visita e veniva consigliato ad ogni soggetto di eseguire anche delle misurazioni domiciliari. I soggetti sono stati incentivati ad aumentare la quantità di attività fisica alla quale si sottoponevano, le attività di resistenza venivano consigliate per aumentare la capacità aerobica e la fitness cardiorespiratoria. Venivano inoltre offerti gratuitamente circuiti di allenamento supervisionati, nei

quali i soggetti venivano sottoposti ad attività fisiche di intensità moderata in modo da aumentare la funzionalità delle grosse catene muscolari di tutto il corpo. Tutti i soggetti coinvolti nello studio venivano sottoposti ad un Test orale di tolleranza al glucosio (OGTT) ad una anamnesi e ad una visita medica con misurazione di altezza, peso e circonferenza addominale. Il glucosio plasmatico, sierico o capillare veniva misurato localmente seguendo le linee guida e corretto tramite una equazione di regressione lineare. La diagnosi di diabete doveva essere confermata attraverso una seconda OGTT. Il colesterolo totale nel sangue, le HDL e i trigliceridi venivano determinate utilizzando il metodo del saggio enzimatico.

In questo studio sono stati osservati diversi miglioramenti nei parametri clinici e metabolici del gruppo di intervento comparati con il gruppo di controllo al primo e al terzo anno di esame. La riduzione media del peso corporeo è stata di 4.5 kg nel gruppo di intervento e 1 kg nel gruppo di controllo al primo anno. Alcuni casi di aumento ponderale sono stati registrati nei successivi due anni. Più importanti miglioramenti sono stati registrati alla fine del primo anno nel Fasting plasma glucose (-0,2 vs. 0.0 mmol/L), 2-h plasma glucose (-0,9 vs. -0,3 mmol/L) HbA_{1c} (-0,1 vs. 0,1%), colesterolo totale sierico (-0,4 vs. -0,1), trigliceridi sierici (-0,2 vs. -0,0 mmol/L) nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo. Nei primi tre anni di studio, 22 soggetti (9%) nel gruppo di intervento e 51 soggetti (20%) nel gruppo di controllo hanno sviluppato il diabete ($p = 0,0001$). Sulla base di questo studio può essere pertanto supposto che un piccolo bilancio energetico negativo prolungato per un lungo periodo di tempo potrebbe essere più vantaggioso rispetto alla stessa perdita di peso ottenuta con una dieta rigida a breve termine. Perciò, sul lungo periodo con l'obiettivo di ottenere un controllo del peso corporeo, un intervento sullo stile di vita potrebbe essere una soluzione più costo-efficiente rispetto a una dieta ipocalorica per trattare il sovrappeso negli individui ad alto rischio per l'insorgenza del diabete. La principale scoperta di questo studio è che l'intervento non farmacologico sullo stile di vita sulle persone ad alto rischio per il diabete previene o almeno pospone l'insorgenza del diabete di tipo 2. La differenza che si è osservata tra il gruppo di intervento e l'usuale gruppo di controllo indica che l'intervento per essere efficace necessita di essere individualizzato, continuo e sottoposto da personale specializzato. L'intervento sullo stile di vita utilizzato nel programma del DPS è funzionante e può essere implementato nel sistema sanitario primario.

Obesità

Utilizzando i dati provenienti dal "Health and Retirement study" (HRS) (He, X. Z., & Baker, D. W. 2004) i ricercatori della Northwestern University di Chicago hanno esaminato la relazione tra BMI, attività fisica e il rischio di declino sulla base di autovalutazioni riguardanti lo stato di salute e di funzionalità fisica, raccolte in 4 anni di studio, tra cittadini americani di età compresa tra i 51 e i 61

anni. L'HRS ha condotto colloqui domiciliari a 7702 famiglie, arruolando 9824 partecipanti. Durante questi colloqui sono stati raccolti i BMI dei soggetti (rapportando il peso in chilogrammi e il quadrato dell'altezza in metri). Successivamente i BMI sono stati categorizzati secondo le raccomandazioni della WHO in; sottopeso ($<18,5 \text{ kg/m}^2$) normopeso ($18.5 - 24.9 \text{ kg/m}^2$), sovrappeso ($25.0 - 29.9 \text{ kg/m}^2$), obesi ($30.0 - 39.9 \text{ kg/m}^2$) e grandi obesi ($>40 \text{ kg/m}^2$). Durante l'intervista l'attività fisica eseguita nel tempo libero veniva stimata attraverso due domande: "quanto spesso fai una leggera attività fisica come; camminare, ballare, fare giardinaggio, giocare a golf o a bowling?" e "quanto spesso fai sport o esercizi intensivi come; sport aerobici, corsa, nuoto, ciclismo?" In associazione è stato chiesto quanto spesso i soggetti si dedicassero alle pulizie casalinghe più faticose. Le opzioni erano: 3 o più volte la settimana, 1 o 2 volte la settimana, 1 o 3 volte al mese, meno di una volta al mese, mai. L'attività fisica correlata al lavoro veniva valutata sulla base della risposta alla domanda "il tuo lavoro richiede molto sforzo fisico come sollevare dei carichi pesanti o inginocchiarsi o accovacciarsi?". Le risposte disponibili erano: ogni volta o quasi, la maggior parte del tempo, qualche volta, quasi mai o mai. L'età, il sesso, le condizioni socioeconomiche, la condizione di salute, le pregresse difficoltà di movimento e lo stato assicurativo sono state incluse a priori come covarianti in ogni modello. Per quanto riguarda lo stato di salute generale percepito, sono state creati cinque livelli; scarso, discreto, buono, molto buono e infine eccellente e venne chiesto ad ogni paziente di inquadrarsi in una di queste categorie. Per la valutazione delle difficoltà sul piano motorio è stato chiesto ai pazienti di descrivere quanto dichiaravano faticoso camminare per un isolato e salire una rampa di scale senza fermarsi. Le risposte potevano variare tra: per nulla faticoso, leggermente faticoso, molto faticoso e non riesco a concluderlo. Secondo i risultati di questo studio i soggetti sovrappeso o obesi erano più facilmente di razza ispanica o afroamericana e di bassa scolarità. Questi inoltre avevano più frequentemente una vita sedentaria o comunque eseguivano raramente attività fisica di bassa intensità, esercizi ad alta intensità o faccende domestiche.

Si è registrato un aumento progressivo del rischio di declino dello stato di salute generale e dello sviluppo di nuove difficoltà sul piano fisico nelle categorie dei soggetti sovrappeso, obesi e grandi obesi rispetto alla categoria dei soggetti normali. I soggetti obesi e sovrappeso più facilmente rispetto ai soggetti normopeso sviluppavano un declino dello stato di salute generale (12.4%, 10.4% e 7.5% rispettivamente; $p < 0.001$), tendendo a sviluppare nuove difficoltà di movimento. Tutti i livelli di attività fisica non correlata al lavoro erano associati con un minore rischio di declino generale dello stato di salute se comparati con i soggetti sedentari. I tassi di declino delle condizioni generali di salute si riducevano dal 20,8% di coloro che sostenevano di non aver mai svolto attività fisica di bassa intensità, all'8.4% di coloro che sostenevano di svolgere esercizio fisico di bassa intensità 3 o più volte alla settimana. Inoltre, gli effetti dell'esercizio fisico a bassa intensità erano paragonabili tra le

3 categorie prese in esame. I risultati sono stati simili anche per quanto riguarda gli esercizi ad alta intensità. I tassi di declino dello stato di salute generale sono diminuiti dal 15% al 6,7% relativamente alle stesse categorie sopra citate. Sorprendentemente i benefici dell'esercizio ad alta intensità erano simili nonostante la differenza tra frequenze di esecuzione, mostrando un rischio relativo simile in coloro che svolgevano attività meno di una volta al mese e in coloro che lo svolgevano 3 o più volte la settimana. I risultati ottenuti sulla relazione tra esercizio fisico e stato di salute generale sono estremamente ottimistici. Anche l'esercizio fisico a bassa intensità è associato a un minore rischio di declino dello stato di salute generale riferito dai soggetti e minore rischio di sviluppo di difficoltà motorie. Inoltre, i benefici dell'attività fisica si sono visti a prescindere dal peso di partenza dei pazienti, anche se l'esercizio non porta una riduzione evidente del peso corporeo può comunque contribuire a migliorare le conseguenze dell'obesità e sovrappeso. L'attività fisica correlata al lavoro non è risultata essere protettiva nei confronti del rischio di declino dello stato di salute e dello sviluppo di nuove problematiche sul piano motorio. Questo è possibile per diverse ragioni; la maggior parte dei partecipanti hanno dichiarato che il loro lavoro necessita di molto sforzo fisico che concerne soprattutto il sollevamento di carichi, l'inginocchiamento. Queste attività correlate al lavoro possono essere meno aerobiche rispetto a quelle che vengono eseguite nel tempo libero. In aggiunta, molte di queste possono essere nocive e possono portare a infortuni all'apparato muscoloscheletrico, soprattutto al rachide. Questo può contrastare qualsiasi beneficio aerobico che ne deriva. In conclusione, stimolare la popolazione ad eseguire regolare attività fisica e mantenere un normale peso corporeo può migliorare lo stato di salute generale e la funzionalità fisica, inoltre può motivare molti pazienti, che sono relativamente insensibili, riguardo la riduzione del rischio vascolare e della morte correlato. In ogni caso l'attività fisica così definita come una attività regolare lenta o moderata ha ridotto il rischio di un declino della condizione di salute indipendentemente dalla abilità a raggiungere il peso corporeo ideale. Perciò, mentre raggiungere il peso corporeo ideale rimane l'obiettivo di molte terapie basate sull'attività fisica, sembra che fare attività fisica, anche senza una significativa riduzione del peso possa apportare comunque benefici.

Cancro

Il 3% dei casi di cancro possono essere attribuiti all'inattività fisica (Islami, F. et al 2018). Ci sono evidenze scientifiche che testimoniano come l'attività fisica riduca il rischio di carcinoma del colon, dell'endometrio e della mammella in epoca postmenopausale, altre si estendono anche al carcinoma esofageo ed epatico (Moore, M. A). I benefici dell'attività fisica si registrano anche tra coloro che sono sovrappeso, obesi e fumatori (Moore, S. C. et al, 2016). In aggiunta i sopravvissuti alla malattia neoplastica che sono fisicamente attivi hanno meno probabilità di sviluppare effetti collaterali o di

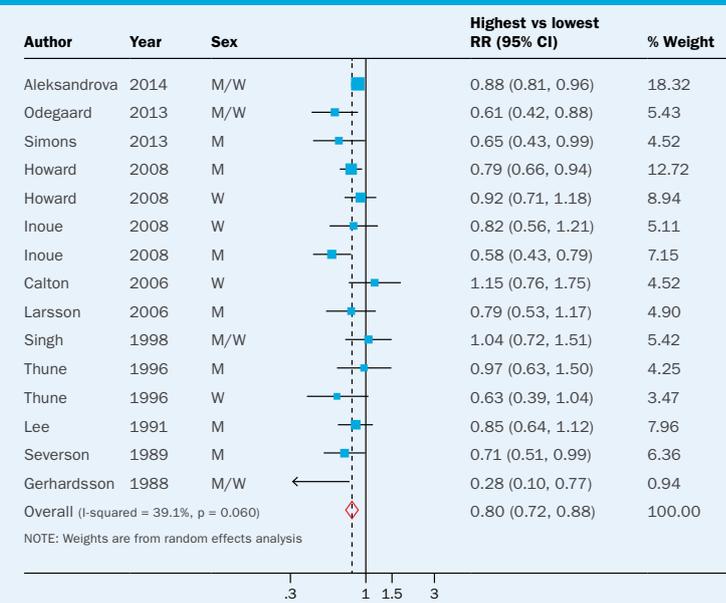
morire a causa del cancro rispetto a quelli che mantengono una vita sedentaria (Cormie P, et al 2017). Mantenersi attivi previene l'aumento di peso e l'obesità e aiuta a ridurre il rischio di insorgenza delle neoplasie correlate all'obesità. In generale anche un esercizio fisico saltuario sembra che riduca la mortalità cancro correlata, mentre spendere il tempo libero stando seduti o a riposo sembra che la aumenti (Kushi LH, et al 2017). L'American Cancer Society raccomanda agli adulti di limitare lo stile di vita sedentario e di sottoporsi almeno a 150 minuti di esercizio fisico di moderata intensità o 75 minuti di attività fisica ad alta intensità alla settimana. I bambini e gli adolescenti dovrebbero essere incoraggiati a eseguire esercizio fisico per almeno 60 minuti al giorno (Birks, S., et al 2012).

Nel Third Expert Report del Continuous Update Project (CUP), ovvero la più grande sorgente di ricerca scientifica sulla prevenzione del cancro e sopravvivenza attraverso dieta, nutrizione e attività fisica, vengono analizzati gli studi scientifici su come l'attività fisica influisca sul rischio di sviluppo della malattia oncologica. La ricerca scientifica globale su questi tre temi associati al rischio di cancro è stata raccolta e analizzata e poi valutata da un gruppo di specialisti internazionali per giungere a delle conclusioni su quali fattori aumentino o diminuiscano il rischio di sviluppare la malattia. Il Third Expert Report presenta in dettaglio le scoperte scientifiche che vengono considerate dal gruppo di ricerca sufficientemente attendibili per produrre delle raccomandazioni sulla prevenzione del cancro. Si è affermata una forte evidenza secondo la quale essere fisicamente attivi diminuisca il rischio di cancro a colon, mammella (in post-menopausa) e all'endometrio e che impegnandosi ad eseguire attività fisica ad alta intensità riduca il rischio di cancro alla mammella in epoca sia pre- che post-menopausale. In aggiunta esistono delle evidenze sulle abitudini sedentarie che sono limitate ma comunque suggestive di un incrementato rischio di carcinoma endometriale. Le raccomandazioni sulla prevenzione del cancro includono: mantenere un peso corporeo sano, essere fisicamente attivi e nutrirsi seguendo una dieta bilanciata. È importante mantenersi attivi ogni giorno e ridurre la quantità di tempo che si passa seduti.

Il 95% dei carcinomi del colon-retto appartengono alla categoria istologica degli adenocarcinomi. Altre tipologie di carcinomi coloretali includono il carcinoma squamoso e il carcinoma adenosquamoso. Gli agenti cancerogeni a questo livello possono interagire direttamente con le cellule che si trovano sulla superficie luminale degli organi. L'attività fisica riduce il grasso corporeo e inoltre ha un effetto benefico sul rischio di carcinoma coloretale, probabilmente attraverso una riduzione della resistenza all'insulina e infiammazione, entrambe le quali sono state associate allo sviluppo del carcinoma coloretale (Murphy, N., Cross, 2016). Altri meccanismi attraverso i quali l'attività fisica può ridurre i rischi di carcinoma coloretale includono la stimolazione della digestione e la riduzione del tempo di transito attraverso l'intestino (Song BK, et al 2012). Due metanalisi sono

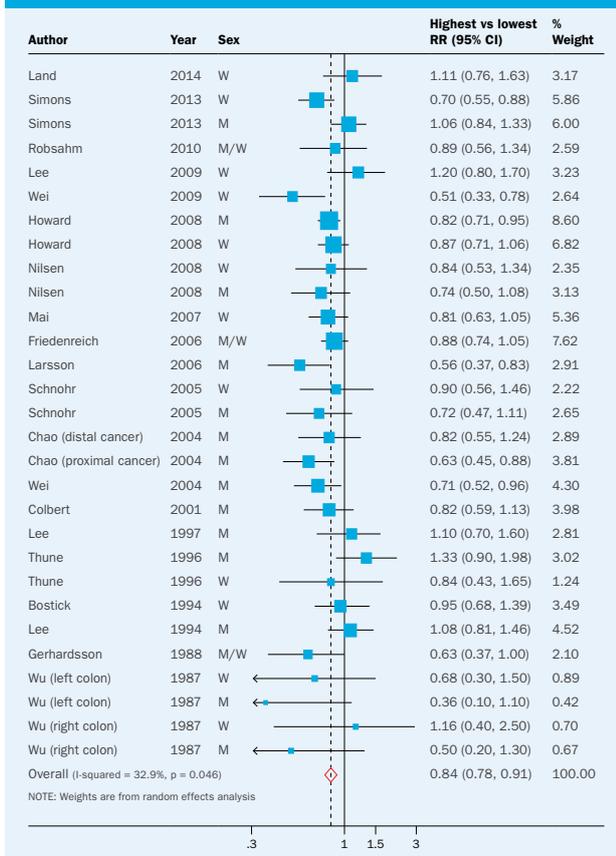
state prodotte dal CUP (Fig. 5.1; Fig. 5.2). Nella prima metanalisi sono stati inclusi 13 studi, questa mostra una riduzione statistica significativa del rischio di insorgenza del carcinoma del colon per il più alto livello di attività fisica generale comparata con il più basso (RR 0.80 [95% CI 0.72–0.88]; n = 8,396 casi). Tutti gli studi inclusi nella metanalisi sono stati adattati per età e sesso dei soggetti partecipanti o sono state condotte analisi separate per uomini e donne, la maggior parte sono stati adattati per la BMI e molti adattati per il fumo di tabacco, la dieta, l'alcol e l'anamnesi familiare per carcinoma coloretale.

Figure 5.1: CUP highest versus lowest meta-analysis¹ for total physical activity and the risk of colon cancer



La seconda metanalisi include 21 studi che mostrano una riduzione statisticamente significativa del rischio di insorgenza del carcinoma del colon-retto per il più elevato livello di attività fisica ricreativa comparata con il più basso. (RR 0.84 [95% CI 0.78-0.91] n = 10.258 casi). Tutti gli studi inclusi nella metanalisi sono adattati per età e sesso dei partecipanti o sono state condotte metanalisi separate per uomini e donne, molti sono stati adattati per BMI, fumo di tabacco e alcol.

Figure 5.2: CUP highest versus lowest meta-analysis⁴ for recreational physical activity and the risk of colon cancer



I carcinomi della mammella sono principalmente tumori epiteliali che insorgono dalle cellule epiteliali che rivestono i dotti mammari. Il 15% sono carcinomi lobulari e i restanti sono carcinomi duttali. Inoltre, i carcinomi della mammella possono insorgere anche nell'uomo ma in una percentuale vicina all'1% e per questo motivo sono definite neoplasie rare. I tumori della mammella sono classificati sulla base del tipo di recettori che esprimono; in che misura le cellule tumorali hanno recettori per gli ormoni sessuale estrogeni e progesterone e epidermal growth factor (hEGF), che possono determinare la crescita delle cellule tumorali della mammella. Le cellule tumorali della mammella che esprimono recettori per gli estrogeni si definiscono ER+, quelle che esprimono recettori per il progesterone sono PR+, mentre quelle che contengono i recettori per hEGF sono HER2. Le neoplasie positive per i recettori ormonali rappresentano la maggior parte dei tumori della mammella ed hanno una prognosi relativamente migliore rispetto a quelli negativi, i quali sono più difficili da trattare. In relazione al carcinoma della mammella, i benefici dell'attività fisica sono legati principalmente ad una riduzione del grasso corporeo che a sua volta porta una diminuzione dei livelli di estrogeni circolanti e una riduzione dell'infiammazione e della resistenza all'insulina (Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, *et al*, 2009). Tutti questi fattori sono stati collegati allo sviluppo del carcinoma della mammella post menopausale. L'esercizio fisico può inoltre influire sui fattori di rischio del

tumore attraverso il suo effetto sull' Insulin-like growth factor (IGF-I), perché elevati livelli di IGF-I circolante sono associati ad un aumentato rischio di cancro. L'attività fisica è stato approvato che abbia degli effetti immunomodulatori, aumentando la risposta immunitaria e promuovendo la sorveglianza tumorale.

L'esercizio aerobico diminuisce lo stress ossidativo e favorisce i processi di riparazione del DNA nell'uomo, eventi che agiscono sulla soppressione della cancerogenesi. I soggetti che fanno esercizio fisico tendenzialmente sono sottoposti a maggiore esposizione solare e conseguentemente più elevati livelli di Vitamina D che può modificare la proliferazione cellulare.

A prescindere dall'astensione dal fumo, mantenere un peso salutare e limitare l'uso di alcolici rappresentano le principali strategie per ridurre il rischio di cancro. È stato stimato che il 18% dei casi di cancro e il 16% delle morti per cancro siano attribuibili all'effetto combinato di un eccessivo aumento ponderale, consumo di alcol, inattività fisica e consumo di una dieta non salubre (Islami F, et al, 2018). Al contrario l'aderenza ad una dieta raccomandata, basata sul consumo di frutta e verdura, non ha portato ad un incremento nella HRQOL, suggerendo come i benefici dell'attività fisica possano sorpassare quelli della modificazione della dieta.

Più dei tre quarti dei pazienti che hanno un cancro soffrono di una astenia debilitante. Secondo i dati presenti in letteratura il 75 – 99% dei pazienti che ha una malattia oncologica e che è sottoposto a trattamento chemioterapico soffre di astenia, ed essa aumenta ad ogni ciclo di trattamento (Headley, J. A., et al 2004). La presenza di astenia è stata associata al trattamento chemioterapico e può continuare per anni anche dopo il completamento della terapia. L'astenia correlata alla chemioterapia si definisce come cronica, persistente, intensa. Sondaggi eseguiti su pazienti con malattia metastatica testimoniano che la prevalenza di astenia va dal 60 al 90% (Barnes, E. A., & Bruera, E. 2002). Pazienti con il cancro hanno identificato l'astenia come il sintomo più duraturo e distruttivo che hanno sperimentato durante e dopo la chemioterapia. Questa inoltre non ha effetti negativi solo per il paziente ma è percepita negativamente anche dai familiari ed è responsabile di un maggiore impegno da parte di caregiver per seguire il paziente che ne è affetto. L'astenia è stata correlata all'inattività che porta nel tempo ad una perdita della massa muscolare e una riduzione della gettata cardiaca, lasciando i pazienti con il cancro in uno stato di decondizionamento. Esiste una relazione inversa tra l'attività fisica e l'astenia durante la terapia del cancro, mentre negli stessi soggetti la presenza di astenia sembra che porti ad insonnia o comunque un sonno poco ristoratore che si ripercuote su un

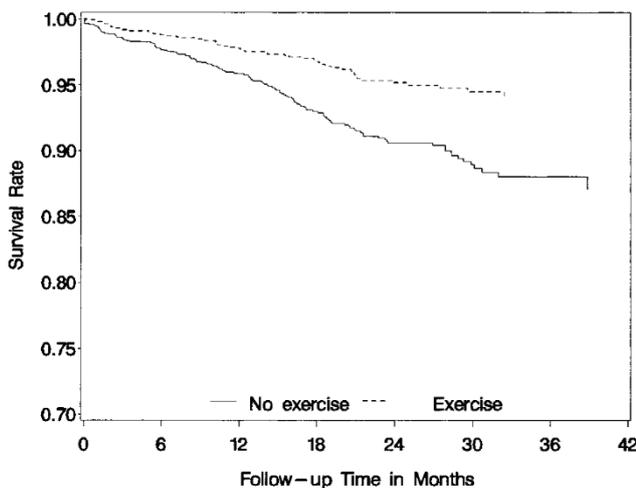
ridotto stato di attività durante il giorno. È stato riscontrato che l'esercizio fisico eseguito dopo la diagnosi di cancro apporti un miglioramento nei parametri della QOL, incluso il benessere fisico, funzionale, emozionale (Portenoy, R.K., & Itri, L.M. 1999). L'esercizio fisico aumenta la qualità del sonno e diminuisce la stanchezza, il dolore e la depressione. Stevenson e Topp (Stevenson, J.S., & Topp, R. 1990) nel 1990 hanno condotto uno studio valutando gli effetti dell'esercizio fisico prolungato di bassa e moderata intensità su 72 soggetti adulti. Hanno scoperto che un regime di esercizi eseguiti a bassa intensità, che può essere più sicuro e meglio realizzabile nel tempo, ha aumentato i livelli di fitness e indipendenza motoria e ha promosso una percezione positiva dello stato di benessere. Un recente studio pilota semisperimentale condotto nel Southwestern United State cancer center (Headley, J. A., 2004) ha valutato un gruppo di donne di età superiore ai 18 anni e con una diagnosi di carcinoma mammario in IV stadio. Queste donne si sono sottoposte ad un programma di sedute di esercizio fisico della durata di 30 minuti tre volte alla settimana, con almeno un giorno di pausa tra le sessioni, usando dei video direttamente da casa mentre venivano sottoposte al ciclo di chemioterapia. Il programma prevedeva: 5 minuti di riscaldamento, 20 minuti di esercizi ripetuti a moderata intensità e 5 minuti di rilassamento a termine dello sforzo fisico. Il gruppo di controllo non aveva accesso a questo allenamento specifico ma allo stesso tempo era libero di continuare ogni genere di attività fisica. Ai soggetti provenienti dal gruppo di intervento e dal gruppo di controllo è stato chiesto di documentare mensilmente le date, i tempi, l'intensità, la tipologia e lo sforzo necessario per ogni attività. La partecipazione al programma si è associata ad un più lento declino della qualità di vita generale. Inoltre, gli individui che si sono sottoposti a questo programma di attività fisica hanno rivelato un minore incremento della stanchezza e un minore declino del benessere fisico. I risultati di questo studio testimoniano come l'esercizio fisico possa essere benefico per le donne con malattia neoplastica che sono sottoposte a chemioterapia e che questo abbia permesso di rallentare il declino della loro Quality of Life. Questi risultati devono però essere interpretati con cautela in quanto i partecipanti del gruppo di intervento erano in maggior numero sposati rispetto a coloro che componevano il gruppo di controllo. Questa variabile potrebbe influire sulla percezione della stanchezza e della QOL.

Patologie Cardiovascolari

Le patologie cardiovascolari sono la principale causa di mortalità e morbidità in tutto il mondo, oltre il 75% delle morti per causa cardiovascolare insorgono nei paesi a basso e medio reddito (Naghavi M et al 2016). Diverse evidenze mostrano come esista un rapporto inverso tra l'attività fisica e il

rischio cardiovascolare ed è stato dimostrato come un incremento dell'attività fisica nel tempo abbia portato una riduzione del rischio di insorgenza del rischio cardiovascolare (Florido, R et al 2018). Il ruolo dell'attività fisica nella prevenzione primaria e secondaria delle patologie coronariche è sempre più riconosciuto. Studi epidemiologici hanno mostrato come maggiori quantità di attività fisica sia durante il lavoro sia durante il tempo libero siano associate con un rischio ridotto di patologie cardiovascolari in soggetti sani (Morris, J. N., et al). Una metanalisi (Berlin, J. A et al) che ha preso come riferimento 27 coorti di adulti sani ha rivelato un rischio relativo maggiore per le persone che hanno un lavoro sedentario rispetto a coloro che hanno un'occupazione più attiva, ed è stato scoperto come l'attività fisica sia un predittore indipendente di patologie cardiovascolari dopo aver controllato statisticamente gli altri fattori di rischio. Più alti livelli di fitness cardiorespiratoria in uomini e donne asintomatiche sono inversamente proporzionali ai tassi di insorgenza di patologie cardiovascolari. L'allenamento fisico è considerato come la pietra miliare di molti programmi di riabilitazione cardiaca e viene considerata generalmente sicuro per tutti i pazienti che hanno una patologia cardiovascolare stabile. Uno studio prospettico eseguito dall'American college of Sport Medicine (Blumenthal, J. A et al 2004) ha reclutato 2481 pazienti (1397 maschi e 1084 femmine) iscritti ad un trial multicentrico, trial ENRICH, sponsorizzato dal National Heart, Lung and Blood Institute, nato per trattare i sintomi della depressione e l'abbandono sociale, entrambe associate ad un aumentato rischio di recidiva di infarto o morte dopo infarto miocardico acuto (IMA). I criteri di eleggibilità per IMA hanno richiesto aumenti dei livelli dei biomarkers caratteristici del danno miocardico, sintomi comparabili all'IMA e caratteristiche elettrocardiografiche come modifiche del tratto ST o nuove onde Q. I pazienti che soddisfacevano completamente i criteri di eleggibilità, diedero il loro consenso e vennero valutati dai loro medici attraverso la Depression Interview and structured Hamilton (DISH), un colloquio diagnostico sviluppato per il trial in grado di diagnosticare i sintomi della depressione secondo i criteri del DSM-IV. I pazienti sono stati valutati in follow up dopo 6 mesi dall'arruolamento e successivamente ogni anno per 4 anni. La valutazione comprendeva: anamnesi, esame obiettivo, ECG a riposo per ricercare un IMA silente, la back depression inventory (BDI) una batteria di test psicometrici per la valutazione dei sintomi della depressione, la HDRS e la ESSi per valutare il sostegno sociale percepito. Durante i 6 mesi di follow-up, la partecipazione all'esercizio fisico è stata esaminata attraverso delle domande dirette ai partecipanti chiedendo se avessero svolto esercizio fisico. Coloro che rispondevano positivamente vennero ritenuti persone che svolgono attività fisica gli altri no. 982 pazienti (47,2%) riportarono di essersi sottoposti ad esercizio fisico regolare dopo l'episodio di IMA. Durante più di 4 anni di follow-up 187 pazienti (9%) morirono. La proporzione delle morti tra coloro che svolgevano attività fisica (5,7%) era dimezzata rispetto a coloro che si erano dichiarati sedentari (12%). I modelli della regressione di Cox hanno mostrato che un

esercizio regolare è associato ad una aumentata probabilità di sopravvivenza (HR = 0.62, 95% CI = 0.44–0.86, $P = 0.004$).



I risultati di questo studio hanno dimostrato come l'esercizio fisico autodichiarato dai pazienti nei 6 mesi successivi all'infarto miocardico sia associato ad una riduzione di più del 50% della mortalità rispetto a pazienti che rifiutano di eseguire un esercizio regolare. È stata osservato un trend in discesa del numero di episodi infartuali non fatali nei pazienti attivi rispetto alla loro controparte sedentaria. Ci sono numerosi potenziali meccanismi che possono spiegare i benefici dell'esercizio fisico. Il battito cardiaco e il carico di lavoro submassimale sono ridotti, rendendo possibile a questi pazienti di impegnarsi più facilmente in attività durante la vita quotidiana, aumentando, al contempo, la soglia anaerobica. I meccanismi di adattamento periferici che promuovono un aumento submassimale delle performance fisiche in pazienti cardiopatici in primo luogo riguardano gli scambi di ossigeno a livello periferico evidenziati da un rapporto maggiore nella $A\text{-}VO_2$. Il meccanismo che sta alla base di questo incremento della $A\text{-}VO_2$ è dovuto ad un incremento nel numero dei mitocondri e della capacità enzimatica, così come ad alterazioni della regolazione vasomotoria del flusso ematico verso i muscoli attivi, incluso un incremento della densità capillare. In questo modo l'esercizio fisico si associa sia ad un incremento della capacità aerobica sia ad una maggiore resistenza a carichi di lavoro submassimali. L'esercizio fisico inoltre si associa ad una riduzione dei fattori di rischio cardiologici, porta ad un incremento modesto del metabolismo glucidico, delle High Density Lipoprotein (HDL) e del rapporto del colesterolo totale su colesterolo HDL e riduzione della pressione sanguigna. L'esercizio fisico è stato dimostrato che apporti anche importanti benefici sulla salute mentale. In particolare, riduce i sintomi depressivi in pazienti cardiopatici, mostrato lo stesso effetto dei farmaci antidepressivi (Brosse, A. L et al 2002). Questi risultati testimoniano che la potenziale importanza dell'esercizio fisico post-IMA è significativa soprattutto per i soggetti anziani, le donne e le minoranze. Queste categorie di soggetti, infatti, sono esposte a maggiore rischio di sviluppare

abitudini sedentarie. Gli individui che hanno riferito di essersi impegnati nello svolgimento di attività fisiche tendevano ad avere migliori condizioni di salute generale, nessuna delle interazioni reciproche con l'età, il genere o l'etnia si è dimostrata significativa, suggerendo che i benefici dell'esercizio fisico possano essere comparabili tra questi importanti sottogruppi demografici (Crespo, C. J., et al 2000). Siccome i fattori di rischio associati alle Patologie Cardio-vascolari possono essere modificabili attraverso l'esercizio e l'attività fisica, la maggior parte della ricerca sull'attività fisica e sugli esiti della malattia ha preso come target questa popolazione (Pradhan AD, et al 2002). Wessel e colleghi (Wessel, T et al 2004) hanno condotto uno studio su 936 donne di età media 58 anni che sono state valutate con angiografia per sospetta ischemia miocardica. Tra queste il 19% era africana, il 24% aveva una storia di diabete mellito, il 59% era ipertesa, il 55% soffriva di dislipidemia, il 20% era attualmente fumatrice e il 53% aveva fumato in passato. Dal punto di vista angiografico 349 donne (39%) soffriva di una malattia ostruttiva coronarica (CAD), con una stenosi del lume del 50%, mentre 216 (24%) soffrivano di una CAD severa con una stenosi superiore al 70%. La maggior parte di queste donne (76%) era sovrappeso (BMI>25) mentre il 41% erano obese (BMI>30). Quando questi dati sono stati analizzati per categoria di BMI, è risultato che un più alto BMI era associato a maggiore prevalenza di ipertensione, diabete, dislipidemia. Il BMI era inoltre associato ad una età media più bassa, un numero basso di attuali fumatori, più alti livelli di ipertensione arteriosa sistolica e diastolica, bassi livelli di HDL, alti livelli di glucosio plasmatico e trigliceridi ed un'alta prevalenza di sindrome metabolica. Queste donne sono state valutate dal punto di vista dello stato di forma fisica attraverso il questionario Duke Activity Status Index (DASI); una valutazione delle capacità funzionali derivante dalla capacità autoriportata di eseguire diverse attività che sono correlate con i risultati del test da sforzo. Per valutare l'attività fisica, è stato utilizzato il Post-menopausal Estrogen-Progestin Intervention questionnaire (PEPI-Q), una stima autodichiarata del livello medio di attività fisica eseguita a casa e al lavoro. I risultati di entrambi i test DASI e PEPI-Q sono stati correlati con la capacità funzionale del test da sforzo misurata in METs. Questo studio ha dimostrato che l'attività fisica media e la capacità funzionale sono significativamente correlati alla funzionalità cardiovascolare inclusa la presenza di patologie coronariche così come il rischio di insorgenza di complicanze cardiovascolari. Inoltre, queste associazioni sono indipendenti dalle misurazioni antropometriche e altri agenti predittori del rischio cardiovascolare. Infatti, i risultati di questo studio suggeriscono come il livello autodichiarato di esercizio fisico e la capacità funzionale dei soggetti presi in esame si siano rivelati più importanti del peso corporeo o delle altre abitudini per la stratificazione del rischio cardiovascolare nelle donne.

È stato dimostrato che l'eccesso di peso è anche associato con una ridotta attività fisica e una ridotta capacità funzionale, suggerendo che il rischio cardiovascolare nell'obesità può essere spiegato in

parte dall' effetto avverso di una scarsa attività fisica (Esposito K, et al). La perdita di peso e l'esercizio fisico riducono i livelli di marcatori dell'infiammazione nelle donne e nei pazienti con patologie cardiovascolari. Questo mostra come un maggiore livello di fitness sia associato a minori livelli di insulina, trigliceridi, PCR (proteina C reattiva) e Il-6 (interleuchina 6), confermando come infiammazione e resistenza insulinica aumentino la probabilità di sviluppo di effetti avversi in questa popolazione di donne (Ziccardi, P., et al 2002). Pertanto, i risultati di questo studio testimoniano che un maggiore fitness score è associato a minori fattori di rischio per la malattia coronarica e minore rischio per eventi cardiovascolari avversi. Queste correlazioni sono risultate indipendenti da altri fattori di rischio, inclusa l'obesità. Una regolare attività fisica è stata costantemente correlata con un incremento della health related quality of life (HRQL) negli anziani. Ciò nonostante studi sistematici relativi all'influenza della terapia basata sull'esercizio fisico su uomini e donne di età avanzata arruolati in programmi di riabilitazione cardiologica rimangono scarsi. Per questo motivo lo studio americano prodotto da Brian C. Focht e colleghi (Focht, B. C et al, 2004) aveva come obiettivo comparare gli effetti del *group-mediated cognitive behavioral physical activity intervention program* (GMCB) con il tradizionale programma di riabilitazione cardiaca (CRP), con attenzione alle modificazioni della Health related quality of life in una comunità campione di adulti. Questo trial clinico randomizzato ha incluso 147 partecipanti; 77 uomini e 70 donne di età superiore ai 50 anni. L'età media era di 64,80 anni. Tutti i partecipati erano accomunati da diversi criteri di inclusione: (a) età compresa tra i 50 e gli 80 anni, (b) anamnesi positiva per un pregresso infarto miocardico, angioplastica percutanea transluminale, angina stabile cronica, cardiopatia congestizia di classe NYHA 1 o 2, pregressi interventi chirurgici coronarici o valvolari, autodichiarazione di 2 o più fattori di rischio cardiovascolari. (c) un grado di disabilità definito come incapacità a percorrere 0,25 miglia, salire le scale, alzare e trasportare buste della spesa, eseguire lavori di casa come pulire o fare giardinaggio. (d) non aver seguito programmi di riabilitazione cardiaca nei precedenti 6 mesi. Il programma di riabilitazione cardiaca (CRP) consiste in 3 mesi di allenamento controllato eseguito per 3 giorni alla settimana. Ogni sessione di allenamento prevedeva quattro fasi: un riscaldamento di 5 minuti, una fase di stimolo aerobico di 30-35 minuti, una fase di massimo sforzo di 15-20 minuti, una fase di stretching di 5 minuti. La frequenza cardiaca veniva misurata ogni 10, 20 e 35 minuti di esercizio durante la fase di stimolo aerobico. Il trattamento GMCB prevedeva l'utilizzo degli stessi esercizi che venivano stabiliti dal CRP ed entrambi i gruppi ricevevano lo stesso numero totale di ore di allenamento, tuttavia gli obiettivi generali, la struttura e la distribuzione nel tempo degli allenamenti del GMCB era diversa dal CRP. L'obiettivo del GMCB era quello di svezzare gradualmente i partecipanti dai programmi di gruppo e creare dei programmi specifici e autoregolati per i soggetti. Lo studio ha rivelato che gli uomini che si sono sottoposti al CRP, gli uomini che si

sono sottoposti al GIMCB e le donne che si sono sottoposte al GIMCB hanno ottenuto un maggiore miglioramento nello stato di salute generale e nella vitalità rispetto alle donne che si sono sottoposte al CRP. Inoltre, gli anziani con un uno stato di salute generale più scadente hanno ottenuto maggiori miglioramenti. È stata riscontrata un'aderenza variabile nei diversi gruppi di età soprattutto nella fase intensiva del test. Nello specifico, gli uomini si sono rivelati più aderenti delle donne, gli anziani coinvolti nel GIMCB hanno avuto una aderenza maggiore rispetto a quelli che hanno seguito il CRP. I risultati di questo studio dimostrano come una terapia basata sull'esercizio fisico rappresenti un importante intervento per incrementare la HRQL tra gli anziani che soffrono di patologie cardiovascolari o sono ad alto rischio di insorgenza. Inoltre, queste conclusioni supportano la tesi secondo la quale lo stato di salute mentale percepito sia un risultato importante tra i pazienti anziani arruolati in programmi di riabilitazione cardiaca.

Lo studio HALE (Knoops, K. T et al 2004), uno studio longitudinale eseguito sulla popolazione europea, ha incluso 1507 soggetti, uomini e donne apparentemente sani, di età compresa tra i 70 e i 90 anni provenienti da 11 stati Europei. Questo studio ha investigato le associazioni tra le tipologie di dieta e lo stile di vita (consumo di alcol, fumo e attività fisica) con le principali cause di morte tra cui le cause cardiache e cardiovascolari e i tumori. Le informazioni riguardo livello di attività fisica a cui si sottoponevano i soggetti presi in esame; riguardo la loro educazione scolastica, riguardo la prevalenza di patologie cardiache, infarti, diabete e cancro; riguardo l'uso di farmaci e riguardo l'occupazione sono stati collezionati tramite questionari. In particolare, le informazioni riguardanti l'attività fisica abituale si sono ottenuti utilizzando il questionario Voorrips e il questionario Morris. Entrambi i questionari sono stati ideati per soggetti anziani in pensione ed erano focalizzati sulle attività svolte nel tempo libero, come camminare, andare in bicicletta e fare giardinaggio. Per quanto riguarda la dieta veniva utilizzato il modified Mediterranean diet score, formato da 8 componenti: il rapporto tra grassi monoinsaturi e saturi, i legumi, la frutta secca, i semi, i vari tipi di grano, la frutta, le verdure e le patate, la carne e i derivati e il pesce. L'assunzione di ogni componente era bilanciata per il raggiungimento di un fabbisogno di 2500 kcal per gli uomini e 2000kcal per le donne. I risultati di questo studio hanno mostrato come, tra i partecipanti che seguivano una dieta mediterranea, consumavano una quantità moderata di alcolici, eseguiva attività fisica a livelli da moderati ad alti e non fumava aveva un rischio minore di mortalità per cause cardiache, cardiovascolari, tumorali e altre durante i 10 anni di follow-up. I modelli sono stati adattati per sesso, età, anni di scolarità e BMI.

Variables	Causes of Death, Hazard Ratio (95% Confidence Interval)*				
	All Causes	Coronary Heart Disease	Cardiovascular Disease	Cancer	Other Causes
No. at risk	2339	2152	2152	2152	2145
No. of events	935	122	371	233	145
Protective factors†					
Mediterranean diet	0.77 (0.68-0.88)	0.61 (0.43-0.88)	0.71 (0.58-0.88)	0.90 (0.70-1.17)	0.61 (0.44-0.85)
Moderate alcohol consumption	0.78 (0.67-0.91)	0.60 (0.40-0.88)	0.74 (0.59-0.93)	0.73 (0.54-0.98)	0.63 (0.44-0.90)
Physical activity	0.63 (0.55-0.72)	0.72 (0.48-1.07)	0.65 (0.52-0.81)	0.64 (0.48-0.84)	0.52 (0.37-0.74)
Nonsmoking	0.65 (0.57-0.75)	0.80 (0.54-1.17)	0.68 (0.54-0.85)	0.47 (0.36-0.62)	0.92 (0.59-1.24)

*Model adjusted for the other dietary and lifestyle factors, age, sex, number of years of education, body mass index, and study.
†To achieve protective factors in each category, participants must have scored at least 4 points for the Mediterranean diet score, consumed more than 0 g of alcohol a day, scored in the intermediate or highest tertile for either the Voorrips or Morris questionnaires, and were nonsmokers or had quit smoking for at least 15 years.

Inoltre, è stato dimostrato durante i 10 anni di follow up che questi soggetti avevano un tasso di mortalità inferiore del 50% per cause cardiache, cardiovascolari, tumorali o altre rispetto a coloro che non avevano le stesse abitudini alimentari o stile di vita. Più lo stile di vita e le abitudini di vita erano sane e più i partecipanti avevano un rischio basso di morte per ogni tipo di causa. In questo studio, dal 60% al 64% delle morti sono state associate ad una mancata aderenza ai pattern a basso rischio correlati a dieta e stile di vita. Pertanto, una dieta mediterranea, ricca di cibi vegetali associata a astinenza dal fumo, un consumo moderato di alcol e almeno 30 minuti di attività fisica al giorno sono stati associati con una significativa riduzione del tasso di mortalità, anche in età avanzata.

Funzioni cognitive

L'esercizio fisico aerobico è un metodo capace di produrre un processo di neuroplasticità all'interno del cervello umano ed è utilizzato comunemente come approccio riabilitativo per gli individui che hanno subito un danno neurologico (El-Sayes, J. et al, 2019). I meccanismi attraverso i quali l'esercizio aerobico induce neuroplasticità si possono dividere in: molecolari, cellulari e sistemici (Stillman CM, et al, 2016). A livello molecolare l'esercizio fisico cronico altera le concentrazioni di brain-derived neurotrophic factor (BDNF), insulin like growth factor 1 (IGF-1) e vascular endothelial growth factor (VEGF). Il BDNF, polipeptide appartenente alla famiglia delle neurotrofine e presente nel cervello dei mammiferi, promuove i processi di neuroplasticità nell'età dello sviluppo e nell'età adulta ed è comunemente misurato su plasma e su siero usando la tecnica ELISA. L'esercizio fisico cronico aumenta l'efficacia di uptake del BDNF da parte del sistema nervoso centrale e sovraregola la cascata trascrizionale e di signaling (Currie, J., et al 2009). Molti studi hanno dimostrato che sono presenti minori concentrazioni di BDNF sierico e plasmatico tra coloro che hanno una migliore fitness cardiorespiratoria e in coloro che eseguono regolarmente attività fisica (Huang, T., et al 2014). Il rapporto inverso tra fitness e BDNF suggerisce che una migliore capacità di uptake del BDNF a livello del SNC sia associato a un miglioramento della fitness del soggetto. L'IGF-1, ormone di natura proteica con struttura molecolare simile all'insulina, è importante per lo sviluppo e il mantenimento del sistema nervoso, viene misurato su siero o su plasma e quantificato tramite la tecnica ELISA. La

relazione tra IGF-1 e l'esercizio cronico sembra dipendere dall'età. Studi hanno dimostrato una correlazione positiva tra l'attività fisica e i livelli di IGF-1, tuttavia, incrementi dei livelli di IGF-1 a seguito di programmi di esercizio fisico protratti nel tempo si sono riscontrati soltanto nei giovani (Ardawi, M. S. M. et al 2012). Pertanto, è stato concluso che i livelli di IGF-1 siano modificabili attraverso attività fisica soltanto nei soggetti appartenenti a questa categoria. Il VEGF (fattore di crescita dell'endotelio vascolare), sottofamiglia di fattori di crescita coinvolti nella vasculogenesi e nella angiogenesi, promuove la proliferazione dei precursori neuronali e garantisce un patrimonio vascolare utile per la crescita dei neuroni. Il VEGF è negativamente correlato alla fitness cardiorespiratoria nei giovani, così come gli individui che possiedono maggiore fitness cardiorespiratoria hanno mostrato più bassi livelli di VEGF a livello periferico. Questo rapporto inverso può suggerire un maggiore uptake del VEGF da parte del sistema nervoso centrale. In ogni caso non sono stati registrati cambiamenti dei livelli di VEGF a seguito di attività fisica aerobica continuata per lungo tempo negli anziani, mentre per il momento non sono stati ancora prodotti dati sui giovani (Maass, A., et al, 2016). BDNF, IGF-1 e VEGF provocano cambiamenti cellulari nel sistema nervoso, inclusi processi di: gliogenesi, neurogenesi, sinaptogenesi e angiogenesi (Mandyam, C. D., et al, 2007). La gliogenesi è il processo attraverso il quale gli astrociti, gli oligodendrociti e la microglia si sono formati. L'esercizio fisico stimola i processi di gliogenesi e questo processo può essere guidato da un aumento dei livelli di BDNF e IGF-1. Uno studio ha mostrato che il BDNF promuove la differenziazione delle cellule staminali neuronali in astrociti e IGF-1 promuove la differenziazione delle cellule progenitrici neuronali in oligodendrociti (Carson, M. J., et al, 1993). Pertanto, incrementati livelli di BDNF e IGF-1 nel sistema nervoso centrale possono garantire un substrato ottimale per la gliogenesi. La neurogenesi è il processo nel quale vengono creati nuovi neuroni, anch'essa può essere implementata dall'esercizio fisico attraverso un incremento dei livelli di BDNF, IGF-1 e VEGF. Il BDNF stimola la proliferazione neuronale e la differenziazione tanto che in un esperimento, inoculato direttamente nella corteccia cerebrale del ratto si è registrato un aumento del numero dei neuroni (Pencea, V., et al, 2001). IGF-1 promuove la proliferazione dei neuroni; i trattamenti basati sulla somministrazione di IGF-1 hanno determinato un incremento del numero di neuroni nelle cellule in coltura, viceversa bloccando l'IGF-1 attraverso l'utilizzo di un antisiero, si è prevenuto l'aumento della popolazione neuronale indotta dall'esercizio fisico. Anche il VEGF è coinvolto nel processo di neurogenesi; in questo caso bloccando l'aumento dei livelli di VEGF indotti dall'esercizio fisico a livello periferico, attraverso la somministrazione della proteina di fusione Flt-1, è stato abolito il processo di neurogenesi indotto dall'esercizio fisico (Fabel, K., et al, 2003). Tutte queste evidenze testimoniano come BDNF, IGF-1 e VEGF siano importanti molecole regolatrici del processo di neurogenesi dopo esercizio fisico prolungato nel tempo. La sinaptogenesi

è un processo di formazione di sinapsi tra neuroni e risulta incrementata a seguito di esercizio fisico. Nuovamente, questi cambiamenti sono guidati dal BDNF e da IGF-1. Il BDNF, a questo livello, regola la formazione e l'aumento delle sinapsi attraverso il rafforzamento della trasmissione glutammatergica e l'indebolimento della trasmissione dell'acido gamma-amminobutirrico (GABA). In più il BDNF aumenta l'espressione del recettore AMPA, recettore post-sinaptico non-NMDA ionotropico per il glutammato, importante per la trasmissione sinaptica eccitatoria rapida del SNC, mentre riduce l'espressione del recettore GABA_A. Una riduzione dei livelli di IGF-1 diminuisce il numero delle sinapsi glutammatergiche (Trejo, J. L., et al 2001), suggerendo che anche questo sia coinvolto nella sinaptogenesi a livello del sistema nervoso. L'angiogenesi infine rappresenta la formazione di nuovi vasi ed è fortemente influenzata dal VEGF, il quale ha su di essa un importante effetto promotore, così come il mRNA e le proteine del VEGF sono correlate con l'incremento della densità del sistema capillare indotto dall'esercizio fisico. I livelli di BDNF e l'espressione del VEGF sono direttamente correlati, dato che il BDNF stimola la trascrizione del VEGF. Inoltre, il BDNF gioca un ruolo nella angiogenesi mediata dal VEGF, infatti, un repentino abbassamento dei livelli di BDNF determina la riduzione dell'espressione del VEGF e abolisce i processi di angiogenesi (Lin, C. Y., et al 2014). Le modificazioni molecolari e cellulari indotte dall'esercizio sono fondamentali per indurre cambiamenti nella struttura cerebrale. La differenziazione tra materia grigia e bianca via neuroimaging ha identificato lobi corticali modificati dall'esercizio fisico. L'esercizio si associa con un aumento del volume della sostanza grigia a livello dell'ippocampo, del cervelletto, dei gangli della base, del giro del cingolo, della corteccia frontale, parietale, occipitale, temporale e insulare (Erickson, K. I., et al 2014). Inoltre, determina anche un aumento di volume della sostanza bianca nei lobi frontale, parietale e occipitale. Questi risultati si sono osservati sia nei soggetti giovani che in quelli anziani anche se la maggior parte delle ricerche si sono concentrate sugli ultimi (Erickson, K. I., et al, 2009). I cambiamenti nella sostanza bianca e nella sostanza grigia sono dovuti all'integrità neuronale, un marker di integrità degli assoni e della mielina. Cambiamenti nella struttura cerebrale sono probabilmente attribuiti ad un aumento dei processi di gliogenesi, neurogenesi e sinaptogenesi che sono regolati da fattori neurotrofici e fattori di crescita. Questo è supportato dal rapporto esistente tra l'incremento dei livelli di BDNF e l'aumento del volume dell'ippocampo. Pertanto, il BDNF potrebbe essere un precursore per l'aumento del volume cerebrale indotto dall'esercizio fisico, esercitando il proprio effetto attraverso la promozione dei processi cellulari.

Study	Participants	Study design	Fitness assessment/exercise intervention	Results
<i>IGF-I</i>				
Voskuil and others 2001	n = 50 (50.7 ± 1.6 years)	Cross-sectional	Questionnaire (active: 30 min/day cycling or sports and 30 min/day high-intensity physical activity)	No association between pIGF-I and physical activity
Rudman and Mattson 1994	n = 26 (65.4 ± 0.92 years)	Cross-sectional	Seven Day Physical Activity Recall questionnaire (active: 3 h/week)	No correlation between sIGF-I and physical activity
Ardawi and others 2012	Cross-sectional: n = 1235 (33.83 ± 8.41 years) Intervention: n = 58 (35.10 ± 1.06 years)	Cross-sectional and long-term intervention	Questionnaire: Group 1: <30 min/week, Group 2: 30–60 min/week, Group 3: 60–120 min/week, Group 4: ≥120 min/week Intervention: 2 months (2 h, 4 times/week) Walking, running and cycling	Cross-sectional: ↑ sIGF-I in Groups 2–4 Intervention: ↑ sIGF-I
Manetta and others 2003	n = 8 (24.4 ± 1.4 years)	Long-term intervention	4 months (17 h/week) Month 1: cycling at 120–160 beats/min Months 2–4: cycling at 170 beats/min	↑ pIGF-I
Nindl and others 2012	n = 93 women (18.8 ± 0.6 years); 29 men (19.1 ± 1.3 years)	Long-term intervention	4 months Gender-integrated basic combat training	↑ sIGF-I Percent change in sIGF-I associated with percent change in VO ₂ max in men
Vaara and others 2015	n = 52 (19.5 ± 0.6 years)	Long-term intervention	11 weeks Basic military training	∅ sIGF-I
Lange and others 2000	n = 16 (75 ± 1 years)	Long-term intervention	3 months (3 times/week) Cycling at 65% to 70% of VO _{2max}	∅ pIGF-I
Maass and others 2016	n = 21 (68.4 ± 4.3 years)	Long-term intervention	3 months (3 times/week) Walking/running starting at 65% HR _{max} , ↑ by 5% every 4 weeks	∅ sIGF-I ↑ hippocampal volume associated with sIGF-I
Voss and others 2013a	n = 30 (67.3 ± 5.8 years)	Long-term intervention	12 months (3 times/week) Weeks 1–7: walking at 50% to 60% HR _{max} Weeks 8–1 year: walking at 60% to 70% HR _{max}	∅ sIGF-I ↑ temporal cortex connectivity associated with sIGF-I
Rosendal and others 2002	n = 12 (20 ± 1 years)	Long-term intervention	11 weeks (daily) Military training	∅ sIGF-I at week 11
Schiffer and others 2009	n = 9 (23 ± 1.7 years)	Long-term intervention	3 months (3 times/week) Running at 80% HR _{max}	↓ basal pIGF-I
<i>VEGF</i>				
Jurimae and others 2017	n = 20 (19.0 ± 2.9 years)	Cross-sectional	VO ₂ max test	Negative correlation between sVEGF and VO ₂ max
Duggan and others 2014	n = 85 (60.7 ± 6.7 years)	Long-term intervention	12 months (45 min/5 times/week) Weeks 1–8: aerobic exercise at 60% to 75% HR _{max} Weeks 8–1 year: aerobic exercise at 75% HR _{max}	∅ sVEGF

Diverse evidenze scientifiche convergono sulla tesi secondo la quale fattori che incidono sullo stile di vita come l'esercizio fisico possano migliorare le capacità di apprendimento e di memoria, ritardare il declino cognitivo dovuto all'età, ridurre il rischio di neurodegenerazione e giocare un ruolo nella riduzione della sintomatologia depressiva (Cotman, C. W., et al 2007). È chiaro che un meccanismo centrale che sia in grado di permettere questi miglioramenti passi attraverso la regolazione centrale e periferica, indotta dall'esercizio fisico, dei fattori di crescita che agiscono in armonia per orchestrare cambiamenti strutturali e funzionali a livello del sistema nervoso. A turno, meccanismi che interferiscono con il signaling di questi fattori di crescita, come ad esempio l'infiammazione, vengono modulati dagli effetti dell'esercizio fisico nel sistema nervoso centrale e in quello periferico (Cotman, C. W., et al 2007). Pertanto, la riduzione del processo infiammatorio indotta dall'esercizio viene scientificamente considerata in grado di ridurre i fattori di rischio per l'insorgenza di declino cognitivo e neurodegenerazione. L'esercizio fisico incrementa la plasticità sinaptica a livello dell'ippocampo, una struttura chiave per l'apprendimento spaziale (Farmer, J., et al, 2004). Un incremento della plasticità è soprattutto evidente a livello del giro dentato (DG), una componente dell'ippocampo situata nella parte più mediale della corteccia cerebrale, sia attraverso un

potenziamento a breve termine che attraverso un potenziamento a lungo termine (LTP). In particolare, l'esercizio induce un potenziamento in risposta a onde teta e stimolazioni ad alta frequenza e riduce la soglia delle onde teta richiesta per l'induzione LPT della via perforante (Farmer, J., et al, 2004). Il LPT prodotto dall'esercizio fisico a livello del DG è correlato ad alterazioni architetturiche a livello della stessa struttura, inclusi aumenti della lunghezza e della complessità dei dendriti, aumento della densità delle spine dendritiche e della proliferazione dei progenitori neurali (Eadie, B. D., et al 2005). In parallelo agli effetti sulla citoarchitettura ippocampale e sulle proprietà elettrofisiologiche, l'esercizio aumenta anche le concentrazioni di proteine sinaptiche tra cui sinapsina e inaptofisina, aumenta il numero di recettori glutammatergici (NR2b e GluR5) e la disponibilità di diverse classi di fattori di crescita incluso il BDNF e l'IGF-1 (Farmer, J., et al, 2004). Il potenziamento della neurogenesi ippocampale è uno degli effetti maggiormente riproducibili sul cervello del roditore e potrebbe rappresentare un meccanismo chiave responsabile dei miglioramenti delle capacità mnemoniche, della capacità di apprendimento e della resistenza alla depressione correlati all'esercizio fisico (Van Praag, H., et al 1999). Sui modelli animali sia giovani che vecchi, l'esercizio stimola una proliferazione della popolazione dei progenitori neuronali, incrementa il numero di nuovi neuroni e promuove la sopravvivenza di nuove cellule (Van Praag, H., et al 1999). Questi nuovi neuroni si integrano completamente all'architettura ippocampale, ma sono uniche rispetto alle cellule granulari mature in quanto hanno una soglia di eccitabilità inferiore. Questa caratteristica rende i nuovi neuroni adatti a mediare un incremento della plasticità stimolata dall'esercizio fisico, come ad esempio un facilitato LTP della via perforante (Farmer, J., et al, 2004). Per supportare i cambiamenti della funzionalità cerebrale indotta dall'esercizio fisico, come il miglioramento della neuroplasticità, neurogenesi, resistenza alle lesioni, il cervello necessita di un'augmentata quantità di energie e nutrienti. Questa domanda è soddisfatta attraverso un incremento dell'espressione degli enzimi coinvolti nell'assimilazione e nel metabolismo del glucosio a livello ippocampale. In aggiunta, l'esercizio fisico porta una crescita diffusa delle strutture vascolari nell'ippocampo, nella corteccia e nel cervelletto (Black, J. E., et al, 1990). Queste strutture vascolari garantiscono un aumentato approvvigionamento di nutrienti ed energia. Un recente studio (Pereira, A. C., et al, 2007) nel quale sono state condotte delle ricerche tramite imaging in vivo su soggetti di età compresa tra i 21 e 45 anni ha mostrato che 12 settimane di allenamento cardiovascolare hanno portato un incremento del flusso ematico a livello del giro dentato e questo è stato correlato ad un miglioramento delle capacità di apprendimento. Pertanto, queste evidenze confermano che il miglioramento delle funzioni cerebrali stimolato dall'esercizio possa essere supportato e mantenuto nel tempo. È stato osservato che l'esercizio fisico abbia degli effetti neuroprotettivi. Questi effetti sono stati meglio definiti relativamente alla riduzione dei danni cerebrali e alla capacità di ritardare il declino del sistema

nervoso in diverse patologie neurodegenerative. Far svolgere regolare esercizio fisico ad individui che avevano subito un'ischemia cerebrale, nel programma di recupero post-ictale, ha determinato un'accelerazione della riabilitazione funzionale.

I modelli animali di ischemia cerebrale (dopo occlusione dell'arteria cerebrale media) suggeriscono come le terapie di allenamento cardiovascolare possano da sole allo stesso tempo ridurre il danno e favorire il recupero (Ding, Y. H., et al, 2006). Tra questi si è notato che dopo aver eseguito programmi di corsa sia volontari che forzati negli animali, questi ottenevano una riduzione del volume dell'area infartuata e un aumento della funzionalità cerebrale. Inoltre, studi retrospettivi e trasversali (Podewils, L.J. et al. 2005; Heyn, P. et al. 2004) suggeriscono come la partecipazione in attività fisica ritardi l'insorgenza e riduca i rischi per lo sviluppo della Malattia di Alzheimer, della malattia di Huntington, del Parkinson e possa rallentare il declino funzionale dopo che il processo di neurodegenerazione è già cominciato. Gli individui affetti da malattia di Alzheimer che partecipavano a programmi di esercizio fisico, contrariamente ai soggetti sedentari che hanno manifestato un declino immodificato, hanno ottenuto un miglioramento del loro indice ADL (activity of daily living), hanno rallentato il tasso di declino nei test cognitivi, hanno incrementato le loro funzionalità fisiche e hanno ridotto l'insorgenza di sintomi depressivi (Teri, L. et al. 2003). In associazione agli studi sulla malattia di Alzheimer, studi clinici condotti su pazienti affetti da Malattia di Parkinson (Bergen, J.L. et al. 2002) hanno dimostrato che l'allenamento aerobico facilita l'inizio del movimento, migliora la capacità aerobica, incrementando anche in questi pazienti il loro indice ADL. I meccanismi che stanno alla base dei benefici indotti dall'esercizio fisico sui processi di neurodegenerazione sono alle prime fasi di sperimentazione sui modelli animali, principalmente modelli transgenici di topi affetti da malattia di Alzheimer. Su questi modelli, l'esercizio fisico ha ridotto l'accumulo di placche di A β amiloide a livello dell'ippocampo e della corteccia, possibilmente attraverso la regolazione della processazione delle proteine precursori dell'amiloide e/o aumentando la clearance e la degradazione dell'A β . Gli animali più fisicamente attivi hanno mostrato un miglioramento delle capacità di apprendimento dipendenti dall'ippocampo (Arlard, P.A. et al. 2005), indicando che i benefici dell'esercizio siano funzionalmente efficaci in queste patologie degenerative.

VO2Max

Lo stato di forma fisica rappresenta un indicatore costituito da tutte le strutture che sono coinvolte nell'esecuzione di una attività fisica. In particolare, la fitness cardiorespiratoria riflette la capacità dei sistemi cardiovascolare e respiratorio di fornire ossigeno durante una attività fisica ad intensità sostenuta e testarla può essere utile per interventi di prevenzione in quanto è considerata uno dei più efficaci markers dello stato di salute (Blair SN, 2009). Il più comune criterio di valutazione della

fitness cardiorespiratoria è il massimo consumo di ossigeno (VO_2Max). La VO_2Max è l'espressione della massima capacità aerobica, ovvero, la massima capacità del sistema cardiovascolare, polmonare e muscolare di assimilare, trasportare e utilizzare ossigeno (O_2). Sono 4 i principali fattori fisiologici che possono influenzare la VO_2Max (Bassett, D. R., & Howley, E. T. 2000). La prima è la capacità di diffusione polmonare dell' O_2 che si può presentare limitata nelle patologie polmonari ostruttive come l'asma o più tipicamente quando un soggetto si espone ad altitudini elevate. La gittata sistolica, che ci permette di aumentare sotto sforzo il flusso ematico e quindi di incrementare il trasporto di O_2 a livello periferico, pertanto rappresenta il principale elemento in grado di influenzare la VO_2Max . La capacità di trasporto dell' O_2 , che è determinata dal contenuto di emoglobina, principale proteina di trasporto dell' O_2 , nel sangue. Infine, le caratteristiche dell'apparato muscolare e della loro componente mitocondriale che rappresenta il sito di consumo dell' O_2 nello step finale della catena di trasporto degli elettroni. Un incremento della componente mitocondriale permette di aumentare la captazione dell' O_2 dal sangue da parte del muscolo sotto sforzo e quindi un miglioramento della VO_2Max . Questo indicatore è il gold standard per determinare la fitness cardiorespiratoria in quanto i muscoli necessitano di O_2 per un prolungato sforzo fisico e il cuore deve pompare una adeguata quantità di sangue in circolo per soddisfarne la domanda. Usualmente misurata attraverso esercizi incrementali su tapis roulant o cicloergometro, la misurazione della VO_2Max è diventato il fondamento della fisiologia clinica e applicata all'esercizio fisico (Pescatello, L. S. et al 2014). Le sue applicazioni sono numerose, dagli atleti di élite agli individui con patologie severe, ma nonostante venga studiata da circa 100 anni molte domande relative alla VO_2Max sono ancora motivo di dibattito in letteratura (Pintero, J. C, et al 2015). In particolare, lo studio dei metodi di misurazione della VO_2Max rappresenta un campo che mette alla prova molti ricercatori. La VO_2Max ottenuta in laboratorio attraverso test di esercizio massimale è considerata comunemente il più esatto criterio di misurazione. Questo metodo di misurazione viene definito diretto, ed è eseguito sottoponendo il soggetto esaminato ad un test ergometrico con carichi progressivi e analizzando le frazioni di O_2 e CO_2 esalate durante lo sforzo fisico, così come anche viene analizzata la ventilazione polmonare. Questo test permette di ottenere i risultati più attendibili, ciò nonostante, dal momento che la misurazione della VO_2Max tramite test di laboratorio richiede equipaggiamenti sofisticati, esaminatori qualificati e lunghe sessioni di test, questa tecnica non è adoperabile in diversi contesti, compresi gli studi di ricerca su larga scala. In questi contesti, i risultati delle performance cardiorespiratorie ottenute durante test da campo possono rappresentare un'utile alternativa per calcolare la VO_2Max (Mayorga-Vega, et al 2015). I test di corsa o cammino (walk/run tests) sono probabilmente l'alternativa ai test di laboratorio maggiormente utilizzata, tuttavia ancora non esiste un consenso riguardo la distanza più appropriata o la durata del walk/run test per stimare la fitness

cardiorespiratoria. Una importante metanalisi eseguita dal Dipartimento di Educazione fisica e Sport dell'Università di Granada (Mayorga-Vega, D, et al 2016) ha raccolto e analizzato la validità di differenti walk/run tests presenti in letteratura per valutare la fitness cardiorespiratoria nell'adulto e nel bambino. Diversi studi sono stati ricercati da 7 database bibliografici elettronici e sono stati selezionati sulla base dei seguenti criteri: studi nei quali i partecipanti non fossero affetti da patologie fisiche o mentali. Studi in cui i test da campo fossero stati eseguiti camminando o correndo su un tracciato (non su tapis roulant o similare) per una lunghezza di 5000 m, 3 miglia, 2 miglia, 3000 m, 1.5 miglia, 1 miglio, 1000 m, 0.5 miglia, 600 m, 600 yd, 0.25 miglia o un tempo di 15 min, 12 min, 9 min, 6 min. Studi in cui il criterio di misurazione della VO₂Max comprendesse test incrementali standardizzati di laboratorio. I risultati hanno mostrato che un test di valutazione della fitness cardiorespiratoria dovesse essere scelto sulla base dei principi di fattibilità e validità. La validità dei walk/run tests eseguiti su 1.5 miglia e 12 min era statisticamente più significativa rispetto ai test eseguiti su 3 miglia, 1 miglio, 0.5 miglia, 600 yd, 0.25 miglia, 15 min e 6 minuti (p<0.05). Pertanto, in accordo con i risultati della presente metanalisi, i test eseguiti sulla distanza di 1.5 miglia e 12 min hanno dimostrato avere maggiore validità per valutare la fitness cardiorespiratoria sia negli adulti che nei bambini e rappresentano dunque le due migliori opzioni di test basati sulla distanza e sul tempo (laddove non fosse possibile eseguire test incrementali in laboratorio).

Moderator	Effect	K	N	r _c	r _p	95% CI ^a	95% CV ^b	% variance ^c	Q statistic
<i>Sex of participants</i>									
5,000 m	Men	10	302	0.67	0.69	0.56–0.82	0.34–1.00	26.49	28.99*
	Women	5	139	0.80	0.83	0.80–0.85	0.83–0.83	100.00	0.00
3 miles	Men	5	162	0.58	0.60	0.46–0.73	0.41–0.78	61.64	3.25
	Women	1	15	0.66	0.68	-	-	-	-
2 miles	Men	9	816	0.64	0.66	0.59–0.73	0.50–0.82	39.22	14.58
	Women	4	109	0.81	0.84	0.73–0.95	0.67–1.00	39.57	6.38
3,000 m	Men	9	196	0.67	0.69	0.63–0.76	0.69–0.69	100.00	0.00
	Women	3	56	0.70	0.72	0.55–0.89	0.55–0.89	67.71	1.50
1.5 mile	Men	12	585	0.75	0.78	0.70–0.86	0.54–1.00	22.22	43.90*
	Women	4	150	0.74	0.77	0.66–0.88	0.60–0.94	44.33	5.25
1 mile	Men	15	591	0.58	0.60	0.50–0.69	0.31–0.88	36.52	27.24*
	Women	10	415	0.55	0.57	0.43–0.70	0.20–0.93	26.60	28.83*
½ mile	Men	5	125	0.55	0.57	0.42–0.71	0.44–0.69	84.51	0.96
	Women	2	30	0.45	0.46	0.09–0.84	0.16–0.76	66.98	1.03
600 yd	Men	4	158	0.60	0.62	0.50–0.73	0.53–0.71	83.70	0.81
	Women	2	46	0.30	0.31	-0.01–0.63	0.09–0.54	75.30	0.69
¼ mile	Men	3	60	0.24	0.25	0.10–0.40	0.25–0.25	100.00	0.00
	Women	-	-	-	-	-	-	-	-
12 min	Men	13	761	0.76	0.79	0.71–0.87	0.51–1.00	13.75	85.19*
	Women	8	285	0.75	0.78	0.70–0.85	0.64–0.91	54.47	6.99
9 min	Men	6	176	0.69	0.72	0.62–0.81	0.59–0.85	69.83	2.71
	Women	4	165	0.61	0.63	0.46–0.80	0.36–0.90	34.87	7.81*
6 min	Men	3	126	0.53	0.54	0.44–0.64	0.54–0.54	100.00	0.00
	Women	2	55	0.49	0.50	0.39–0.62	0.50–0.50	100.00	0.00
<i>Age of participants</i>									
5,000 m	Children	1	12	0.65	0.67	-	-	-	-
	Adults	18	524	0.71	0.73	0.65–0.81	0.43–1.00	29.27	45.44*
3 miles	Children	-	-	-	-	-	-	-	-
	Adults	5	150	0.56	0.58	0.44–0.72	0.41–0.75	70.26	2.21
2 miles	Children	-	-	-	-	-	-	-	-
	Adults	13	924	0.67	0.69	0.62–0.75	0.49–0.88	32.21	28.58*
3,000 m	Children	2	32	0.65	0.67	0.54–0.80	0.67–0.67	100.00	0.00
	Adults	10	220	0.68	0.70	0.63–0.77	0.70–0.70	100.00	0.00
1.5 mile	Children	3	234	0.73	0.76	0.73–0.78	0.76–0.76	100.00	0.00
	Adults	15	639	0.77	0.80	0.72–0.87	0.54–1.00	19.71	63.85*
1 mile	Children	22	1,499	0.58	0.60	0.53–0.66	0.34–0.85	28.99	56.31*
	Adults	11	330	0.68	0.71	0.61–0.80	0.47–0.94	41.74	16.05
½ mile	Children	5	143	0.47	0.48	0.37–0.60	0.48–0.48	100.00	0.00
	Adults	4	98	0.62	0.64	0.51–0.77	0.61–0.67	98.66	0.06
600 yd	Children	7	371	0.56	0.57	0.47–0.68	0.39–0.76	52.91	6.51
	Adults	1	44	0.78	0.81	-	-	-	-
¼ mile	Children	2	86	0.55	0.57	0.45–0.69	0.57–0.57	100.00	0.00
	Adults	6	146	0.37	0.38	0.13–0.64	-0.13–0.89	33.36	12.52*
12 min	Children	8	246	0.69	0.71	0.67–0.76	0.71–0.71	100.00	0.00
	Adults	17	767	0.76	0.79	0.71–0.87	0.49–1.00	14.99	100.78*

Obiettivi

Studio pilota

L'obiettivo di questo studio consiste nel valutare la correlazione tra funzioni cognitive, memoria di lavoro e attività fisica aerobica in una categoria di soggetti giovani e sani appartenenti a 3 differenti livelli scolastici: scuole medie, scuole superiori e università. Sulla base di precedenti studi già pubblicati in letteratura si è evidenziato che tale correlazione è stata confermata da test di laboratorio eseguiti con metodo diretto, ovvero, tramite l'utilizzo strumenti e personale specializzato. Il nostro obiettivo è stato quello di sperimentare se il metodo indiretto, attraverso l'utilizzo di test da campo che ci permettesse di valutare un campione più ampio di soggetti, rappresentasse un metodo efficace di valutazione della correlazione tra funzioni cognitive, memoria di lavoro e capacità fisica aerobica.

Progetto “Cervelli in Movimento”

Cervelli in Movimento rappresenta un progetto pilota nato per ricercare su larga scala gli effetti della correlazione esaminata nell'esperimento tra funzioni cognitive, memoria di lavoro e attività fisica aerobica in una categoria di soggetti che non era stata compresa precedentemente, ovvero, negli studenti delle scuole elementari. Vista la progressiva tendenza al declino delle capacità fisiche nelle recenti decadi, soprattutto nei bambini e visto che questa si associa non solo ad un peggioramento delle condizioni di salute ma anche ad una riduzione delle capacità cognitive; in questo studio ci siamo posti l'obiettivo di valutare la condizione fisica e cognitiva dei ragazzi del municipio medio ponente del comune di Genova e di confrontare i dati ottenuti con quelli presenti in letteratura.

Materiali e metodi

Studio pilota

Partecipanti

In questo studio, sono stati arruolati 40 soggetti sani (21 maschi e 19 femmine, di età media 19.18 ± 6.18 , range 18 – 24, razza caucasica) che frequentavano scuole medie, superiori e università. Tutti i soggetti non hanno manifestato o non avevano storia di malattia e sintomi che potessero limitare le performance ai test di corsa e di cammino, tra le quali interventi chirurgici, patologie ortopediche degli arti inferiori, ipertensione e altre condizioni cardiovascolari per le quali il test potesse risultare non raccomandabile. Tutti i partecipanti hanno firmato un consenso informato in accordo con la Dichiarazione di Helsinki. Dopo la spiegazione accurata delle procedure metodologiche, ma non dell'obiettivo dello studio, è stato redatto e firmato un consenso informato di tutti i soggetti inclusi nello studio. Lo studio è stato approvato dal comitato etico locale (azienda ospedaliera universitaria San Martino-IST: 452REG2015).

Protocollo sperimentale

I partecipanti sono stati valutati all'interno di una singola sessione di lavoro, nella quale sono stati collezionati dati riguardo le capacità cognitive e fisiche. All'arrivo al laboratorio, sono state raccolte informazioni descrittive riguardo i soggetti partecipanti, inclusa l'età e la classe scolastica. Successivamente i soggetti sono stati fatti accomodare su una sedia comoda e gli sono state sottoposti due ripetizioni di due test cognitivi. Per escludere la possibilità che si creasse un bias di apprendimento ogni ripetizione dei test cognitivi veniva preceduta da esercizi di familiarizzazione come raccomandato dalle istruzioni. Un intervallo di 5 minuti è stato concesso tra le ripetizioni in modo tale da permettere il riposo. In seguito, i partecipanti hanno potuto eseguire il walk/run test di 12 minuti (12m-WRT) in accordo con le linee guida presenti in letteratura.

Misure di outcome

Per la valutazione delle funzioni cognitive, sono stati utilizzati due test abbondantemente adoperati sia nella ricerca che nella pratica clinica: il Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) e il Symbol Digit Modality Test (SDMT). Entrambi i test sono stati utilizzati per esaminare la velocità di processazione delle informazioni e le funzioni della sostanza bianca nei soggetti sani e in differenti popolazioni. Il PASAT è stato eseguito tramite l'utilizzo di una traccia audio riprodotta da un personal computer, questa consisteva in 61 stimoli applicati ad una distanza di tre secondi l'uno dall'altro. Ai soggetti veniva chiesto di sommare ad ogni nuovo numero quello direttamente precedente ad esso, il

risultato finale considerava il numero di cifre corrette date (su 60 possibili) in ogni trial. L'SDMT è un esercizio di sostituzione nel quale i soggetti avevano 90 secondi per accoppiare specifici numeri con figure geometriche usando uno schema di riferimento. In questo studio sono state raccolte le risposte orali date dai partecipanti e il numero totale delle sostituzioni corrette (in un range compreso tra 0 e 110) veniva considerato come il risultato finale del test. I risultati finali dei test PASAT e SDMT sono stati normalizzati secondo i precedenti presenti in letteratura, Amato et al., come segue: PASAT normalizzato = risultato finale - 1.698 • (età di formazione scolastica - 12,4) SDMT normalizzato = risultato finale - 1.029 • (età formazione scolastica - 12,4). Le normalizzazioni sono state usate per ogni analisi statistica. Il 12m-WRT è stato eseguito su un percorso adatto alla corsa, sul quale sono stati disposti appositamente per marcare la distanza dei coni segnalatori a specifici intervalli (100m) in modo tale da misurare lo spazio del percorso. I partecipanti hanno iniziato con un riscaldamento della durata di 5 minuti e poi hanno eseguito il test di corsa/cammino della durata di 12 minuti. A questi è stato richiesto di coprire la distanza più lunga possibile nel tempo indicato, e sono stati lasciati liberi di modulare la loro velocità. Il cammino era concesso ma comunque i partecipanti sono stati incoraggiati a spingersi al massimo delle loro potenzialità in modo da coprire il massimo della distanza possibile per loro. La distanza totale percorsa da ogni partecipante è stata utilizzata per calcolare la VO₂max in accordo con Bandyopadhyay (Bandyopadhyay, A. C. S et al 2006) come segue: VO₂max = (22.352 • distanza coperta in Km) - 11.288. La frequenza cardiaca (HR) è stata misurata usando un cardifrequenzimetro elastico toracico dotato di sensore (Polar H10, Polar Electro, U.S.A). La distanza totale è stata misurata basandosi sul fatto che un giro totale del tracciato corrispondeva ad una lunghezza di 400 m. Alla fine del test, sono state raccolte le frequenze cardiache dei partecipanti e l'intensità di sforzo percepita (RPE) attraverso la scala di BORG (1 = minimo sforzo percepito; 10 = massimo sforzo percepito), in modo da determinare se il 12m-WRT fosse stato eseguito correttamente (i.e se gli individui avessero massimalizzato la distanza percorsa). Il test veniva considerato eseguito correttamente quando i valori dell'HR e della RPE raggiungevano valori >90% rispetto a quelli raccolti durante i test cardiopolmonari con carichi incrementali (i.e, HR ≥ 90% del massimo correlato all'età e RPE ≥ 8.5).

Analisi statistica

Il test di Shapiro-Wilk ha mostrato che tutte le variabili erano normalmente distribuite. Per valutare possibili differenze dei parametri registrati di VO₂max tra maschi e femmine è stato eseguito un T-Test non accoppiato utilizzando come variabile di discriminazione dei gruppi il sesso dei partecipanti (maschi vs femmine).

Successivamente è stata eseguita una correlazione bivariata tra VO2max e misurazioni cognitive in entrambi i gruppi (maschi e femmine).

L'analisi principale consisteva in una serie di correlazioni bivariate tra età, VO2max, PASAT e SDMT. In aggiunta, sono state eseguite due correlazioni parziali tra VO2max e dati grezzi di PASAT e SDMT, adeguati entrambe per età.

Al fine di valutare le possibili differenze sia fisiche che cognitive relative ai diversi livelli di istruzione, abbiamo confrontato ogni misura (VO2max, PASAT e SDMT) in tre sottogruppi definiti dal grado scolastico (scuola secondaria di primo grado, scuola secondaria di secondo grado e università) mediante un'analisi ANOVA a una via.

Successivamente, sono state eseguite correlazioni bivariate separate per ciascun gruppo di livello scolastico per valutare possibili differenze tra loro. Per ciascuna di queste correlazioni, è stato misurato il calcolo della potenza post-hoc utilizzando software dedicato (G-Power 3.1). Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando SPSS 23.

Progetto “Cervelli in Movimento”

Partecipanti

Questo studio è stato eseguito in due giornate. Nella prima giornata sono stati arruolati 27 studenti della Scuola Medica dell'Università degli studi di Genova come membri del teamwork che avrebbe guidato l'esecuzione dei test. A questi studenti è stata fatta una breve introduzione relativa ai benefici dell'attività fisica come importante mezzo di prevenzione delle patologie più diffuse al mondo, successivamente sono stati informati sui benefici a carico del sistema nervoso e della plasticità neuronale corticale. Gli studenti hanno avuto modo di apprendere l'importanza della memoria di lavoro, componente cognitiva indispensabile per l'apprendimento, in grado di archiviare, mantenere e manipolare le informazioni acquisite per brevi periodi di tempo. A tutto il team è stato spiegato l'obiettivo dell'evento, le modalità di esecuzione e valutazione dei due test cognitivi (PASAT) e (SDMT) da somministrare ai partecipanti e la modalità di misurazione della capacità aerobica che differentemente dall'esperimento prevedevano l'utilizzo del Test di Cooper. All'interno del gruppo di lavoro sono stati formati dei gruppi con differenti ruoli. 10 esaminatori cognitivi avevano il compito di guidare i soggetti nell'esecuzione dei test cognitivi e correggerli. 8 responsabili di batteria seguivano i ragazzi durante tutto l'evento sportivo: coordinavano gli spostamenti, e portavano gli studenti nelle rispettive stazioni libere, assicurandosi che alla fine della giornata tutti gli studenti di cui erano responsabili avessero completato tutte le misurazioni. Inoltre, avevano il compito di coordinare il riscaldamento antecedente al test motorio e seguire la loro batteria in coda, per

monitorare costantemente gli studenti. 4 cronometristi, dotati di cronometro manuale, erano deputati all'organizzazione delle schiere e delle partenze delle batterie durante il test motorio e al raccoglimento dei tempi parziali e del tempo finale di ciascun soggetto. 3 guardia – campo, era una figura di controllo che si assicurava il corretto svolgimento del test motorio e che non insorgessero delle problematiche nel tracciato. 1 addetto alla bioimpedenziometria aveva il compito di raccogliere i dati antropometrici di ogni partecipante ed inoltre aiutava il medico specialista nell'esecuzione delle valutazioni bioimpedenziometriche. 1 spalla restava a disposizione di professori e studenti durante l'intera durata dell'evento qualora fossero sorte complicazioni o dubbi di qualunque tipo. Al termine della prima giornata agli studenti è stata comunicata la data e il luogo di svolgimento dell'evento sportivo, che si è tenuto il 09/10/2019 dalle 8:30 alle 13:00 presso il Centro Sportivo Lago Figoi (Genova); struttura facilmente raggiungibile, dotata di ampi spazi adatti all'esecuzione di test fisici ad un numero elevato di partecipanti, la quale è stata precedentemente predisposta con tavoli e sedie necessari per sottoporre i candidati ai test cognitivi. Nella seconda fase dello studio, sono stati arruolati 79 soggetti sani (40 maschi e 39 femmine, di età media 9 ± 1.06 , range 7 – 10), studenti della scuola primaria iscritti alle classi 3° e 5° degli istituti O.Foglietta e N.Tommaseo di Genova. Tutti i soggetti non hanno manifestato o non avevano storia di malattia e sintomi che potessero limitare le performance ai test di corsa e di cammino, tra le quali interventi chirurgici, patologie ortopediche degli arti inferiori, ipertensione e altre condizioni cardiovascolari per le quali il test potesse risultare non raccomandabile. I partecipanti sono stati convocati presso il centro sportivo Lago Figoi, dopo una spiegazione accurata delle procedure metodologiche, ma non dell'obiettivo dell'esperimento, sono stati suddivisi in batterie da 8-10 soggetti al fine di garantire la fattibilità dei test fisici e cognitivi, nel rispetto della sicurezza e della attendibilità degli stessi.

Protocollo sperimentale

I partecipanti sono stati valutati all'interno di una singola sessione di lavoro, nella quale sono stati collezionati dati riguardo le capacità cognitive e fisiche. All'arrivo al centro sportivo, sono state raccolte informazioni descrittive riguardo i soggetti partecipanti, inclusa l'età e la classe scolastica. Successivamente, i soggetti sono stati condotti in una stanza, dove sono stati sottoposti ad una valutazione bioimpedenziometrica. Durante la visita bioimpedenziometrica, sono state raccolte informazioni riguardo valori antropometrici; altezza e peso di ogni soggetto, questi dati sono stati utilizzati per calcolare l'indice di massa corporea BMI, rapportando il peso in chilogrammi e il quadrato dell'altezza in metri. Poi, un medico specialista, tramite l'utilizzo di una bilancia bioimpedenziometrica ha effettuato una misurazione della percentuale di grasso corporeo. Successivamente i soggetti sono stati fatti accomodare su una sedia comoda e gli sono stati sottoposti

i due test cognitivi PASAT e SDMT. Le postazioni per l'esecuzione dei test cognitivi sono state posizionate lungo il perimetro del campo sportivo a distanza l'una dall'altra per permettere agli esaminandi di svolgere le prove in una condizione di silenzio e tranquillità. Un intervallo di 5 minuti è stato concesso tra i 2 test cognitivi in modo tale da consentire il riposo. In seguito, i partecipanti hanno potuto eseguire il walk/run test della distanza di 1 miglio, in accordo con le linee guida presenti in letteratura.

Misure di outcome

I soggetti sono stati condotti su un percorso adatto alla corsa, sono stati disposti appositamente per marcare la distanza dei coni segnalatori a specifici intervalli (100m) in modo tale da misurare lo spazio del percorso. I partecipanti hanno iniziato con un riscaldamento della durata di 5 minuti e poi sempre seguiti dai rispettivi responsabili di batteria, hanno eseguito il test di corsa/cammino. Al fine di adattare il test ad una categoria di soggetti molto giovani si è deciso che i ragazzi eseguissero 4 giri del percorso e il test veniva considerato terminato alla fine del quarto giro, dopo aver percorso la distanza di 1 miglio. Questi sono stati lasciati liberi di modulare la loro velocità, il cammino era concesso ma comunque i partecipanti sono stati incoraggiati a spingersi al massimo delle loro potenzialità in modo da coprire la distanza prefissata nel più breve tempo possibile. È stato utilizzato un cronometro per raccogliere i tempi parziali di ogni partecipante ad ogni giro del tracciato percorso e il tempo finale al termine della prova. La distanza totale è stata misurata basandosi sul fatto che un giro totale del tracciato corrispondeva ad una lunghezza di 400 m. Gli individui che hanno partecipato al Test di Cooper sono stati classificati sulla base della distanza coperta nel test e sulla base del tempo che hanno impiegato per percorrerla adattata a sesso ed età dei partecipanti. Per quanto riguarda la valutazione delle funzioni cognitive, sono stati utilizzati gli stessi test cognitivi utilizzati nell'esperimento: il PASAT e l'SDMT. I risultati finali dei test PASAT e SDMT sono stati normalizzati secondo i precedenti presenti in letteratura, Amato et al., come segue: PASAT normalizzato = risultato finale - 1.698 • (età di formazione scolastica - 12.4) SDMT normalizzato = risultato finale - 1.029 • (età formazione scolastica - 12.4). Le normalizzazioni sono state usate per ogni analisi statistica.

Analisi statistica

I dati ottenuti sono stati suddivisi in dati antropometrici, che comprendono le misurazioni di altezza, peso, BMI e percentuale di massa grassa, e in dati fisici e cognitivi, che comprendono i risultati del test fisico e dei test cognitivi. I dati ottenuti durante il test fisico (in minuti) sono stati trasformati in valore di VO₂max utilizzando la formula in accordo con Kirk J. Cureton (Cureton 1994):

$$VO2 \text{ max} = -8.41(\text{MRW}) + 0.34 (\text{MRW})^2 + 0.21(\text{Età} * \text{Sesso}) - 0.84(\text{BMI}) + 108.94$$

Dove MRW sono i minuti utilizzati per completare il test di 1 miglio e la variabile Sesso acquisiva valore 1 nei maschi e 0 nelle femmine.

Il test di Shapiro-Wilk ha mostrato che tutte le variabili erano normalmente distribuite.

Per analizzare i valori ottenuti nei test antropometrici e nei test cognitivi e fisici rispetto ai dati normativi riscontrati in letteratura, è stato utilizzato un t-test per medie singole. I valori normativi sono stati ricavati ricercando su PubMed® studi che comprendano le parole chiave “normative value”, “normative data”, “reference value” o “reference data” nel titolo. Che abbiano un campione di soggetti maggiore di 300, e appartenenti allo stato italiano o a stati europei, dando priorità a studi di recente pubblicazione.

Successivamente è stata eseguita una serie di correlazioni bivariate tra VO2max, PASAT e SDMT per entrambi le classi scolastiche (terze e quinte).

Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando SPSS 23.

Risultati

- **Studio pilota:** tutti i partecipanti hanno completato le sessioni di valutazione senza riscontrare problematiche. La frequenza cardiaca media misurata alla fine del 12m-WRT era di 180.6 ± 11.8 bpm, corrispondente a $91.7 \pm 6.5\%$ della frequenza cardiaca massimale soggettiva. Il valore medio di RPE riportato al termine del 12m-WRT era 8 (range 7-10). I risultati non normalizzati ottenuti nel PASAT sono stati: 39.69 ± 11.32 per le scuole medie, 42.82 ± 12.76 per le scuole superiori e 49.63 ± 8.16 per gli studenti universitari. Per quanto riguarda il test SDMT, i risultati non normalizzati erano: 53.30 ± 9.88 , 62.67 ± 6.57 e 73.63 ± 10.86 per studenti di scuole medie, superiori e università rispettivamente. I valori medi di VO₂Max che abbiamo ottenuto sono stati: 38.96 ± 10.87 ml kg⁻¹ min⁻¹ per i partecipanti di sesso maschile e 28.13 ± 6.71 ml kg⁻¹ min⁻¹ per i partecipanti di sesso femminile. La tabella 1 mostra i risultati di tutti i partecipanti di questo studio nei test neurocognitivi e i risultati del 12m-WRT comparati con i dati normativi correlati all'età.

Tab.1

Participant	School Grade	Age	Sex	Aerobic Fitness	SDMT	PASAT
1	Primary	10	F	Poor	58.64	23.26
2	Primary	12	F	Average	80.59	51.87
3	Primary	12	F	Below Average	60.59	40.87
4	Primary	13	M	Average	73.56	51.67
5	Primary	13	M	Average	61.06	67.67
6	Primary	13	M	Below Average	51.56	42.17
7	Primary	13	M	Above Average	57.56	52.17
8	Primary	13	M	Excellent	54.56	51.17
9	Primary	13	M	Below Average	59.06	37.17
10	Primary	13	M	Below Average	56.56	41.17
11	Primary	14	M	Average	62.03	42.97
12	Primary	14	F	Below Average	79.03	43.97
13	Secondary	15	M	Excellent	76.49	64.77
14	Secondary	15	F	Average	75.50	57.77
15	Secondary	16	F	Average	52.47	43.08
16	Secondary	16	F	Below Average	64.47	37.07
17	Secondary	16	M	Average	67.97	34.57
18	Secondary	17	F	Average	67.44	33.38
19	Secondary	17	M	Below Average	66.44	27.38
20	Secondary	17	F	Below Average	61.44	48.38
21	Secondary	18	F	Above Average	63.41	58.18
22	University	20	F	Poor	69.35	54.28
23	University	20	M	Below Average	58.85	33.28
24	University	21	F	Below Average	57.32	51.09
25	University	21	F	Below Average	70.82	55.08
26	University	21	M	Average	66.82	53.09
27	University	22	F	Below Average	55.30	44.39
28	University	22	F	Below Average	53.29	48.89
29	University	22	F	Average	72.80	51.39
30	University	23	M	Above Average	81.77	50.19
31	University	23	M	Above Average	72.27	48.19
32	University	24	M	Above Average	84.24	43.99
33	University	24	F	Poor	54.24	46.49
34	University	25	M	Excellent	76.30	53.89
35	University	26	M	Below Average	64.18	45.10
36	University	27	F	Poor	56.65	37.40
37	University	28	M	Below Average	51.62	31.20
38	University	30	M	Average	40.06	16.30
39	University	31	M	Below Average	62.53	35.11
40	University	37	F	Poor	52.36	22.92

Una significativa correlazione tra VO₂Max e valutazione delle funzioni cognitive è stata riscontrata sia nei soggetti di sesso maschile ($r = 0.521$, $p = 0.015$ per il PASAT e $r = 0.573$, $p = 0.006$ per SDMT)

e nei soggetti di sesso femminile ($r = 0.592$, $p = 0.007$ per il PASAT e $r = 0.396$, $p = 0.042$ per SDMT). Per questo motivo, nonostante il T-test per campioni indipendenti ha mostrato una significativa differenza tra maschi e femmine ($T = 3.74$; $p < 0.001$), i partecipanti sono stati considerati tutti insieme. Come risultato della principale analisi, è stata trovata una significativa correlazione tra $VO_2\text{Max}$ e PASAT ($r = 0.442$; $p = 0,004$) (Fig. 1) e tra $VO_2\text{Max}$ e SDMT ($r = 0.454$; $p = 0.003$) (Fig. 2). Nessuna significativa correlazione si ha invece tra test cognitivi ed età o tra età e $VO_2\text{Max}$.

Inoltre, la significativa correlazione tra $VO_2\text{Max}$ e risultati non normalizzati di PASAT e SDMT veniva mantenuta anche dopo il loro adattamento per età (PASAT: correlazione parziale = 0.446; $p = 0.004$; SDMT: correlazione parziale = 0.451; $p = 0.004$)

L'analisi della varianza (ANOVA) non ha rivelato differenze significative tra i differenti livelli scolastici relativamente ai valori di $VO_2\text{Max}$, valori normalizzati del PASAT e valori normalizzati dell'SDMT. Nella tabella 2 vengono riassunti i risultati ottenuti dall'analisi bivariata eseguita per ogni categoria scolastica. Sono stati trovati 2 differenti trends nelle correlazioni di PASAT e SDMT in relazione al livello di educazione scolastica. Nello specifico, negli studenti delle scuole medie e superiori lo stato di fitness aerobica è maggiormente correlato alle capacità di WM quando queste sono analizzate tramite il test PASAT. Negli studenti universitari, viceversa, all'aumentare della performance aerobica, si è osservato un incremento delle capacità cognitive esaminate tramite il test SDMT.

Fig. 1 Correlazione $VO_2\text{Max}$ /PASAT

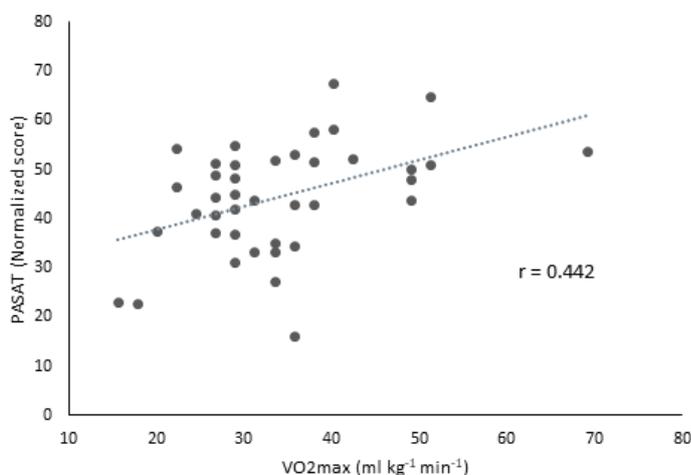
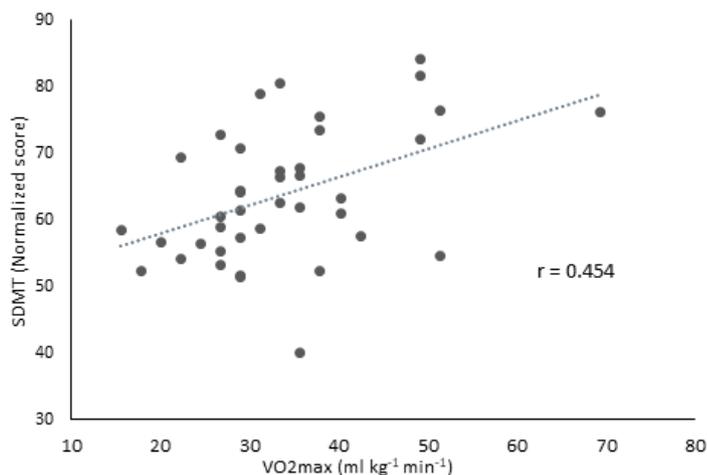


Fig. 2 Correlazione VO2Max/SDMT



Tab. 2 Correlazione tra PASAT e SDMT in 3 gruppi di età.

	PASAT			SDMT		
	r	p	Power	r	p	Power
Scuole Medie	0.782*	0.003*	0.974*	0.031	0.938	/
Scuole Superiori	0.689*	0.040*	0.688*	0.455	0.219	/
Università	0.259	0.284	/	0.601*	0.006*	0.870*

- **Progetto “Cervelli in Movimento”**: tutti i partecipanti hanno completato le sessioni di valutazione senza riscontrare problematiche.
 - o Studenti delle classi terze:
 - Misure antropometriche: la media delle altezze è risultata 1,24 m nelle femmine e 1,35 m nei maschi; la media dei pesi 27,4 kg nelle femmine e 30,95 kg nei maschi; la media delle percentuali di massa grassa 22,8 % nelle femmine

e 16,8% nei maschi; la media della BMI 17,7 kg/m² nelle femmine e 16,85 kg/m² nei maschi.

- Misure cognitive e fisiche: i risultati ottenuti nel test PASAT sono stati: 21,54 nei maschi e 22,23 nelle femmine. per quanto riguarda il test SDMT i risultati sono stati: 30,07 nei maschi e 31,28 nelle femmine. I valori medi di VO₂Max che abbiamo ottenuto sono stati 45,81 ml kg⁻¹ min⁻¹ nei maschi e 43,04 ml kg⁻¹ min⁻¹ nelle femmine.

Questi dati se confrontati ai valori normativi presenti in letteratura ci indicano la presenza di differenze significative in diversi ambiti (Tab. 3-4). Relativamente ai dati antropometrici: l'altezza media dei soggetti che abbiamo raccolto in questo studio risulta in linea con i dati normativi nelle femmine ($t = 3,001$; $p = 0,008$) e leggermente superiore invece nei maschi ($t = 4,183$; $p < 0,001$). Il peso medio dei soggetti è risultato superiore ai dati normativi sia nelle femmine ($t = 4,036$; $p = 0,001$) che nei maschi ($t = 5,390$; $p < 0,001$). La percentuale media di massa grassa dei soggetti arruolati è risultata significativamente superiore al dato normativo sia nelle femmine ($t = 4,106$; $p < 0,001$) che nei maschi ($t = 6,064$; $p < 0,001$). Anche la media delle BMI raccolte nel nostro studio è superiore al dato normativo sia nelle femmine ($t = 4,042$; $p < 0,001$) che nei maschi ($t = 4,090$; $p = 0,001$). Questi risultati sono coerenti alla tendenza che si è sviluppata negli ultimi anni, soprattutto negli individui di età precoce, al decadimento della forma fisica. Per quanto riguarda il test PASAT i ragazzi del nostro studio hanno ottenuto un risultato medio paragonabile al dato normativo nelle femmine ($t = 0,116$; $p = 0,909$) e nei maschi ($t = 0,461$; $p = 0,653$), dato che risulta positivo considerando anche la difficoltà del test paragonata ad un'età così precoce. Anche i risultati del test SDMT, non riscontrano punteggi statisticamente differenti rispetto ai dati normativi, sia nelle femmine ($t = 0,325$; $p = 0,749$) che nei maschi ($t = 0,588$; $p = 0,566$). I risultati della VO₂Max, invece, risultano statisticamente superiori ai valori normativi, nelle ragazze ($t = 9,513$; $p < 0,001$) e nei ragazzi ($t = 11,36$; $p < 0,001$).

- Studenti delle classi quinte:
 - Misure antropometriche: la media delle altezze è risultata 1,38 m nelle femmine e 1,42 m nei maschi; la media dei pesi 34,05 kg nelle femmine e 37 kg nei maschi; la media delle percentuali di massa grassa 20,7% nelle femmine e 16,55% nei maschi; la media della BMI 17,47 kg/m² nelle femmine e 18,21 kg/m² nei maschi.
 - Misure cognitive e fisiche: i risultati ottenuti nel test PASAT sono stati: 24 nei maschi e 22,79 nelle femmine. I risultati ottenuti nell'SDMT sono stati: 38,76 per i maschi e 44,79 per le femmine. I valori medi di VO₂Max ottenuti: 45,58 ml kg⁻¹ min⁻¹ nei maschi e 42,39 ml kg⁻¹ min⁻¹ nelle femmine.

Anche tra gli studenti delle classi quinte viene confermato il trend osservato precedentemente (Tab. 3-4). Riguardo ai dati antropometrici (Tab. 3) si osserva che i soggetti che abbiamo arruolato presentano una altezza media superiore al dato normativo, sia le femmine ($t = 3,612$; $p = 0,002$) che i maschi ($t = 6,345$; $p < 0,001$). Sui restanti dati antropometrici si presenta un peggioramento dei valori medi ottenuti se confrontati con i dati normativi riguardo: al peso nelle femmine ($t = 3,822$; $p = 0,001$) e nei maschi ($t = 4,665$; $p < 0,001$), alla percentuale di massa grassa nelle femmine ($t = 3,600$; $p = 0,002$) e nei maschi ($t = 4,160$; $p < 0,001$), alla BMI nelle femmine ($t = 3,232$; $p = 0,004$) e nei maschi ($t = 3,604$; $p = 0,001$). Sul test PASAT abbiamo registrato risultati leggermente più bassi rispetto ai valori normativi presenti in letteratura che risulta significativa nelle femmine ($t = 3,66$; $p = 0,002$) e solo una tendenza nei maschi ($t = 1,742$; $p = 0,094$) coerentemente anche in questo caso alla difficoltà del test che è stato somministrato a soggetti in età fanciullesca. I risultati dell'SDMT hanno invece confermato un sostanziale miglioramento rispetto ai valori normativi nelle femmine ($t = 2,795$; $p = 0,012$) e nei maschi ($t = 2,214$; $p = 0,037$). I valori di VO₂Max sono risultati significativamente migliori rispetto al dato normativo nelle femmine ($t = 4,572$; $p = 0,001$) ma non nei maschi ($t = 0,774$; $p = 0,447$).

È stata riscontrata una correlazione significativa tra VO₂Max e BMI sia nelle le classi terze ($r^2 = 0,470$; $p = 0,001$) che nelle le classi quinte ($r^2 = 0,700$; $p < 0,001$) (Fig. 3-4). Abbiamo riscontrato una correlazione significativa anche tra

VO₂Max e %FM ($r^2 = 0,279$; $p = 0,002$ per le terze; $r^2 = 0,811$; $p < 0,001$ per le quinte) (Fig. 5-6). Non abbiamo registrato correlazioni significative tra VO₂Max e test SDMT, mentre abbiamo registrato una tendenza tra VO₂Max e PASAT tra gli studenti delle classi quinte ($r^2 = 0,070$; $p = 0,087$) (Fig.7).

Tab. 3: Valori antropometrici “Cervelli in movimento”.

		RISULTATI OTTENUTI		DATI NORMATIVI	
		F	M	F	M
CLASSI TERZE	Altezza (m)	1,24	1,35	1,26	1,27
	Peso (Kg)	27,4	30,95	25	25,4
	%FM (%)	22,85	16,8	17,5	13
	BMI (Kg/m ²)	17,74	16,85	15,6	15,86
CLASSI QUINTE	Altezza (m)	1,38	1,42	1,35	1,34
	Peso (Kg)	34,05	37	30,5	29,78
	%FM (%)	20,7	16,55	18,85	13,45
	BMI (Kg/m ²)	17,47	18,21	16,73	16,58

Tab. 4: Test cognitivi e test fisici “Cervelli in movimento”. In * i dati significativi ($p < 0,05$).

		RISULTATI OTTENUTI		DATI NORMATIVI	
		F	M	F	M
CLASSI TERZE	PASAT	22,23	21,54	22,5	22,5
	SDMT	31,28	30,07	30,57	28,63
	VO ₂ Max (ml/min/Kg)	43,04*	45,81*	37,37	38,06
CLASSI QUINTE	PASAT	22,79*	24,00	27,1	27,1
	SDMT	44,79*	38,76*	37,33	34,30
	VO ₂ Max (ml/min/Kg)	42,04*	45,58	38,96	43,82

Fig. 3 Correlazione VO2Max/BMI ($r^2 = 0,470$; $p = 0,001$)

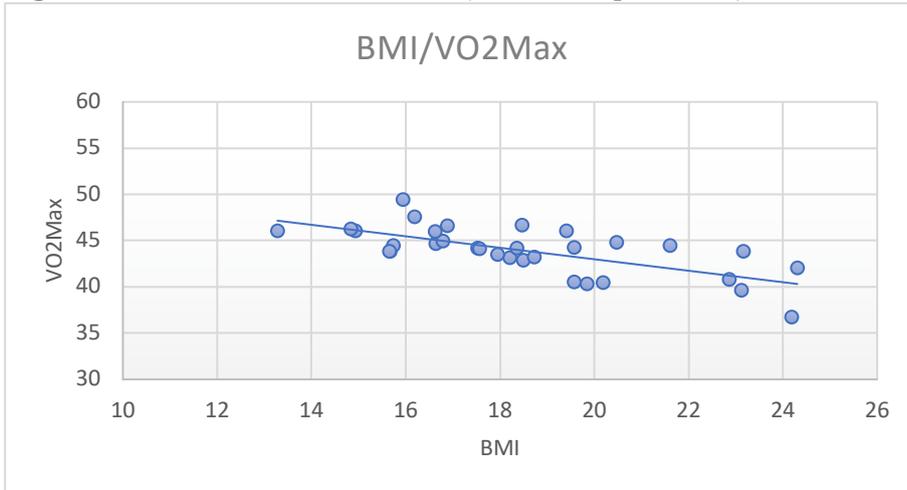


Fig. 4 correlazione VO2Max/BMI ($r^2 = 0,700$; $p < 0,001$)

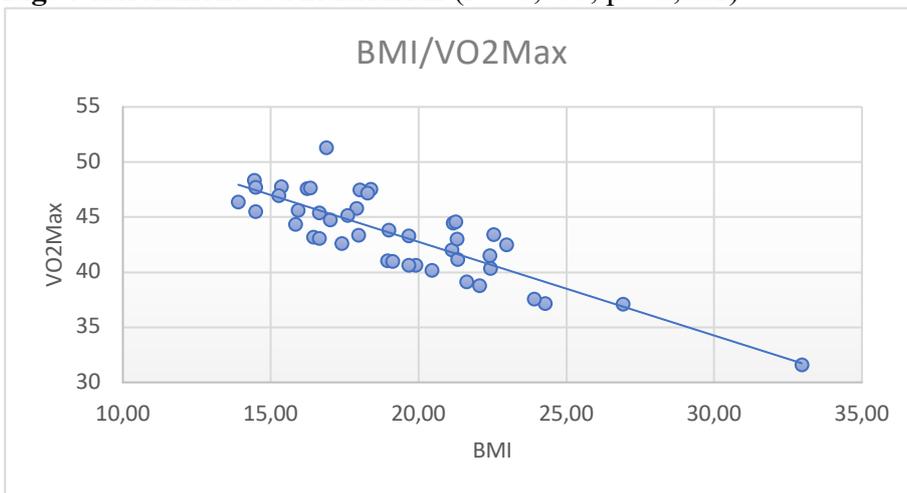


Fig. 5 correlazione VO2Max/%FM ($r^2 = 0,279$; $p = 0,002$)

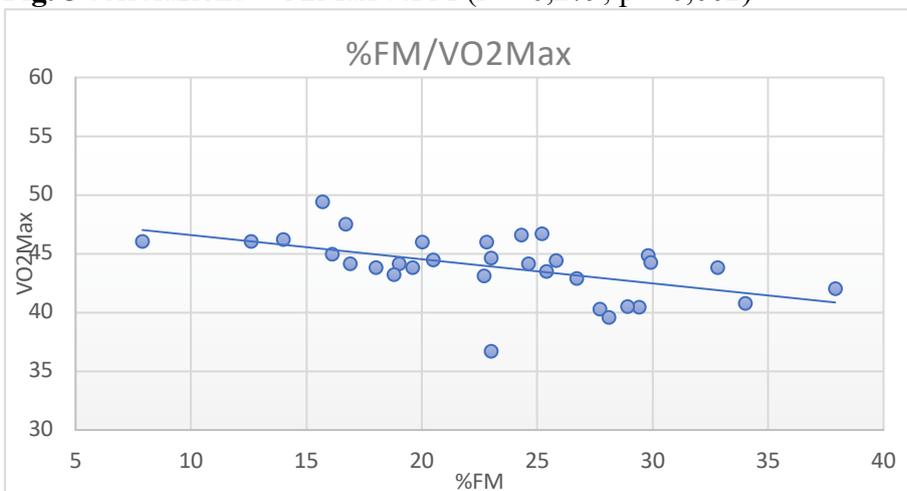


Fig. 6 correlazione VO2Max/%FM ($r^2 = 0,811$; $p < 0,001$)

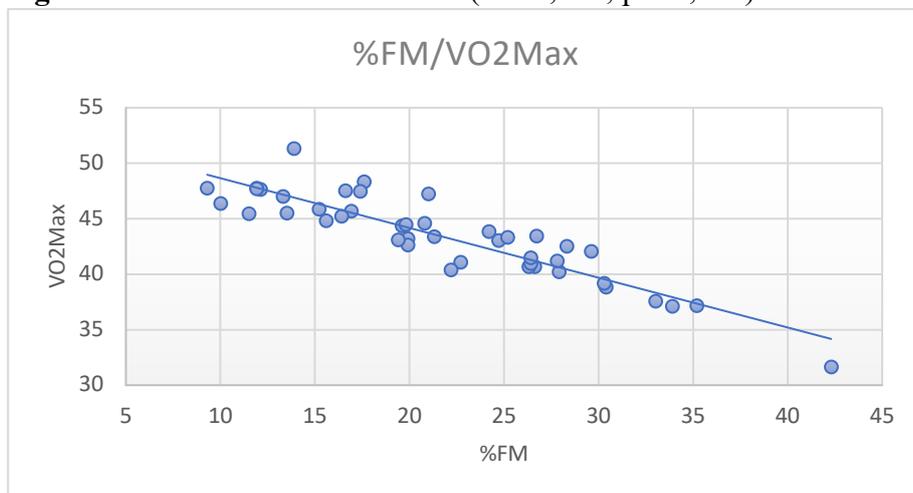
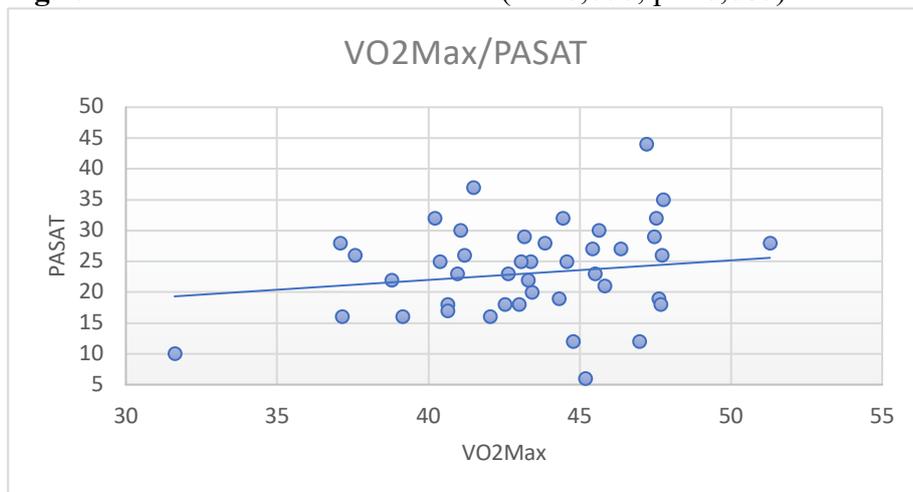


Fig.7: correlazione VO2Max/PASAT ($r^2 = 0,070$; $p = 0,087$)



Discussione

- **Studio pilota:** come atteso abbiamo riscontrato una differenza sulla VO₂Max tra maschi e femmine; i maschi hanno mostrato valori più elevati di VO₂Max rispetto a alle femmine come già documentato in letteratura (D.I. Bradshaw et al 2005). Sia nei maschi che nelle femmine si è riscontrata una correlazione significativa tra capacità aerobiche, espresse attraverso i valori di VO₂Max e capacità cognitive, espresse attraverso i risultati di PASAT e SDMT. Pertanto, i risultati dello studio indicano che, in entrambi i sessi, maggiori capacità aerobiche siano associate a migliori performance nelle attività che caratterizzano la natura sfaccettata della memoria di lavoro (WM), confermando l'ipotesi secondo la quale una migliore capacità cardiorespiratoria possa indurre un aumento del controllo cognitivo sulle funzioni deputate alla WM (Kamijo, K et al, 2011). I risultati presenti in questo studio, suggeriscono inoltre che negli studenti delle scuole medie e superiori si sono riscontrati valori predittivi più elevati del PASAT associato a 12m-WRT, mentre nella categoria degli studenti universitari in associazione con il 12m-WRT si sono riscontrati valori predittivi più elevati nell'SDMT. Questi differenti trends possono essere spiegati dai diversi effetti che l'attività fisica induce su differenti aree cerebrali. Nel test PASAT, i partecipanti avevano un tempo limitato per dare la risposta corretta, mentre ciò non avviene nell'SDMT. Questa differenza intrinseca nell'esecuzione dei test li rendono diversamente sensibili alla velocità di processazione delle informazioni. In aggiunta, è stato documentato il medesimo test, somministrato in maniera uditiva (PASAT) o visiva (PVSAT) ha risultati differenti in termini di attivazione cerebrale e punteggio ottenuto (Royan, J., et al 2004; Gielen, J., et al 2018). Lo stimolo uditivo del PASAT determina un effetto penalizzante sul grado di accuratezza e sul tempo di reazione (Royan, J., et al 2004). Gli autori suggeriscono che, l'ottenimento di risultati peggiori nel PASAT possano essere ascritti ad un "effetto interferenza" prodotto dal conflitto tra lo stimolo uditivo in ingresso (input) e lo stimolo verbale in uscita (output), confermando l'ipotesi che ci sia un maggiore impegno della velocità di processazione delle informazioni durante il PASAT. La differenza riguardo la somministrazione di stimoli uditivi e visivi si è stata anche osservata nell'attività corticale; nello specifico, nel giro cingolato anteriore e nella corteccia insulare, la quale risulta influenzata significativamente dalla modalità dei test, mostrando una attivazione più pronunciata durante i test uditivi (Gielen, J., et al 2018). Come già preannunciato, sembra che questi fattori siano diversamente influenzati dall'esercizio fisico, in relazione all'età. Per l'appunto, precedenti studi hanno mostrato che l'esercizio fisico possa giocare un ruolo cruciale nel migliorare la velocità di processazione

delle informazioni e sulla soppressione delle interferenze, soprattutto nelle fasi precoci dello sviluppo neurocognitivo (S.M. Buck et al, 2008). Molti studi suggeriscono anche che la capacità aerobica possa modulare l'efficienza dei circuiti neuronali, implementando il controllo cognitivo nella fascia di età preadolescenziale. Inoltre, si è dimostrato che l'attività fisica sia coinvolta nello sviluppo di differenti strutture cerebrali nella adolescenza, incluse quelle maggiormente attivate durante i test uditivi, ovvero, la corteccia cingolata anteriore (M.W. Voss et al 2011).

Tali evidenze possono spiegare perché la correlazione trovata tra VO₂Max e PASAT è più significativa tra gli studenti delle scuole medie e superiori. La correlazione invece è meno significativa all'aumentare dell'età dei soggetti analizzati; questo potrebbe essere legato all'intervallo inter-stimolo utilizzato nel presente studio (3 secondi) per permettere a soggetti di ogni età di essere sottoposti al test. Tale intervallo potrebbe risultare adeguato tra i bambini ed adolescenti, ma essere meno difficile per gli studenti universitari, registrando un effetto tetto tra i risultati dei soggetti appartenenti a questa categoria (Woods, D. L., et al 2018).

Al contrario, la forte correlazione osservata tra VO₂Max e SDMT negli studenti universitari potrebbe essere dovuta alla maggiore validità, attendibilità e sensibilità dell'SDMT, comparato al PASAT, nel valutare la WM in un gruppo di soggetti adulti sani o patologici.

Da notare che non abbiamo riscontrato alcuna correlazione tra età e dati normalizzati delle capacità cognitive. Questo è in linea con i precedenti risultati, mostrando che la capacità aerobica è l'elemento maggiormente correlato al rendimento scolastico nella fascia di età preadolescenziale rispetto ad altre variabili come: età, forza muscolare, caratteristiche antropometriche e stato socioeconomico (D.M. Castelli, et al 2007).

Questi risultati inoltre suggeriscono che le misure adottate possano essere utilizzate in età preadolescenziale e adolescenziale per valutare la relazione tra i domini fisici e cognitivi, facendo particolare attenzione nello scegliere il corretto strumento di valutazione coerentemente al livello scolastico.

- **Progetto “Cervelli in Movimento”**: considerando i risultati ottenuti, nei soggetti esaminati in questo studio abbiamo riscontrato una differenza nei valori antropometrici rispetto al dato normativo presente in letteratura. A parità di età, sia nei maschi che nelle femmine la media delle altezze dei soggetti esaminati superava la media normativa. Anche il peso, la BMI e la %FM sono risultate sopra la media nei soggetti esaminati, confermando una tendenza presente da diversi anni che testimonia un progressivo aumento ponderale della

popolazione preadolescenziale e adolescenziale a livello globale (Department of Health, 2011). I risultati della VO₂Max esaminati tramite metodi indiretti hanno indicato che, in entrambi i sessi, il dato che abbiamo ottenuto nel nostro studio sia migliore rispetto al dato normativo, evidenziando come i soggetti esaminati siano più performanti sul piano aerobico rispetto ai valori medi considerati. Questo dato potrebbe sembrare in controtendenza rispetto ai risultati che abbiamo ottenuto nei valori antropometrici, ma bisogna sempre considerare che: in primis i nostri soggetti risultano più alti rispetto alla media e questo già parzialmente giustificerebbe l'aumento ponderale in quanto suggerisce uno sviluppo corporeo maggiore, inoltre, come abbiamo già specificato, le variabili che influenzano maggiormente la VO₂Max sono: la capacità di diffusione polmonare dell'O₂, la gittata sistolica, la capacità di trasporto dell'O₂, le caratteristiche dell'apparato muscolare e non i valori antropometrici (Bassett, D. R., & Howley, E. T. 2000).

Abbiamo riscontrato una correlazione significativa tra i valori di VO₂Max e BMI (Fig. 3-4) e tra VO₂Max e %FM (Fig. 5-6), confermando come sebbene queste misure non siano considerate i principali agenti modificanti la VO₂Max, vadano comunque a influire, soprattutto a livello preadolescenziale, sulle capacità aerobiche degli individui.

Non abbiamo rilevato una correlazione significativa tra VO₂Max e SDMT all'interno di questa categoria di soggetti, confermando quanto detto nello studio pilota; ovvero, che questo test sia più valido, attendibile e sensibile se sottoposto ad una popolazione di soggetti adulti e sani e viceversa perde la sua sensibilità se somministrato a fasce di età più precoci.

Al contrario, abbiamo rilevato una tendenza tra VO₂Max e PASAT negli studenti delle classi quinte (Fig.7), confermando anche in questo caso come l'esercizio fisico possa giocare un ruolo cruciale nel migliorare la velocità di processazione delle informazioni e sulla soppressione delle interferenze, soprattutto nelle fasi precoci dello sviluppo neurocognitivo.

Nonostante la difficoltà del test fosse elevata se confrontata all'età dei soggetti esaminati.

Tab. 3 Correlazione tra VO₂Max e test neurocognitivi (PASAT e SDMT) in cinque differenti gruppi di scolarizzazione. In * i valori significativi e le tendenze.

	PASAT		SDMT	
	r	p	r	p
Classi terze	0,003	0,794	0,023	0,415
Classi quinte	0,070*	0,087*	0,002	0,774
Medie	0,782*	0,002*	0,031	0,938
Superiori	0,689*	0,040*	0,455	0,219
Università	0,259	0,284	0,601*	0,006*

Conclusioni

In conclusione, i risultati ottenuti dai nostri studi evidenziano che i test indiretti di misurazione della VO₂Max siano associati alle performance cognitive relative a memoria di lavoro e velocità di elaborazione delle informazioni nei soggetti giovani e sani e come queste possano diventare un mezzo raccomandato per monitorare le capacità aerobiche, soprattutto in età scolastica, e permettano di adottare delle misure preventive per migliorare capacità di apprendimento e di memorizzazione nei giovani. I nostri dati introducono il primo grande spaccato di valutazione correlata di capacità aerobiche e cognitive in svariate fasce di età in Liguria, e stimolano futuri studi ad indagare ulteriormente le correlazioni che abbiamo trovato tra le coorti e testarne la rappresentatività statistica. Sono inoltre necessarie ulteriori ricerche per esplorare la correlazione tra VO₂Max e WM nelle persone con deficit cognitivi, al fine di valutare l'effetto di un intervento basato sull'allenamento aerobico in questa popolazione prima di raccomandarlo come attività neuroriabilitativa.

BIBLIOGRAFIA

- Chan, D. S., Abar, L., Cariolou, M., Nanu, N., Greenwood, D. C., Bandera, E. V., ... & Norat, T. (2019). World Cancer Research Fund International: Continuous Update Project—Systematic literature review and meta-analysis of observational cohort studies on physical activity, sedentary behavior, adiposity, and weight change and breast cancer risk. *Cancer Causes & Control*, 1-18.
- Office of Disease Prevention and Health Promotion. (2018). Physical Activity Guidelines Advisory Committee: Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. *Washington, DC, US Department of Health and Human Services*.
- Trost, S. G. (2004). School Physical Education in the Post-Report Era: An Analysis from Public Health. *Journal of Teaching in Physical Education*, 23(4), 318-337.
- Sedentary, B. R. N. (2012). Letter to the editor: standardized use of the terms "sedentary" and "sedentary behaviours". *Applied physiology, nutrition, and metabolism= Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*, 37(3), 540.
- Piercy, K. L., Troiano, R. P., Ballard, R. M., Carlson, S. A., Fulton, J. E., Galuska, D. A., ... & Olson, R. D. (2018). The physical activity guidelines for Americans. *Jama*, 320(19), 2020-2028.
- World Health Organization. WHO Global recommendations on physical activity for health. Geneva: World Health Organization; 2011.
- Morris, J. N., Heady, J. A., Raffle, P. A. B., Roberts, C. G., & Parks, J. W. (1953). Coronary heart-disease and physical activity of work. *The Lancet*, 262(6796), 1111-1120.
- Timmons, B. W., Naylor, P. J., & Pfeiffer, K. A. (2007). Physical activity for preschool children—how much and how? *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 32(S2E), S122-S134.
- Okely, A. D., Salmon, J., Vella, S., Cliff, D., Timperio, A., Tremblay, M., ... & Phillipson, L. (2012). A systematic review to update the Australian physical activity guidelines for children and young people.
- Physical Activity Guidelines Advisory Committee. (2008). Physical activity guidelines advisory committee report, 2008. *Washington, DC: US Department of Health and Human Services, 2008*, A1-H14.
- Lindström, J., Louheranta, A., Mannelin, M., Rastas, M., Salminen, V., Eriksson, J., ... & Tuomilehto, J. (2003). The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes care*, 26(12), 3230-3236.

- Eriksson, K. F., & Lindgärde, F. (1991). Prevention of Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise the 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia*, *34*(12), 891-898.
- WINGARD, D. L., BARRETT-CONNOR, E. L. I. Z. A. B. E. T. H., CRIQUI, M. H., & SUAREZ, L. (1983). Clustering of heart disease risk factors in diabetic compared to nondiabetic adults. *American Journal of Epidemiology*, *117*(1), 19-26.
- He, X. Z., & Baker, D. W. (2004). Body mass index, physical activity, and the risk of decline in overall health and physical functioning in late middle age. *American Journal of Public Health*, *94*(9), 1567-1573.
- Islami, F., Goding Sauer, A., Miller, K. D., Siegel, R. L., Fedewa, S. A., Jacobs, E. J., ... & Flanders, W. D. (2018). Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA: a cancer journal for clinicians*, *68*(1), 31-54.
- Moore, M. A. IARC Handbooks of Cancer Prevention-Volume 6 Weight Control and Physical Activity.
- Moore, S. C., Lee, I. M., Weiderpass, E., Campbell, P. T., Sampson, J. N., Kitahara, C. M., ... & Adami, H. O. (2016). Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults. *JAMA internal medicine*, *176*(6), 816-825.
- Cormie P, Zopf EM, Zhang X, Schmitz KH. The Impact of Exercise on Cancer Mortality, Recurrence, and Treatment-Related Adverse Effects. *Epidemiol Rev.* 2017;39: 71-92.
- Kushi LH, Doyle C, McCullough M, et al. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(1): 30-67.
- Birks, S., Peeters, A., Backholer, K., O'Brien, P., & Brown, W. (2012). A systematic review of the impact of weight loss on cancer incidence and mortality. *Obesity reviews*, *13*(10), 868-891.
- Murphy, N., Cross, A. J., Abubakar, M., Jenab, M., Aleksandrova, K., Boutron-Ruault, M. C., ... & Tjønneland, A. (2016). A nested case-control study of metabolically defined body size phenotypes and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *PLoS medicine*, *13*(4), e1001988.
- Song BK, Cho KO, Jo Y, et al. Colon transit time according to physical activity level in adults. *J. Neurogastroenterol Motil* 2012; 18: 64-9.
- Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 48-60

- Islami F, Goding Sauer A, Miller KD, et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA Cancer J Clin.* 2018;68: 31-54.
- Headley, J. A., Ownby, K. K., & John, L. D. (2004, September). The effect of seated exercise on fatigue and quality of life in women with advanced breast cancer. In *Oncology nursing forum* (Vol. 31, No. 5).
- Barnes, E. A., & Bruera, E. (2002). Fatigue in patients with advanced cancer: a review. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 12(5).
- Portenoy, R.K., & Itri, L.M. (1999). Cancer-related fatigue: Guidelines for evaluation and management. *Oncologist*, 4, 1–10.
- Stevenson, J.S., & Topp, R. (1990). Effects of moderate and low intensity long- term exercise by older adults. *Research in Nursing and Health*, 13, 209–218.
- Headley, J. A., Ownby, K. K., & John, L. D. (2004, September). The effect of seated exercise on fatigue and quality of life in women with advanced breast cancer. In *Oncology nursing forum* (Vol. 31, No. 5).
- Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390: 1151–1210.
- Florido, R., Kwak, L., Lazo, M., Nambi, V., Ahmed, H. M., Hegde, S. M., ... & Folsom, A. R. (2018). Six-year changes in physical activity and the risk of incident heart failure: ARIC study. *Circulation*, 137(20), 2142-2151.
- Morris, J. N., Chave, S. P. W., Adam, C., Sirey, C., Epstein, L., & Sheehan, D. J. (1973). Vigorous exercise in leisure-time and the incidence of coronary heart-disease. *The Lancet*, 301(7799), 333-339.
- Berlin, J. A., & Colditz, G. A. (1990). A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *American journal of epidemiology*, 132(4), 612-628.
- Blumenthal, J. A., Babyak, M. A., Carney, R. M., Huber, M., Saab, P. G., Burg, M. M., ... & Kaufmann, P. G. (2004). Exercise, depression, and mortality after myocardial infarction in the ENRICH trial. *Medicine & Science in Sports & Exercise*.
- Brosse, A. L., Sheets, E. S., Lett, H. S., & Blumenthal, J. A. (2002). Exercise and the treatment of clinical depression in adults. *Sports medicine*, 32(12), 741-760.
- Crespo, C. J., Smit, E., Andersen, R. E., Carter-Pokras, O., & Ainsworth, B. E. (2000). Race/ethnicity, social class and their relation to physical inactivity during leisure time: results

- from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *American journal of preventive medicine*, 18(1), 46-53.
- Wessel, T. R., Arant, C. B., Olson, M. B., Johnson, B. D., Reis, S. E., Sharaf, B. L., ... & Pepine, C. J. (2004). Relationship of physical fitness vs body mass index with coronary artery disease and cardiovascular events in women. *Jama*, 292(10), 1179-1187.
 - Pradhan AD, Skerrett PJ, Manson JE. Obesity, diabetes, and coronary risk in women. *J CardiovascRisk*. 2002; 9:323-330.
 - Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA*. 2003; 289:1799-1804.
 - Ziccardi, P., Nappo, F., Giugliano, G., Esposito, K., Marfella, R., Cioffi, M., ... & Giugliano, D. (2002). Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation*, 105(7), 804-809.
 - Focht, B. C., Brawley, L. R., Rejeski, W. J., & Ambrosius, W. T. (2004). Group-mediated activity counseling and traditional exercise therapy programs: effects on health-related quality of life among older adults in cardiac rehabilitation. *Annals of Behavioral Medicine*, 28(1), 52-61.
 - Knoops, K. T., de Groot, L. C., Kromhout, D., Perrin, A. E., Moreiras-Varela, O., Menotti, A., & Van Staveren, W. A. (2004). Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *Jama*, 292(12), 1433-1439.
 - El-Sayes, J., Harasym, D., Turco, C. V., Locke, M. B., & Nelson, A. J. (2019). Exercise-induced neuroplasticity: a mechanistic model and prospects for promoting plasticity. *The Neuroscientist*, 25(1), 65-85.
 - Stillman CM, Cohen J, Lehman ME, Erickson KI. 2016. Mediators of physical activity on neurocognitive function: a review at multiple levels of analysis. *Front Hum Neurosci* 10:626.
 - Currie, J., Ramsbottom, R., Ludlow, H., Nevill, A., & Gilder, M. (2009). Cardio-respiratory fitness, habitual physical activity and serum brain derived neurotrophic factor (BDNF) in men and women. *Neuroscience letters*, 451(2), 152-155.
 - Huang, T., Larsen, K. T., Ried-Larsen, M., Møller, N. C., & Andersen, L. B. (2014). The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 24(1), 1-10.
 - Ardawi, M. S. M., Rouzi, A. A., & Qari, M. H. (2012). Physical activity in relation to serum sclerostin, insulin-like growth factor-1, and bone turnover markers in healthy premenopausal

- women: a cross-sectional and a longitudinal study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(10), 3691-3699.
- Maass, A., Düzel, S., Brigadski, T., Goerke, M., Becke, A., Sobieray, U., ... & Braundulla, R. (2016). Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. *Neuroimage*, 131, 142-154.
 - Mandyam, C. D., Wee, S., Eisch, A. J., Richardson, H. N., & Koob, G. F. (2007). Methamphetamine self-administration and voluntary exercise have opposing effects on medial prefrontal cortex gliogenesis. *Journal of Neuroscience*, 27(42), 11442-11450.
 - Carson, M. J., Behringer, R. R., Brinster, R. L., & McMorris, F. A. (1993). Insulin-like growth factor I increases brain growth and central nervous system myelination in transgenic mice. *Neuron*, 10(4), 729-740.
 - Pencea, V., Bingaman, K. D., Wiegand, S. J., & Luskin, M. B. (2001). Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus. *Journal of neuroscience*, 21(17), 6706-6717.
 - Fabel, K., Fabel, K., Tam, B., Kaufer, D., Baiker, A., Simmons, N., ... & Palmer, T. D. (2003). VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *European Journal of Neuroscience*, 18(10), 2803-2812.
 - Trejo, J. L., Carro, E., & Torres-Alemán, I. (2001). Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 21(5), 1628-1634.
 - Lin, C. Y., Hung, S. Y., Chen, H. T., Tsou, H. K., Fong, Y. C., Wang, S. W., & Tang, C. H. (2014). Brain-derived neurotrophic factor increases vascular endothelial growth factor expression and enhances angiogenesis in human chondrosarcoma cells. *Biochemical pharmacology*, 91(4), 522-533.
 - Erickson, K. I., Leckie, R. L., & Weinstein, A. M. (2014). Physical activity, fitness, and gray matter volume. *Neurobiology of aging*, 35, S20-S28.
 - Erickson, K. I., Prakash, R. S., Voss, M. W., Chaddock, L., Hu, L., Morris, K. S., ... & Kramer, A. F. (2009). Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus*, 19(10), 1030-1039.
 - Cotman, C. W., Berchtold, N. C., & Christie, L. A. (2007). Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in neurosciences*, 30(9), 464-472.

- Farmer, J., Zhao, X. V., Van Praag, H., Wodtke, K., Gage, F. H., & Christie, B. R. (2004). Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague–Dawley rats in vivo. *Neuroscience*, 124(1), 71-79.
- Eadie, B. D., Redila, V. A., & Christie, B. R. (2005). Voluntary exercise alters the cytoarchitecture of the adult dentate gyrus by increasing cellular proliferation, dendritic complexity, and spine density. *Journal of Comparative Neurology*, 486(1), 39-47.
- Van Praag, H., Christie, B. R., Sejnowski, T. J., & Gage, F. H. (1999). Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(23), 13427-13431.
- Black, J. E., Isaacs, K. R., Anderson, B. J., Alcantara, A. A., & Greenough, W. T. (1990). Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(14), 5568-5572.
- Pereira, A. C., Huddleston, D. E., Brickman, A. M., Sosunov, A. A., Hen, R., McKhann, G. M., ... & Small, S. A. (2007). An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(13), 5638-5643.
- Ding, Y. H., Mrizek, M., Lai, Q., Wu, Y., Reyes, R., Li, J., ... & Ding, Y. (2006). Exercise preconditioning reduces brain damage and inhibits TNF- α receptor expression after hypoxia/reoxygenation: an in vivo and in vitro study. *Current neurovascular research*, 3(4), 263-271.
- Podewils, L.J. et al. (2005) Physical activity, APOE genotype, and dementia risk: findings from the Cardiovascular Health Cognition Study. *Am. J. Epidemiol.* 161, 639–651
- Heyn, P. et al. (2004) The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 85, 1694–1704
- Teri, L. et al. (2003) Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *J. Am. Med. Assoc.* 290, 2015–2022
- Bergen, J.L. et al. (2002) Aerobic exercise intervention improves aerobic capacity and movement initiation in Parkinson’s disease patients. *NeuroRehabilitation* 17, 161–168
- Adlard, P.A. et al. (2005) Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer’s disease. *J. Neurosci.* 25, 4217– 4221.
- D.I. Bradshaw, J.D. George, A. Hyde, M.J. LaMonte, P.R. Vehrs, R.L. Hager, F.G. Yanowitz, An Accurate VO₂ max Nonexercise Regression Model for 18–65- Year-Old Adults An Accurate VO² max Nonexercise Regression Model for 18-65-Year-Old Adults Danielle I Bradshaw ; James D George ; Annette Hyde ; Michael J LaMonte ; et al, *Research Quarterly for Exercise and Sport.* 76 (2005)

- Kamijo, K., Pontifex, M. B., O’Leary, K. C., Scudder, M. R., Wu, C. T., Castelli, D. M., & Hillman, C. H. (2011). The effects of an afterschool physical activity program on working memory in preadolescent children. *Developmental science*, *14*(5), 1046-1058.
- Royan, J., Tombaugh, T. N., Rees, L., & Francis, M. (2004). The Adjusting-Paced Serial Addition Test (Adjusting-PSAT): Thresholds for speed of information processing as a function of stimulus modality and problem complexity. *Archives of Clinical neuropsychology*, *19*(1), 131-143.
- Gielen, J., Wiels, W., Van Schependom, J., Laton, J., Van Hecke, W., Parizel, P. M., ... & Nagels, G. (2018). The effect of task modality and stimulus frequency in paced serial addition tests on functional brain activity. *PloS one*, *13*(3), e0194388.
- S.M. Buck, C.H. Hillman, D.M. Castelli, The Relation of Aerobic Fitness to Stroop Task Performance in Preadolescent Children, *Medicine & Science in Sports & Exercise*. *40* (2008) 166–172, <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e318159b035>.
- M.W. Voss, L. Chaddock, J.S. Kim, M. VanPatter, M.B. Pontifex, L.B. Raine, N.J. Cohen, C.H. Hillman, A.F. Kramer, Aerobic fitness is associated with greater efficiency of the network underlying cognitive control in preadolescent children, *Neuroscience*. *199* (2011) 166–176, <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.10.009>
- Woods, D. L., Wyma, J. M., Herron, T. J., Yund, E. W., & Reed, B. (2018). The Dyad-Adaptive Paced Auditory Serial Addition Test (DA-PASAT): Normative data and the effects of repeated testing, simulated malingering, and traumatic brain injury. *PloS one*, *13*(4), e0178148.
- D.M. Castelli, C.H. Hillman, S.M. Buck, H.E. Erwin, Physical Fitness and Academic Achievement in Third- and Fifth-Grade Students, *Journal of Sport and Exercise Psychology*. *29* (2007) 239–252, <https://doi.org/10.1123/jsep.29.2.239>.
- Blair SN. Physical inactivity: The biggest public health problem of the 21st century. *Br J Sports Med*. 2009; *43*:1–2. PMID: 19136507
- Bassett, D. R., & Howley, E. T. (2000). Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Medicine and science in sports and exercise*, *32*(1), 70-84.
- Mayorga-Vega, D., Aguilar-Soto, P., & Viciano, J. (2015). Criterion-related validity of the 20-m shuttle run test for estimating cardiorespiratory fitness: a meta-analysis. *Journal of sports science & medicine*, *14*(3), 536.

- Mayorga-Vega, D., Bocanegra-Parrilla, R., Ornelas, M., & Viciano, J. (2016). Criterion-related validity of the distance-and time-based walk/run field tests for estimating cardiorespiratory fitness: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, *11*(3), e0151671.
- Pinero, J. C., Artero, E. G., & Romero, V. E. (2011). Criterionrelated validity of field-based fitness tests in youth: asystematic review. *British Journal of Sports Medicine*, *44*(44), 934-943.
- Pescatello, L. S., Riebe, D., & Thompson, P. D. (Eds.). (2014). *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Department of Health. (2011). Start active, stay active: A report on physical activity from the four home countries' Chief Medical Officers. *Department of Health and Social Care*.
- Bandyopadhyay, A. C. S., Chatterjee, P. P. S., & Hassapidou, M. (2006). VO2 max of boys according to obesity status. *Journal of Human Movement Studies*, *51*(3), 167-180.