



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN
SCIENZE E TECNICHE DELLO SPORT

TESI DI LAUREA MAGISTRALE

"Cammina che ti passa": studio sugli effetti metabolici, cardiovascolari e psicosociali di un programma di attività motoria guidata su una popolazione di anziani in terapia farmacologica

Relatore:

Prof.re Stefano Thellung de Courtelary

Correlatore:

Prof.re Cristiano Novelli

Candidato:

Javier Andres Roberti

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

ABSTRACT	4
1. INTRODUZIONE	6
1.1 Considerazioni sull'evidenza scientifica dei benefici dell'attività fisica	6
1.2 Diabete mellito	7
1.3 Dislipidemia aterogenica	10
1.4 Ipertensione	11
1.5 Alterazione della funzione endoteliale	12
1.6 Fattori ambientali e genetici che influenzano i benefici dell'attività fisica	14
PARTE I: L'ATTIVITÀ FISICA COME TERAPIA NON FARMACOLOGICA	
2. Aspetti biochimici e fisiologici dell'invecchiamento legati all'esercizio fisico	15
2.1 L'utilizzo dell'esercizio fisico come anti-infiammatorio naturale	16
TIPOLOGIE DI ALLENAMENTO	
2.2 L'allenamento in acqua	18
2.3 L'allenamento su terra	18
2.4 L'allenamento della forza	20
2.4.1 L'allenamento isometrico e di resistenza	21
PARTE II: PROGETTO "CAMMINA CHE TI PASSA"	
3. MATERIALI E METODI	23
3.1 Partecipanti	23
3.2 Protocollo Sperimentale	23
3.3 Programmazione del Macro ciclo	24
3.3.1 Strutturazione delle unità di allenamento	26
3.4 La Terapia Farmacologica	30
3.4.1 Inquadramento dei soggetti sotto il profilo della terapia farmacologica seguita	30
3.5 Obiettivi	31
PARTE III: RISULTATI	
4. ANALISI STATISTICA	32
4.1 Variazioni della pressione arteriosa (PA)	32
4.2 Variazione della frequenza cardiaca (Heart Rate)	35

4.3 Misurazione dei valori di glicemia, colesterolemia e trigliceridemia	37
4.4 Misurazione dell'indice di massa corporea (BMI o Body Mass Index)	40
4.5 Variazione della circonferenza vita	42
4.6 Percezione psico-fisica di benessere (SF-36)	43
5. DISCUSSIONE	46
6. CONCLUSIONI	48
6.1 Limitazioni del progetto e criticità rilevate durante il suo svolgimento	48
6.2 Applicazioni pratiche e direzioni future	49
7. BIBLIOGRAFIA	51

ABSTRACT

Il seguente studio tratta degli effetti provocati dall'esercizio fisico sui parametri fisiologici in una popolazione di 27 soggetti (n = 23 donne, n = 4 uomini) aventi un'età compresa tra 62 e 86 anni (media $72 \pm 5,07$) con un'esperienza sportiva media di $7,80 \pm 4,02$ anni, per un periodo di allenamento aerobico, svolto su terra e in acqua di circa 60 minuti per sessione con una durata complessiva di 24 settimane. La periodizzazione adottata è stata modificata e riadattata in funzione all'età dei soggetti in studio attuando, parallelamente, una strategia ondulatoria con fluttuazioni simili per quanto concerne i parametri di intensità e volume di allenamento. I principali parametri fisici valutati sono stati la circonferenza vita (cm), il body mass index (BMI), la frequenza cardiaca (FC), la pressione arteriosa (Pas, Pad); i valori cardiaci sono stati rilevati tramite l'utilizzo dell'Elettrocardiogramma (ECG) e, in aggiunta, sono stati presi in considerazione i valori di glicemia, colesterolo e trigliceridi (TGC). Inoltre, ad ogni soggetto è stato chiesto di compilare il modulo SF-36 (Short Form Health Survey 36) per la valutazione della percezione psico-fisica del proprio stile di vita, sia prima che dopo il periodo di attività sportiva. Allo scopo di completare l'analisi dello stato di salute dei soggetti è stato ritenuto utile conoscere i regimi terapeutici a cui i volontari erano sottoposti per la terapia di patologie croniche. Sono stati individuati farmaci appartenenti alla categoria degli antipertensivi, antilipidemici, gastroprotettori e farmaci utilizzati nella terapia dell'insufficienza cardiaca. L'obiettivo principale è stato quello di valutare, al termine del macrociclo semestrale, la comparsa di miglioramenti nei parametri fisiologici e nel proprio benessere psico-fisico; inoltre, in base ai risultati ottenuti è stato valutato anche la possibilità di ridurre il dosaggio e il quantitativo di farmaci da parte dei singoli soggetti nel medio-lungo termine dopo un periodo di allenamento aerobico a bassa-moderata intensità. I risultati ottenuti suggeriscono che il progetto "cammina che ti passa" possa essere un valido programma di allenamento da utilizzare in futuro come strumento di promozione dell'attività fisica e per la mitigazione del rischio cardiovascolare in soggetti ultrasessantenni.

ABSTRACT

"Keep walking": A study on metabolic, cardiovascular and psychosocial benefits of a controlled motor program in elderly population under pharmacological treatment.

The following study deals with the effects of exercise on physiological parameters in a population of 27 subjects (n = 23 women, n = 4 men) aged between 62 and 86 years (mean age 72 ± 5.07) with an average sports experience of 7.80 ± 4.02 years, undergoing aerobic training on land and in water for about 60 minutes per session with a total duration of 24 weeks. The periodization adopted was modified and readjusted according to the age of each subjects by implementing, in parallel, a wave strategy with similar fluctuations in training intensity and volume parameters. The main physical parameters assessed were the waist circumference (cm), body mass index (BMI), heart rate (HR), blood pressure (Pas, Pad), cardiac values using the Electrocardiogram (ECG) and, in addition, blood glucose, cholesterol and triglyceride (TGC) values. In addition, each subject was asked to complete the SF-36 form (Short Form Health Survey 36) to assess their psycho-physical perception of their lifestyle, both before and after the period of training. In order to complete the analysis of the subjects' health status, it was considered useful to know the therapeutic regimes to which the volunteers were subjected for the treatment of chronic illnesses. Drugs belonging to the category of antihypertensive, antidyslipidemic, gastroprotective and drugs used in the treatment of heart failure were identified. The main objective was to evaluate the possible improvements in physiological parameters and in self-perceived psycho-physical well-being of the subjects at the end of the six-month macrocycle; in addition, based on the results obtained, the possibility of reducing the dosage and quantity of drugs by the individual subjects in the medium to long term after a period of low-to-moderate intensity aerobic training was also assessed. The results obtained suggest that the "keep walking" project could be a valid training program that to be used in the future as a tool for the promotion of physical activity and reduce cardiovascular risk among over sixty.

1. INTRODUZIONE

1.1 Considerazioni sull'evidenza scientifica dei benefici dell'attività fisica

Negli ultimi anni gli studi effettuati nel campo della fisiologia dell'invecchiamento stanno nutrendo sempre più interesse per quanto concerne i benefici dell'attività fisica a bassa, moderata e vigorosa intensità in soggetti che rientrano nella fascia di età compresa tra la quinta e la settima decade. Per di più, le ultime linee guida dell'ACSM (American College of Sport Medicine) riportano che i benefici dell'attività fisica superano di gran lunga i rischi correlati in popolazioni che presentano quadri clinici cardiovascolari, malattie dismetaboliche come ad esempio il diabete mellito e la sindrome metabolica e, in una buona parte di casi, anche situazioni di malattie tumorali. Queste conclusioni sono supportate positivamente da un'alta evidenza della dose-dipendenza dell'esercizio fisico durante una sua opportuna prescrizione e somministrazione nel breve, medio e lungo termine da parte di specialisti nel settore. È importante ricordare che l'esercizio fisico, di per sé, dovrebbe rappresentare una pratica anti-aging¹, dal punto di vista motorio, coordinativo, sensoriale e cognitivo (Buckner, 2004; Hunter et al., 2016; Macaulay et al., 2021). Importanti lavori di review e meta-analisi hanno definito l'utilizzo dell'esercizio fisico aerobico una terapia sostitutiva al trattamento farmacologico per migliorare il contenuto e la funzione mitocondriale che declina al progredire dell'età o in seguito a patologie, (Oliveira et al., 2021), o per rinforzare meccanismi intracellulari antitumorali (Jia et al., 2021). Inoltre, è ben noto che le cellule muscolari rilasciano citochine ad azione antinfiammatorie, chiamate miochine, che a loro volta stimolano la produzione di fattori neurotrofici che concorrono a mantenere la plasticità neuronale (Beer et al., 2021); nello specifico la neuturina², una miochina di derivazione muscolare e indotta proprio dall'esercizio fisico, sembrerebbe aumentare il metabolismo sistemico e ossidativo, la prestazione fisica e, curiosamente, anche la coordinazione motoria (Correia et al., 2021). Studi clinici e traslazionali sull'uomo hanno dimostrato che periodi regolari di esercizio di breve durata, circa 45–60 min per seduta di allenamento, di intensità moderata, approssimativamente al 50–70% del $\dot{V}O_2\text{max}$, eseguiti almeno 3 volte a settimana sono benefiche per le difese immunitarie della persona, in particolare negli anziani e nelle persone con malattie croniche (Leandro, 2020). Vi sono solide evidenze scientifiche che il fenomeno dell'autofagia³ indotta dall'esercizio svolga un ruolo importante nel regolare la massa muscolare scheletrica e ritardare, quindi, l'invecchiamento del muscolo scheletrico. Secondo Wang e coll. (Wang et al., 2022) eseguire determinate esercitazioni ad alta intensità potrebbe indurre un'autofagia eccessiva, mentre l'esercizio a bassa intensità, svolto per

¹ È stato visto che, rispetto a soggetti sedentari, la lunghezza dei telomeri era decisamente più lunga in soggetti che svolgevano regolare attività fisica, indipendentemente dalla tipologia e/o dall'intensità dell'esercizio fisico (Lin, 2019).

² Un ligando del fattore neurotrofico derivato dal lignaggio delle cellule gliali specifico per il Recettore Gfra2. La neuturina è essenziale per lo sviluppo di neuroni parasimpatici postgangliari specifici.

³ Processo che permette alla cellula di mangiare parti di se stessa, ovvero riciclare i materiali usati o danneggiati presenti al suo interno per ricavarne nuova energia (He et al., 2012).

breve periodo di tempo, potrebbe non stimolare in modo adeguato il fenomeno che non raggiungerebbe la soglia per produrre il rinnovamento del tessuto muscolare compromettendo la funzionalità della componente contrattile dell'organismo. Questa potrebbe essere un'altra valida ragione per consolidare il fatto che è assolutamente essenziale un controllo preciso del dosaggio di esercizio ad ampio spettro al fine di massimizzare, nel miglior modo possibile, i benefici indotti da questo. Da molti anni, gli studiosi delle patologie che colpiscono i paesi industrializzati tra cui l'Europa e l'Italia, hanno individuato nella sindrome metabolica il principale fattore di rischio per sviluppare gravi patologie croniche come le malattie cardiovascolari, il cancro, le malattie neurodegenerative ed autoimmuni⁴. La sindrome metabolica (SM) rappresenta un complesso quadro clinico associato ad alterata glicemia a digiuno, obesità, ipertensione arteriosa e un profilo lipoproteico aterogenico caratterizzato da ipercolesterolemia, elevato rapporto LDL su HDL e aumento di trigliceridi. Per di più, sembrerebbe proprio che l'allenamento aerobico basato sulla resistenza diminuisca il rischio dell'insorgenza della sindrome metabolica (Jurca et al., 2004; Jurca et al., 2005) potendo così ridurre la percentuale di morte, fino oltre il 30%. Di seguito saranno messi in evidenza i principali punti che contraddistinguono la sindrome metabolica e di come, in buona parte, l'esercizio fisico, regolare possa aiutare a contrastare la sua insorgenza con il trascorrere degli anni.

1.2 Diabete mellito

È una condizione patogenica che, se non controllata adeguatamente predispone l'organismo a gravi danni tra cui i più gravi sono le vasculopatie e le neuropatie periferiche. È conseguente all'incapacità dei tessuti di utilizzare il glucosio che resta nel sangue a livelli molto elevati e passa nelle urine dando ad esse un sapore dolce, da cui il nome mellito. Esistono due forme di diabete mellito che dipendono dalla causa dell'iperglicemia. Nel diabete di tipo 1, anche detto diabete insulino-sensibile si ha la morte, probabilmente mediata da una forma autoimmune, delle cellule β -pancreatiche (che danno proprio il primum movens all'insorgenza del diabete) le quali normalmente producono l'ormone ipoglicemizzante insulina. Nel diabete di tipo 2 il deficit non è nella mancata produzione di insulina ma nella incapacità dei tessuti periferici di rispondere alla sua azione. Il diabete di tipo 2, è chiamato insulino-resistente ed è favorito dall'aumento del peso e dal grasso viscerale in concomitanza con la riduzione dell'attività fisica. (Khawandanah, 2019); sulla base di questo si potrebbe delineare che i valori del bmi piuttosto elevati potrebbero essere un predittore dell'insorgenza dell'eventuale patologia.

⁴ Negli anni ha assunto diversi nomi come ad esempio Sindrome X, Sindrome di Reaven, CHAOS (indicativo di Coronaropatia, Ipertensione, Diabete ad insorgenza adulta, Obesità e Ictus.).

L'esercizio fisico acuto stimola l'assorbimento del glucosio attraverso i meccanismi insulino-indipendenti mediante la contrazione muscolare tanto da essere considerato un adeguato trattamento non farmacologico per soggetti che presentano il diabete mellito di tipo 2 o non insulino-dipendente (Stanford, 2014); inoltre, l'esercizio fisico e l'insulina stimolano la ricaptazione del glucosio tramite la regolazione e l'espressione del trasportatore GLUT4, il quale viene attivato attraverso differenti meccanismi di segnalazione (Wojtaszewski et al., 1999). Da un punto di vista storico, già dal 600 a.C. il medico indiano Sushruta consigliava ai soggetti diabetici, come cura, di svolgere regolarmente attività fisica anche se fino alla scoperta dell'insulina, avvenuta nel 1921, molti autori hanno dibattuto sulla reale efficacia dello svolgere esercizio fisico in considerazione delle possibili complicanze associate ad esso, come ad esempio la chetoacidosi e l'ipoglicemia, soprattutto nel Diabete di tipo I⁵ (Cappa, 1999) o diabete giovanile. Supposizioni che saranno successivamente chiarite grazie al progresso tecnologico, all'evoluzione della medicina in termini di approccio terapeutico e delle ricerche condotte proprio nel campo della fisiologia dell'esercizio fisico e, secondariamente, dello sport. Una periodizzazione e una programmazione a lungo termine (principalmente di resistenza) con intensità bassa-moderata (55%-65%), sembrerebbe incrementare l'espressione del trasportatore GLUT4 al punto tale da essere, ancora una volta, una soluzione di intervento raccomandabile e mirato proprio per i soggetti diabetici, anche se è stato visto che con intensità superiori ($\pm 90\% \dot{V}O_2\max$) si riusciva ad ottenere un incremento anche del MCT4 (Trasportatore dei monocarbossilati 4) ovvero un trasportatore del lattato presente nei muscoli umani (Green et al., 2008) e quindi collegabile ad una minore percezione di fatica e minore accumulo di acido lattico nel compartimento muscolare. Uno dei processi biochimici di integrazione e regolazione del metabolismo che starebbero alla base del diabete di tipo 2, e della resistenza all'insulina, sarebbe rappresentato dal ciclo di Randle: fenomeno che si riferisce alla significativa riduzione dell'assorbimento e dell'utilizzo del glucosio che si verifica nei muscoli quando l'ossidazione degli acidi grassi è alquanto elevata (Blanco, 2017). Nel momento in cui la glicemia è alta, il pancreas secreta insulina; questo ormone deprime la lipolisi e stimola la lipogenesi, riducendo la concentrazione di acidi grassi liberi nel plasma. Dopo un pasto, quando i livelli di glucosio e insulina sono elevati, il muscolo tende a utilizzare prevalentemente il glucosio invece degli acidi grassi. Al contrario, durante i periodi tra i pasti, la glicemia è presente ai livelli basali, la secrezione di insulina diminuisce e la concentrazione di acidi grassi liberi nel plasma aumenta. Questo meccanismo permette di preservare il glucosio per i tessuti che non possono utilizzare gli acidi grassi e che dipendono dal glucosio per l'energia. Quindi, attraverso il ciclo di Randle, una diminuzione dei tassi di β -ossidazione degli acidi grassi porta ad un successivo aumento dei tassi di ossidazione del glucosio, che può migliorare l'accoppiamento del metabolismo del

⁵ In questo caso lo svolgimento di almeno 3 giorni alla settimana di attività fisica migliora l'efficacia dell'insulina in soggetti in età pediatrica e adolescenziale con IDDM (Diabete mellito insulino-dipendente).

glucosio, diminuire la produzione di ioni H^+ e quindi aumentare l'efficienza della muscolatura cardiaca. Inoltre, negli ultimi anni molti ricercatori hanno studiato il Double o Hybrid Diabetes e come l'esercizio fisico, a sua volta, potesse contrastarlo. Infatti, esso viene definito anche come un acceleratore. Essendoci dei fattori concomitanti che sono prevalentemente presenti all'interno sia del diabete di tipo I che di tipo II si è iniziato a studiare quest'altra forma alternativa di diabete. Secondo le ipotesi più acclamate entrambi i tipi di diabete sono la stessa patologia, ma distinguibile secondo tre acceleratori: Studi presenti in letteratura, con l'ausilio delle linee guida dell'American Diabetes Association e dell'American Heart Association, ci pongono la questione di quante volte sarebbe opportuno allenare queste persone durante la settimana: si parte da un minimo di tre fino ad arrivare a sette volte settimanali con almeno 150 minuti di esercizio fisico con intensità moderata fino ad arrivare a quella vigorosa (fino all'85%-90%) potrebbe aiutare nel mantenere sotto controllo il fattore più importante nel diabete ovvero la glicemia. Di conseguenza, questo potrebbe aiutare nel restringere il campo di intervento anche per le patologie cardiovascolari che, in concomitanza di patologie dismetaboliche, potrebbero insorgere con l'avvento del diabete. Si ritiene che sarebbe opportuno tenere in considerazione il monitoraggio dell'intensità riscontrabile durante la somministrazione di determinati esercizi e della frequenza cardiaca massima (HRmax) oppure, se si hanno dispositivi che possano rispettare i criteri di validità e affidabilità, del $\dot{V}O_2\max$ (come ad esempio il metabolimetro Cosmed K5). In aggiunta, una tipologia di allenamento interessante da adottare per questa tipologia di persone potrebbe essere l'utilizzo del kettlebell, di bande elastiche e/o del suspension training. Però, uno dei migliori approcci sarebbe proprio l'intersecazione delle diverse metodologie al fine di potenziare in maniera esponenziale il risultato dell'allenamento e dell'esercizio fisico controllato. Uno studio recente (Regensteiner, 2022) ha messo in risalto il fatto che sarebbe opportuno definire nuove linee guida genere-specifiche in riferimento ai fattori di rischio, le manifestazioni cliniche e i tempi di comparsa dell'obesità, dell'ipertensione e del diabete che sono diversi per uomini e donne. In relazione a ciò, le donne sviluppano il diabete con una diversa costellazione di fattori di rischio rispetto agli uomini ed è fondamentale essere a conoscenza di queste differenze quando si vuole andare a lavorare con tali soggetti che potrebbero presentare i quadri clinici precedentemente citati; per di più nelle donne qualsiasi forma di diabete non importa quanto breve, compreso quello di tipo gestazionale, aumenta il rischio di malattie cardiovascolari anche prima della menopausa. E non solo: la prevalenza di ipertensione è maggiore negli uomini prima dei 60 anni, ma dopo la menopausa aumenta anche nelle donne. Inoltre, gli uomini e le donne africani-americani non ispanici sperimentano tassi di ipertensione più elevati rispetto alle popolazioni caucasiche e ispaniche (Regensteiner, 2022). Questa considerazione dovrebbe far meglio comprendere, ancora una volta, l'importanza della somministrazione dell'esercizio fisico in popolazioni che, per loro natura,

dovrebbero contrastare fenomeni come l'osteoporosi⁶, la sarcopenia⁷ e l'osteopenia⁸. Condizioni che purtroppo iniziano a manifestarsi, generalmente, tra i 40 e i 60 anni rispettivamente per entrambi i sessi, anche se nonostante tutto è ben noto che i muscoli riescono a conservare la capacità di rispondere all'esercizio fisico addirittura a 90 anni (Kandel, 2015).

1.3 Dislipidemia aterogenica

La dislipidemia viene definita dalla presenza di elevati livelli ematici di trigliceridi e colesterolo oltre ad uno sbilanciamento tra la concentrazione di LDL e quella di HDL in favore delle LDL. Elevati livelli di colesterolo potrebbero originare da un difetto ereditario del metabolismo delle lipoproteine o dalla combinazione di fattori genetici e/o determinati abitudini del proprio stile di vita. Si ricorda che esistono cinque tipologie di lipoproteine:

1. Chilomicroni: trasportano i grassi dall'intestino (che li assorbe con la digestione) fino alle cellule muscolari e al tessuto adiposo;
2. LDL: trasportano il colesterolo dal fegato alle cellule periferiche;
3. HDL: trasportano il colesterolo dalle cellule periferiche al fegato a agli organi steroideogenici⁹
4. IDL: sono intermedie tra le VLDL e le LDL (non rilevabili nel soggetto sano);
5. VLDL: trasportano soprattutto i trigliceridi dal fegato al tessuto adiposo.

I valori di riferimento dei lipidi verranno evidenziati e analizzati successivamente. È stato visto che l'esercizio fisico è abbastanza utile per migliorare il quadro della dislipidemia, anche se l'entità degli effetti derivanti per questa tipologia di condizione, molto spesso, sono limitati (ACSM, 2021). L'esercizio di tipo aerobico sembra ridurre i livelli di lipoproteine a bassa densità (LDL) ma non sembra avere un effetto significativo sulle lipoproteine ad alta densità (HDL) e sul livello di trigliceridi nel flusso sanguigno. Contrariamente, una tipologia di allenamento basato sulla resistenza sembra che riduca i livelli di LDL e di trigliceridi, ma risulta essere meno significativo quando viene

⁶ Malattia che colpisce il compartimento scheletrico ed è caratterizzata da una ridotta densità minerale ossea con conseguenti modificazioni della microarchitettura dell'osso con un aumento della probabilità di andare incontro a fratture.

⁷ Fenomeno in cui si verifica la perdita, in termini di dimensioni, della fibra muscolare e dell'intera massa muscolare che ha come risultato la diminuzione della capacità di esprimere forza e potenza a causa della perdita del numero di fibre di tipo II (Zatsiorsky et al., 2020).

⁸ Fenomeno che provoca la perdita di massa ossea dovuta all'invecchiamento.

⁹ Deputati alla sintesi di ormoni steroidei, come il cortisolo e gli ormoni sessuali.

confrontato con l'esercizio di tipo aerobico (Eckel et al., 2014). Una periodizzazione che preveda l'utilizzo della resistenza e della flessibilità, in aggiunta della somministrazione di esercizio fisico di tipo aerobico (con opportune variazioni nei parametri di intensità e volume) rappresenterebbe un'adeguata strategia da adottare nel lungo periodo per soggetti dislipidemici al fine di potenziare nel miglior modo possibili i benefici derivanti proprio dall'attività fisica.

1.4 Ipertensione

L'ipertensione è definita come un innalzamento stabile di valori di pressione del sangue all'interno dei distretti arteriosi e venosi. Le cause di questo innalzamento possono essere dovute ad un aumento della gittata cardiaca¹⁰ ($GC = FC \times GS$) ma, come molto spesso accade, da un aumento delle resistenze vascolari sistemiche. Fattori che possono comportare l'ipertensione (oltre a cause genetiche e ambientali) potrebbero essere l'inappropriata attivazione del sistema renina-angiotensina, la diminuzione della capacità di escrezione renale del Na^{2+} e l'aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico (Stouffer et al., 2021). Quindi, una pressione arteriosa (PA) è definita normale quando i suoi valori sistolici e diastolici sono rispettivamente di 120/80 mmHg e alta con PA è 120-129/80 mmHg; l'ipertensione, invece, è definita da $PA \geq 130/80$ mmHg ed è raggruppata in tre categorie numerate da I a III che corrispondono a forme lieve, moderata e grave. Questi stadi sono caratterizzati da valori rispettivamente di 140, 160 e 180 (considerando la pressione sistolica). Facendo riferimento alla pratica sportiva, una tipologia di programmazione di allenamento a lungo raggio, in termini di resistenza, si assume avere un effetto cronotropo negativo sul cuore in quanto comporterebbe al soggetto, in un secondo momento come risposta di adattamento all'esercizio fisico, uno stato di bradicardia (Ehrman et al., 2018). È stato dimostrato che l'esercizio risulta comportare migliori effetti in soggetti definiti ipertesi essenziali iperadrenergici; in quest'ultimi i livelli di noradrenalina, che risultano essere normalmente elevati, presentano un maggior calo dopo una determinata seduta di allenamento insieme ad un decremento della pressione rispetto a quanto accadrebbe per i soggetti normoadrenergici (la minor risposta simpatergica allo sforzo dopo l'allenamento sembra essere dovuta a una ridotta liberazione di noradrenalina).

Con soggetti che presentano ipertensione arteriosa bisogna tenere presente anche degli adattamenti neuronali che coinvolgono l'intero sistema in una risposta fisiologica particolare (Kounoupis et al., 2020; Kounoupis et al., 2022); questi meccanismi sono di tre tipi:

¹⁰ Indicatore più importante della capacità funzionale del sistema circolatorio di andare incontro alle richieste dell'attività fisica (McArdle, 2019).

1. La stimolazione dei riflessi neurali (che si attiva proprio dalla contrazione muscolare dove meccanoriflessi e metaboriflessi suggeriscono al corpo di stare attenti a quella determinata somministrazione);
2. Il comando centrale (derivante proprio da tutte le afferenze che rispondo al nostro cervello);
3. Il reset dei baroriflessi (mediato proprio dal meccanismo sia di contrazione che da quello centrale).

All'atto pratico, l'esercizio terapeutico per l'ipertensione arteriosa sarebbe rappresentato da tipologie di allenamento come l'endurance, hiit, resistance e combined circuit.

1.5 Alterazione della funzione endoteliale

Le cellule endoteliali formano la parete di tutti i vasi del sistema circolatorio, ma la loro funzione non è unicamente strutturale bensì gioca un ruolo fondamentale nel regolare la pervietà dei distretti ematici, la coagulazione del sangue e l'adattamento alla pressione arteriosa. L'alterazione della funzione endoteliale è un segno distintivo della compromissione della vascolarizzazione di buona parte dell'intero sistema e rappresenta un fattore di rischio nello sviluppo di molti tipi di malattie dell'apparato cardiovascolare. Il deterioramento dell'endotelio è causato, principalmente, da un rilascio inadeguato di NO e da un eccessivo stress ossidativo; Se un corretto rilascio di NO è fondamentale per garantire vasodilatazione e ridurre la turbolenza del flusso sanguigno, l'eccesso di NO derivato da alti livelli di iNOS¹¹ (ossido nitrico sintasi inducibile) interagisce con le specie reattive dell'ossigeno (ROS) provocando, così, danno ossidativo endoteliale. Una diminuzione della funzione endoteliale riduce l'adattamento dei vasi alla tensione di taglio che le pulsazioni del cuore generano nelle aree arteriose maggiormente sottoposte a turbolenze del flusso. Nelle condizioni ottimali l'endotelio vascolare delle arteriole, sotto la spinta del flusso sanguigno rilascia di agenti autacoidi e composti vasodilatatori come ad esempio l'ossido nitrico che allargano il lume delle arteriole riducendo le turbolenze (Davies, 1995) ed il rilascio di fattori infiammatori come il TNF α (Rocha et al., 2018). La perdita di efficacia di questo adattamento favorisce la rottura dell'endotelio, la formazione di ateromi e trombi. È stato visto che rispetto alla terapia con estrogeni, l'esercizio fisico può essere utilizzato come terapia più efficace per proteggere le donne anziane dalla

¹¹ Si presuppone che abbia un ruolo chiave nello sviluppo del morbo di Parkinson, in quello di Alzheimer e anche nella sclerosi multipla; quindi, farmaci in grado di bloccare la iNOS potrebbero essere utili nel trattamento di queste malattie.

disfunzione endoteliale (Harvey et al., 2005). Per di più, in uno studio recente sono stati confrontati due tipologie di allenamento in un cluster di 50 donne in post-menopausa: il primo prolungato con intensità moderata e il secondo ad intervalli alta intensità (HIIT); si è riscontrato che l'allenamento ad intensità moderata presentava uno svantaggio fondamentale in cui i ricercatori hanno asserito che per poter osservare degli effetti considerevoli, nei parametri fisiologici, era necessario molto più tempo del previsto mentre l'HIIT, contrariamente, è risultata una strategia di allenamento fattibile in quanto esso si traduceva in un miglioramento alquanto significativo della funzione endoteliale e sistemica (He et al., 2022) nonostante tale metodologia sia consigliabile, anche, per soggetti obesi, per i diabetici (Mitranum et al., 2014), per chi ha avuto insufficienza cardiaca post-infartuale e relative malattie coronariche (Wisløff et al. 2007). Studi recenti hanno associato l'allenamento di resistenza ad alta intensità, senza la necessità di dover lavorare esclusivamente con valori di carico prossimi al massimale o all'esaurimento, ad una migliore funzionalità endoteliale; però questa tipologia di allenamento, diversamente da quanto enunciato in precedenza, è più adatta per soggetti giovani con un bagaglio tecnico-motorio e relativa sopportazione di carichi maggiori rispetto ai soli soggetti anziani (Morishima et al., 2018) in cui il dosaggio dei parametri di volume e intensità (soprattutto quest'ultima) devono essere meglio calibrati nel tempo. In aggiunta, è stato riscontrato che l'espressione di SIRT1 è elevata dall'esercizio fisico e corregge le modificazioni anormali dell'acetilazione su eNOS (ossido nitrico endoteliale) in condizioni di stress metabolico indotto proprio dall'invecchiamento oppure dall'obesità (Rocha et al., 2018).

1.6 Fattori ambientali e genetici che influenzano i benefici dell'attività fisica

In uno studio del 2021 (Donnan et al. 2021) è stato visto che svolgere attività fisica in climi temperati (o mesotermici) potrebbe stimolare il miglioramento delle prestazioni cognitive anche se la ricerca, fino ad oggi, indica che l'esercizio in ambienti freddi e caldi può compromettere le prestazioni cognitive rispetto alle condizioni temperate, in particolare in relazione a dosaggi moderati di esercizio in termini di intensità, soprattutto, per i soggetti anziani; ragion per cui, sarebbe opportuno non sottovalutare il fenomeno dell'acclimatazione quando ci si sposta da ambienti con alta (a livello del mare) e con bassa (a livello della montagna) pressione atmosferica. L'innalzamento della temperatura corporea, nello specifico dei differenti distretti muscolari, consente ai sistemi energetici dei muscoli di essere più efficienti dal punto di vista biochimico, però, innalzare la temperatura oltre i 40 °C potrebbe avere un effetto negativamente drastico sul sistema nervoso tanto da riuscire ad ostacolare l'eventuale dispersione del calore in eccesso nell'ambiente circostante in cui il corpo si trova (Wilmore e Costill, 2005) e in cui si verifica anche una riduzione del $\dot{V}O_2\text{max}$. Infatti, le variazioni ambientali della temperatura sono in grado di modificare la risposta simpatica all'esercizio fisico. Parallelamente anche l'umidità è un fattore da non sottovalutare proprio perché valori elevati di umidità impediscono al corpo un'adeguata evaporazione del sudore e, di conseguenza, un'adeguata dispersione di calore termico. D'altra parte, quando l'umidità ha valori di percentuali molto bassi questa condizione rappresenta lo stato ideale per un'adeguata dispersione termica ed evaporazione del sudore, soprattutto quando le donne sono esposte al freddo, generalmente, sono avvantaggiate rispetto agli uomini proprio perché possiedono una maggiore percentuale di grasso sottocutaneo¹². Contrariamente a quello che accade in ambienti troppo caldi, la vasocostrizione cutanea che si verifica in ambienti freddi, è mediata da una risposta elevata del tono simpatico. A 21 °C (69,8 °F), rispetto ai 27 °C (80,6 °F), si potrebbe osservare una risposta simpatoadrenergica maggiore con livelli superiori di noradrenalina e adrenalina. Quindi, si potrebbe supporre che i fattori ambientali concorrono, in buona parte, nelle malattie metaboliche nel lungo termine agendo principalmente sul sistema cardio-polmonare. Molto spesso si tiene poco conto sull'importanza della componente genetica e di come possa influire sull'esercizio fisico in quanto ogni soggetto risponde all'adattamento biochimico (o metabolico) in maniera differente e con tempi differenti (Taylor, 2021; Cheung, 2022; Dishman, 2022) indipendentemente dal sesso.

¹² Nonostante ciò, le donne possiedono una massa muscolare inferiore rispetto all'uomo e questo risulterebbe in una limitata capacità di generare calore termico, di conseguenza tale condizione rappresenterebbe una limitazione quando sono esposte alle temperature estreme.

PARTE I

L'ATTIVITÀ FISICA COME TERAPIA NON FARMACOLOGICA

2. Aspetti biochimici e fisiologici dell'invecchiamento legati all'esercizio fisico

Gli individui di età superiore ai 65 anni mostrano un'attività ridotta nelle aree motorie del cervello, un aumento dello stress ossidativo nei motoneuroni e un metabolismo energetico alterato nelle fibre muscolari (Deschenes et al., 2010; Reid et al., 2012; Manini et al., 2013). Nonostante ciò, per quanto concerne l'invecchiamento delle aree cerebrali è stato visto che questo processo non avviene in maniera del tutto omogenea (Chéron, 2006); infatti, esisterebbe una discronia nei tempi di invecchiamento e quindi di deterioramento delle diverse aree cerebrali¹³. Nel periodo compreso tra i 35 e i 70 anni il cervello perde circa il 10% del proprio peso, in cui le regioni maggiormente coinvolte sono quelle frontali, che controllano le attività logiche, temporali e dei meccanismi della memoria. Di fatto, il volume della corteccia visiva primaria non viene modificata in maniera significativa mentre la corteccia pre-frontale e l'ippocampo presentano una riduzione significativamente più elevata nel corso degli anni (Raz et al., 2004), per di più, il cervelletto mostra una riduzione pari al circa 2% ogni decade di vita (Raz et al., 2001). L'attività fisica aerobica potrebbe avere effetti positivi sulle sinapsi grazie alla liberazione di sostanze chimiche come ad esempio gli estrogeni, il fattore di crescita insulinosimile, la neurotrofina e la serotonina. Inoltre, sembrerebbe che praticare esercizio aerobico per 3 volte alla settimana, per un periodo complessivo di 6 mesi, ringiovanisca il cervello di ben 9 anni migliorando, secondariamente, anche le funzioni cognitive (Blumenthal et al., 2019). L'attività degli enzimi del ciclo degli acidi tricarbossilici (TCA) sembra essere ridotta nei soggetti anziani (Coggan et al., 1993), questo risulterebbe in una ridotta capacità ossidativa espressa della muscolatura scheletrica. È stato visto che iniziare attività fisica, anche se tardivamente, in età avanzata incrementa proprio l'attività enzimatica sia nel ciclo degli acidi tricarbossilici sia nella catena di trasporto degli elettroni (Betik et al., 2008). Con l'età aumentano anche i livelli di noradrenalina mentre i valori di adrenalina, invece, non variano. Durante l'attività fisica i livelli di noradrenalina sembrano essere maggiori in soggetti anziani durante uno sforzo progressivo e tendente all'esaurimento mentre quelli di adrenalina risultano maggiori in carichi di lavoro intermedi e sono significativamente minori all'esaurimento. Per quanto concerne l'affaticabilità soggettiva, invece, uno dei principali motivi dell'insorgenza della fatica nel soggetto anziano potrebbe essere causato da una ridotta concentrazione delle cellule satelliti che non sono più in grado, a causa dello stress, di ripristinare il compartimento muscolare danneggiato. Quindi, questa funzionalità di riparazione tissutale verrebbe meno con il passare degli anni (Dayanidhi, 2014). Un altro dei fattori più importanti

¹³ In considerazione, soprattutto, del fatto che la microstruttura cerebrale di ogni singola persona è unica nel suo genere così come lo stesso Mountcastle asseriva in "Perceptual Neuroscience: The Cerebral Cortex" (1998).

legati all'esercizio che determina il sopraggiungere della fatica potrebbe essere la diminuzione dell'abilità di rilascio e di ricaptazione delle molecole di Ca^{2+} da parte del reticolo sarcoplasmatico (SR) e dei relativi recettori ad esso associati. Da non sottovalutare, inoltre, che le concentrazioni ormonali a riposo non potrebbero variare significativamente mentre è possibile che il deterioramento dei recettori e dei fattori di trascrizione per i diversi ormoni potrebbe essere compromesso e ciò diminuirebbe, successivamente, l'impatto del segnale da parte degli ormoni (Munetomo et al., 2015; Hunter et al., 2018). Un altro aspetto fisiologico da non sottovalutare è la capacità del sistema polmonare di subire dei cambiamenti secondari che, generalmente, iniziano a verificarsi intorno ai 25 anni (Sharma, 2006); nello specifico le ossa della gabbia toracica si assottigliano e cambiano la propria conformazione strutturale con il passare degli anni. Questa modificazione potrebbe compromettere il soggetto sull'abilità di espansione e del ritorno elastico della gabbia toracica in concomitanza al verificarsi di una diminuita capacità della muscolatura distrettuale di svolgere la propria funzione durante la respirazione e durante determinati protocolli di lavoro fisico, indipendentemente dall'intensità.

2.1 L'utilizzo dell'esercizio fisico come anti-infiammatorio naturale

Quello che emerge dalla ricerca è che le sollecitazioni meccaniche indotte dall'esercizio fisico stimolano delle strutture simili ad un capello (Fu et al., 2019) chiamate ciglia primarie presenti all'interno dei condrociti ovvero le cellule della cartilagine. Queste ciglia primarie rispondono alle sollecitazioni meccaniche sopprimendo l'azione delle molecole infiammatorie. La risultante, quindi, è che l'azione meccanica stessa, paradossalmente, è un potente anti-infiammatorio. Se prevenire è meglio che curare, allora in questi casi, il riposo non è propriamente adatto. Forse è possibile predire i danni articolari, questo è dovuto in parte al fatto della presenza del liquido sinoviale all'interno delle articolazioni stesse. In uno studio recente (Wang et al., 2020) è stato visto che, tramite un biomarcatore denominato proteoglicano 4, la sovrapproduzione di liquido sinoviale non era sinonimo di un'articolazione sana; infatti, in quei soggetti che soffrivano di problemi articolari, o che avevano subito dei traumi, la produzione di proteoglicano 4 era addirittura 16 volte più della norma. Il paradigma che una articolazione ben lubrificata sia sana, oggi, deve essere vista in maniera diversificata, infatti il corpo mette in atto l'ultima strategia possibile per preservare l'articolazione e quindi aumentare la lubrificazione. Da tali studi si possono evincere diverse conclusioni pratiche: la prima è che il riposo non è sempre la strategia perfetta anzi le sollecitazioni meccaniche inducono una risposta anti-infiammatoria; la seconda è che un'articolazione ben lubrificata non è sempre sinonimo di un'articolazione sana. Il medico tramite questi due marker potrebbe predire la patologia articolare. La terza, ed ultima, è che l'esercizio fisico è un potente anti-infiammatorio ma si è visto

che i danni provocati all'articolazione molto spesso provengono da squilibri muscolari, i quali molto spesso sono correlati alla funzionalità delle catene miofasciali e, in buona parte, anche alle catene cinetiche. Ragion per cui l'esercizio dovrebbe essere mirato, controllato e, quando possibile, individualizzato.

TIPOLOGIE DI ALLENAMENTO

2.2 L'allenamento in acqua

È fondamentale considerare che, quando si svolge attività fisica in acqua, il costo energetico tende ad essere più elevato rispetto ad ogni altra forma di locomozione tipicamente umana. Questo è dovuto dal fatto che la resistenza che si oppone all'avanzamento del soggetto all'interno del fluido è circa 800 volte superiore all'aria; per di più, la dispersione di calore dell'organismo è quattro volte più veloce in acqua rispetto lo stazionare in aria alla stessa temperatura. A livello cardiovascolare, invece, considerando la disciplina del nuoto, che è l'unica pratica sportiva che si svolge in posizione orizzontale, la risposta fisiologica in relazione allo spostamento del corpo e alla meccanica di avanzamento all'interno del fluido differisce rispetto alla semplice attività svolta su terra in cui il corpo si ritrova in posizione ortostatica. Nello specifico, la posizione supina favorisce il ritorno venoso del sangue alla pompa cardiaca e il volume massimale di scarica sistolica risulta potenzialmente più elevato. Si ricorda che all'interno del presente studio la percentuale di donne rispetto agli uomini è stato l'85%, ragion per cui si ritiene necessario esaminare che nell'attività svolta da quest'ultime (sia in acqua alta che in acqua bassa), il costo energetico nello stile più adottato ovvero il crawl (e alcune volte anche il dorso) sembrerebbe essere minore rispetto agli uomini. Tale fenomeno sarebbe dovuto dalle differenze antropometriche tra i due sessi e, quindi, per le stesse ragioni si potrebbe asserire che il corpo femminile sia strutturalmente più adatto alla pratica natatoria rispetto al corpo maschile (Di Prampero, 2015; Wilmore e Costill, 2005) in quanto la componente di tessuto adiposo è più marcato nella corporatura femminile. Di conseguenza, il mantenimento della posizione orizzontale in acqua richiede un minor dispendio energetico nelle donne e questo porta a un'eguale riduzione del costo energetico complessivo.

2.3 L'allenamento su terra

È ben noto che l'invecchiamento è un normale processo biologico che molto spesso è associato a malattia e disabilità motoria. Il costo energetico della locomozione umana è in funzione della velocità di spostamento, questo giustifica il fatto che durante il cammino il suo aumento progressivo sia correlato ad alcune condizioni patologiche come ad esempio il morbo di Parkinson, la Sclerosi Multipla, le emiplegie ed anche per determinate condizioni ortopediche come la sostituzione di una protesi articolare (Di Prampero, 2015). Parlando di $\dot{V}O_2\text{max}$ e quindi del massimo consumo di ossigeno esprimibile da parte di un soggetto, dopo i 30 anni generalmente di può osservare una riduzione del $\dot{V}O_2$ compreso tra 8%-10% circa per ogni decade; per di più, sembra proprio che questa

diminuzione sia più marcata negli uomini rispetto alle donne dopo i 40 anni. Inoltre, è stato visto che la capacità aerobica può essere incrementata, approssimativamente, tra il 10%-20% a quasi tutte le età (Seals et al., 1984; Warren et al., 1993). Nell'anziano il metabolismo basale risulta essere ridotto, in concomitanza di una marcata diminuzione della funzionalità fisiologica della tiroide, e tale condizione, successivamente, fa sì che a partire dai soggetti ultrasessantenni, il fabbisogno energetico risulti il 70% circa di quello dell'adulto giovane (Di Prampero, 2015).

Quando si parla di allenamento sportivo, il principale obiettivo di ogni singolo soggetto è quello di riuscire a trarre il maggior guadagno possibile (in termini di benefici) dalla prestazione che andrà a svolgere, così come viene espresso dalla seguente formula:

$$V = E/C$$

In cui V identifica la prestazione mentre E la potenza esprimibile da parte del soggetto (in relazione allo spazio e al tempo) e C come l'identificazione del costo energetico della prestazione stessa (Dal Monte, 1999). Inoltre, si ricorda che per quanto concerne il miglioramento della performance, soprattutto in soggetti sani, sarebbe più opportuno tenere in considerazione la rivisitazione della formula precedentemente citata:

$$V_{\max} = \frac{E_{\max}}{C_{\min}}$$

Da quest'ultima esemplificazione, diviene evidente che la massima performance dipende, stocasticamente, dal rapporto tra la massima potenza esprimibile possibile con il minimo costo energetico erogabile da parte del soggetto, anche se nel seguente studio questa tematica non verrà approfondita nel dettaglio in quanto la programmazione e la periodizzazione prevedono come obiettivo principale il mantenimento di un adeguato stile di vita nel lungo periodo.

2.4 L'allenamento della forza

La variazione dei livelli di attività fisica possono influenzare la velocità di contrazione, la forza massimale e, successivamente, l'affaticabilità percepita da parte della persona. Con l'età la diminuzione della percentuale di fibre fast twitch¹⁴ (fibre bianche), e la trasformazione di quest'ultime in slow twitch (fibre rosse), all'interno della sezione trasversa muscolare o PCSA¹⁵, rispettivamente in uomini e donne, potrebbe avere un peso considerevole in termini di perdita della capacità di esprimere forza¹⁶ e di un adeguato controllo neuromuscolare (Enoka, 2015; Kandel 2015); anche la componente genetica¹⁷ potrebbe giocare un ruolo fondamentale nel mantenimento o nella riduzione delle fibre muscolari (soprattutto con la diminuzione delle percentuali di proteine contrattili possedute) con il passare degli anni. Inoltre, con l'età diminuisce anche la velocità di rilascio del calcio dal reticolo sarcoplasmatico (Delbono et al., 1995); in relazione a tale evento è stato visto che la connessione meccanica tra il recettore per la diidropiridina e la rianodina si trasforma nel tempo in un fenomeno disaccoppiato portando, così, a squilibri recettoriali e quindi ad una minore capacità del muscolo di contrarsi rapidamente. Tale situazione, a sua volta, andrebbe a influire negativamente sulla locomozione e sullo stile di vita, soprattutto, di soggetti anziani (Zatsiorsky et al., 2020); infatti Lexell e coll. (Lexell et al., 1988) hanno evidenziato il fatto che dopo i 50 anni, il corpo umano, tende a perdere il 10% circa del numero complessivo delle fibre muscolari ogni dieci anni. Inoltre, bisogna tenere in considerazione i soggetti che hanno già avuto una lesione muscolo-tendinea in precedenza; questo perché dopo un infortunio il sito in cui si trova il ripiegamento della membrana¹⁸ potrebbe non ripristinarsi completamente, aumentando così il rischio di andare incontro a recidive (Zatsiorsky, 2012) compromettendo così la meccanica muscolo-tendinea. Per quanto riguarda i benefici derivati dall'utilizzo di tale metodologia, l'allenamento della forza riduce l'atrofia muscolare in soggetti anziani inducendo, addirittura, in un incremento della sezione trasversa dei muscoli allenati (Lexell et al., 1995). Per di più, secondo Wang e coll. un'elevata forza muscolare sarebbe legata ad un rischio ridotto del 32% circa di sviluppare il diabete di tipo 2 (Wang et al., 2019). Brevi periodi di contrazioni a elevata intensità ripetuti poche volte a settimana provocano un aumento della velocità di contrazione e della forza delle unità motrici, diversamente, periodi prolungati di contrazioni a bassa intensità riducono l'affaticabilità delle unità motrici.

¹⁴ Con il trascorrere degli anni i motoneuroni dell'essere umano perdono la capacità fisiologica di rimanere in un range di scarica delle proprie unità motorie, di tipo alfa, compreso tra 0-200 ms (fenomeno definito rate coding), in relazione alla curva forza-tempo e quindi le produzioni di forza risulterebbero compromesse.

¹⁵ Physiological cross-sectional area.

¹⁶ Sembra che la perdita di forza (in termini di % per CSA) sia decisamente più marcata dopo i 70 anni (Zatsiorsky et al., 2020).

¹⁷ Si potrebbe fare riferimento ai polimorfismi proprio perché diversi fattori concorrono geneticamente nella variabilità del rendimento sportivo, diversificando gli atleti propensi geneticamente a prestazioni sportive di resistenza o di forza; È stato studiato che oltre 200 polimorfismi influenzano l'inclinazione di un individuo a una delle due attitudini e oltre 20 polimorfismi differenziano lo stato di atleta e, soprattutto, quello dell'atleta d'élite. (Rankinen et al., 2010).

¹⁸ L'entità del ripiegamento della membrana dipende dal tipo di fibra muscolare.

Dunque, l'allenamento della forza, soprattutto in soggetti anziani, comporta diversi benefici:

1. Favorisce il miglioramento del meccanismo della mineralizzazione (a favore degli osteoblasti) a beneficio per ciò di una densità minerale ossea più funzionale.
2. Determina nel tempo un adeguato mantenimento della funzionalità osteo-articolare.
3. Ritarda il più possibile la perdita di massa ossea in soggetti che presentano quadri clinici di osteoporosi¹⁹, soprattutto, nei confronti del sesso femminile.

Si ritiene che l'allenamento della forza, adeguatamente somministrata e monitorata nel tempo, debba essere presente all'interno della programmazione individuale per ogni singolo soggetto, indipendentemente che sia un'atleta oppure un soggetto che si avvicina per la prima volta alla pratica sportiva, partendo, quando possibile e con le dovute accortezze, dalla giovane età ottimizzando così la geometria ossea durante l'infanzia e l'accrescimento fisiologico (Harding, 2017).

2.4.1 L'allenamento isometrico e di resistenza

Nella contrazione isometrica²⁰ o statica non si sviluppa un vero e proprio lavoro meccanico ($\eta = 0$) ma nonostante ciò si osserva il consumo di energia da parte del soggetto e la relativa produzione di forza (Gardiner, 2011; Di Giminiani, 2012; Legnani, 2018;) e tutto ciò viene giustificato, in buona parte, dal suo largo impiego in protocolli riabilitativi per atleti, e non atleti, che hanno subito lesioni e infortuni soprattutto nei distretti muscolari degli arti inferiori. L'esercizio di contro-resistenza ha degli effetti simili a quello aerobico o, addirittura, ancora maggiori (Kounoupis et al., 2022). Volendo ipotizzare di avere un soggetto con ipertensione arteriosa che abbia una ridotta mobilità funzionale, l'esercizio isometrico attraverso la contrazione permette comunque di allenare la forza. L'esercizio di contro-resistenza, in maniera isometrica, dovrebbe essere di breve durata in modo da massimizzare gli effetti descritti proprio dalla fisiologia, soprattutto ai soggetti allo stadio 1 di ipertensione, nello specifico, bisognerebbe applicare proprio l'esercizio isometrico perché le controindicazioni sembrerebbero essere davvero minime. Il sistema cardiovascolare, tipicamente, risponde alle esercitazioni contro resistenze con l'abbassamento della pressione a riposo soprattutto nei soggetti che presentano uno stato di pressione borderline oppure moderatamente alta. Dunque, l'utilizzo dell'esercizio isometrico (in riferimento soprattutto ad esercitazioni eseguite con elastici, che

¹⁹ Questo perché con l'età, il processo di riassorbimento supera di gran lunga il processo di sintesi determinando così una perdita netta del tessuto osseo.

²⁰ Si ricorda che un suo uso, soprattutto di tipo massimale e per periodi di tempo relativamente prolungati, improprio e eccessivo potrebbe determinare una riduzione delle capacità e del grado di mobilità articolare.

prevedano l'entrata in gioco delle proprietà di contrazione auxotoniche) nella persona che presenta ipertensione arteriosa, comporta tre principali benefici:

1. La diminuzione della pressione sistolica
2. La diminuzione della pressione diastolica
3. La riduzione dell'assunzione di farmaci²¹

Fondamentale sarebbe quello di abbinare ad un' esercitazione isometrica, comunque, una parte aerobica e quindi essere inserito all'interno di una determinata programmazione quando si lavora con tali soggetti (JAHA).

²¹ In letteratura questo aspetto è molto discusso, in particolar modo, sulla sua reale efficacia nel medio e lungo termine.

PARTE II

PROGETTO “CAMMINA CHE TI PASSA”

3. MATERIALI E METODI

Lo studio “cammina che ti passa” è stato progettato per porre all’attenzione la documentazione dell’efficacia dell’allenamento fisico svolto su terra e in acqua in un gruppo di soggetti anziani, attraverso la rilevazione di parametri quantitativi (antropometrici e fisiologici) e semiquantitativi (benessere psico-fisico percepito) prima e dopo il periodo di esercitazione.

3.1 Partecipanti

I partecipanti reclutati per il seguente studio sono stati 27 soggetti (23 femmine e 4 maschi) con un’età maggiore o uguale ai 60 anni che svolgevano almeno 2 sedute di allenamento a settimana, principalmente attività svolta all’aperto, in piscina (sia in acqua alta che in acqua bassa) e delle volte anche in palestra (ginnastica dolce).

3.2 Protocollo Sperimentale

I soggetti che hanno partecipato al programma di allenamento sono stati valutati inizialmente nel mese di dicembre 2021 all’interno di uno studio di medicina sportiva con l’ausilio di uno specialista in cardiologia e medicina dello sport. Una volta in sede, sono stati raccolti i dati inerenti la circonferenza vita, il body mass index (Bmi), la frequenza cardiaca (FC), la pressione arteriosa (Pas, Pad) e i valori ottenuti grazie all’utilizzo dell’ elettrocardiogramma (ECG); per quanto concerne la sezione farmacologica a tutto il campione è stato chiesto, prima della valutazione iniziale, di riportare al team e ai tecnici dello studio, previa documentazione, tutti i farmaci prescritti e/o assunti precedentemente alla fase di screening dal proprio medico curante. Inoltre, ad ogni soggetto è stato chiesto di compilare il SF-36 (Short Form Health Survey 36) per verificare lo stato di salute iniziale percepito. Nel mese di giugno gli stessi soggetti sono stati nuovamente valutati con le stesse modalità adottate nella prima fase di screening. Il tutto al fine di verificare l’efficacia del programma di allenamento semestrale in relazione, soprattutto, ai parametri cardiocircolatori, quali pressione arteriosa sistolica e diastolica e frequenza cardiaca.

3.3 Programmazione del Macro ciclo

Per determinare un'adeguata programmazione dell'esercizio fisico è importante considerare 3 punti fondamentali:

1. La **Pianificazione** (Planning) che identifica il processo di organizzazione del programma di allenamento nelle fasi di breve e lungo termine per la realizzazione degli obiettivi allenati.
2. La **Programmazione** (Programming) che corrisponde all'atto di riempimento della struttura di contenuti sotto forma di modalità di allenamento, definita anche come unità di allenamento.
3. La **Periodizzazione** (Periodization), invece, incorpora entrambi i punti precedentemente citati ovvero pianificazione e programmazione; in altri termini, costituisce la rappresentazione della struttura annuale e del suo contenuto (in cui vi sono presenti i metodi e i mezzi allenati) mentre cambia nel tempo.

Il macro ciclo è stato strutturato per un periodo complessivo di 24 settimane. Nello specifico, la seguente tabella illustra il micro ciclo costituito principalmente da cinque giornate di allenamento. I soggetti avevano la possibilità di svolgere almeno due giornate di attività fisica fino ad un massimo di cinque giornate eseguendo, rispettivamente, sia attività in acqua (alta e bassa) che su terra (cammino) sulla base delle linee guida indicate.

Attività in Acqua e su Terra					
	Lunedì	Martedì	Mercoledì*	Giovedì	Venerdì
Orario	10.00/11.00	8.30/10.00	10.00/11.00	8.30/10.00	9.00/10.00
Spazio	Acqua Alta	Su Terra (all'aperto)	Acqua Alta (o Palestra)	Su Terra (all'aperto)	(Acqua Bassa)
Carico	Basso-Moderato	Basso-Moderato	Basso-Moderato	Basso-Moderato	Basso-Moderato

Tabella 1. Schematizzazione del micro ciclo.

**Il mercoledì, alcune volte, i soggetti alternavano sedute di allenamento o in palestra o in piscina.*

Per la stesura del programma di allenamento si è fatto uso della scala FITT, riconosciuta per la sua validità a livello internazionale (Liguori & ACSM, 2021). Quest'ultima mette in risalto la tipologia di allenamento (Aerobico, di Resistenza e Allenamento per la Flessibilità) in relazione alla frequenza, all'intensità, alla tempistica e alla modalità di svolgimento per ogni seduta.

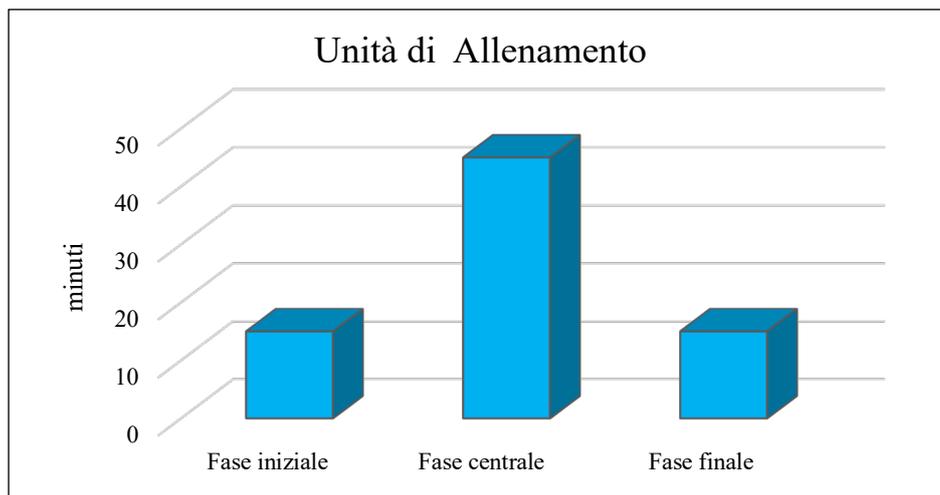
	Aerobico	Resistenza	Flessibilità
Frequenza	≥5 d · wk per moderata intensità; ≥ 3 d · wk per attività vigorose; 3-5 per una combinazione di intensità moderata-vigorosa	≥2 d · wk	≥2 d · wk
Intensità	Basso-Moderata (35/60%)	*Non è stato stabilito alcun utilizzo di pesi o di bilancieri durante il macrociclo	Allungare fino al punto di sentire tensione o un leggero fastidio
Tempistica	≥45 min · d	3 sets 8/12 rep.	Mantenere l'allungamento per 30-60 s
Tipologia	Qualunque modalità che non imponga un eccessivo stress articolare (ad es. cammino e nuoto)	Utilizzo elastici, all. funzionale (eserc. a corpo libero, core stability)	Statico e PNF

Tabella 2. Raccomandazioni per la prescrizione dell'esercizio fisico per soggetti anziani (ACSM).

3.3.1 Strutturazione delle unità di allenamento

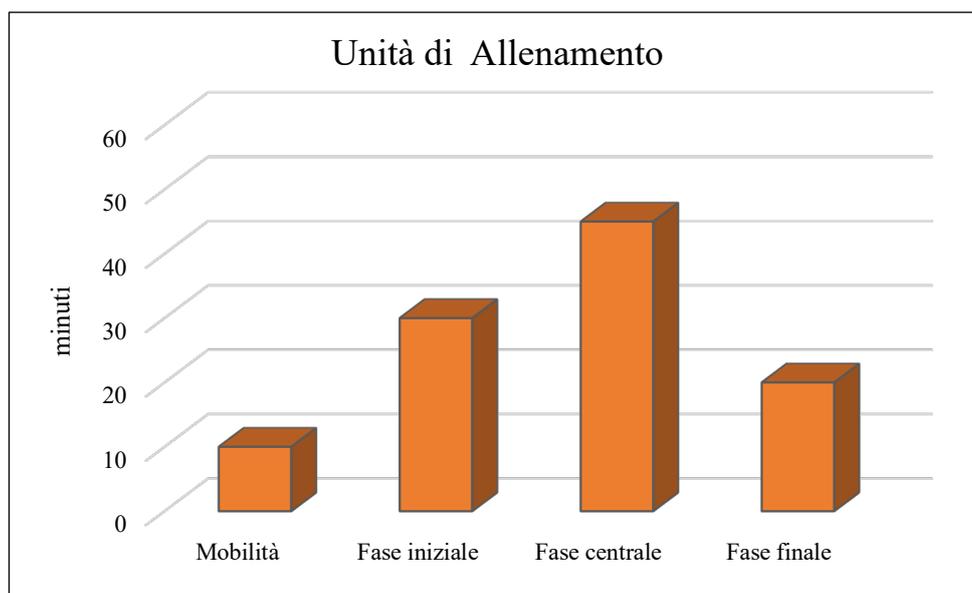
1. Lunedì (su Terra)

- Fase iniziale → 10/15' cammino a bassa intensità.
- Fase centrale → 30'/45' cammino a media intensità (aumento frequenza dei passi).
- Fase finale → 10/15' cammino a bassa intensità.



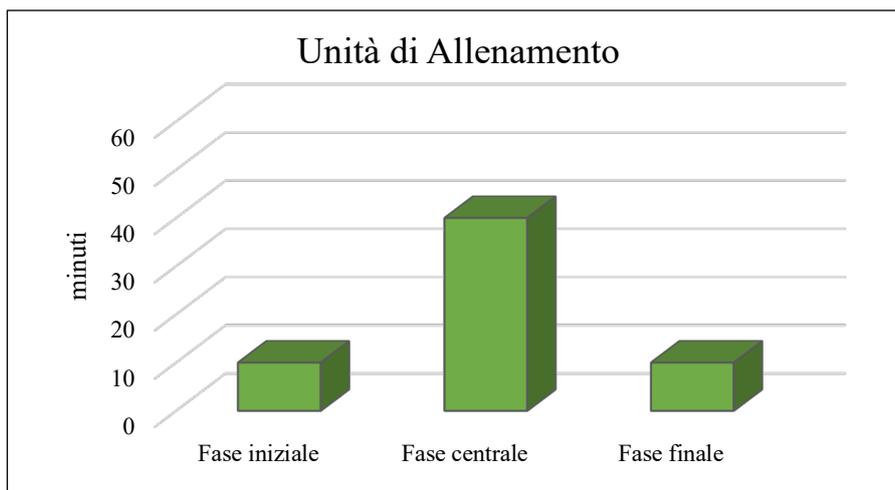
2. Martedì (Piscina)

- 5'/10' Mobilità prima di entrare in vasca.
- Fase iniziale → 40 vasche (1000 m).
- Fase centrale → 35'/40' esercitazioni con ausilio di attrezzi specifici (tubi, palette, tavoletta).
- Fase finale → 10' esercitazioni di scarico per la schiena.



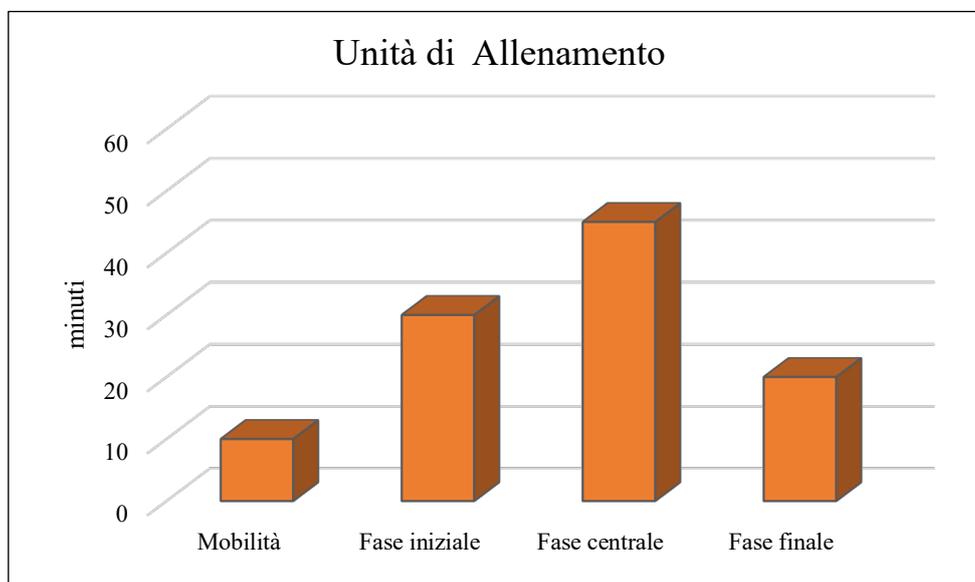
3. Mercoledì* (Palestra)

- Fase Iniziale → 5'/10' Mobilità (braccia, spalle, anche, schiena).
- Fase centrale (ginnastica dolce): 4/6 circuiti
 1. Esercizio per rafforzare la schiena (Bridge bipodalico e monopodalico);
 2. Esercizio per rafforzare gli addominali (Crunch);
 3. Esercizio per rafforzare le spalle (Apertura e chiusura delle braccia con angolo di 90° e/o Plank);
 4. Esercizio per rafforzare schiena e glutei (Locusta e/o Skydiver).
- Fase Finale → 10' Allungamento muscolare.



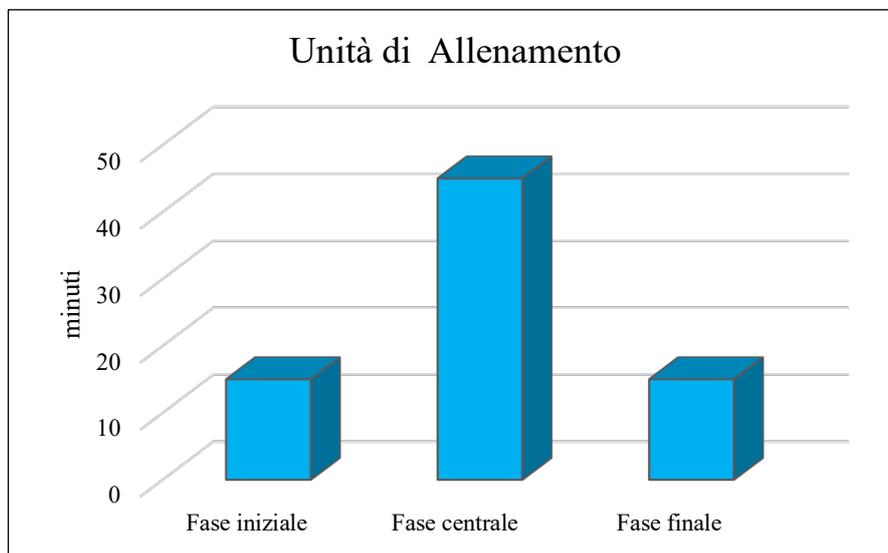
4. Mercoledì* (In Acqua)

- 5'/10' Mobilità prima di entrare in vasca.
- Fase iniziale → 40 vasche (1000 m).
- Fase centrale → 35'/40' esercitazioni con ausilio di attrezzi specifici (tubi, palette, tavoletta).
- Fase finale → 10' esercitazioni di scarico per la schiena.



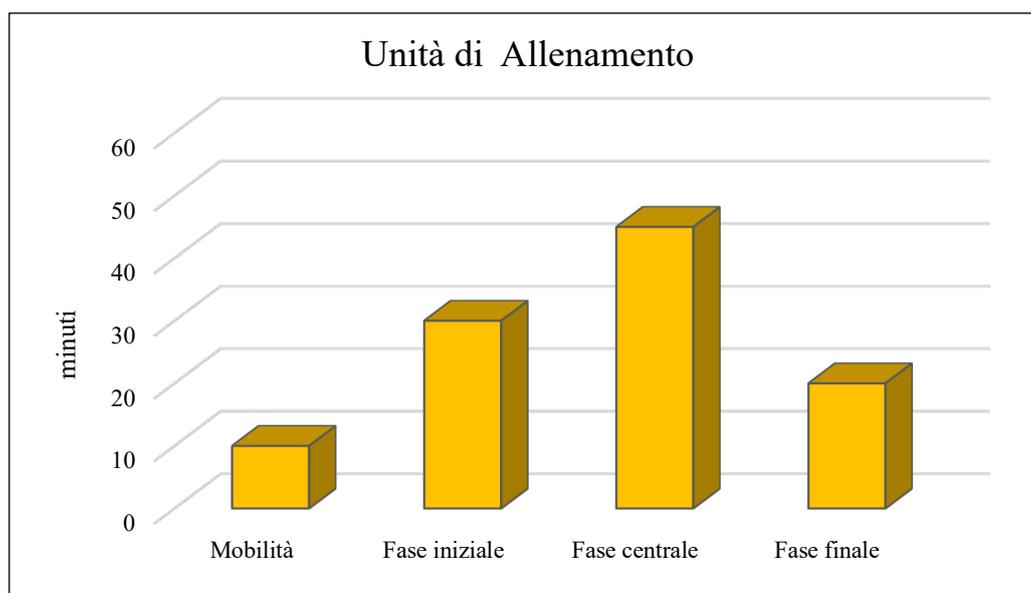
5. Giovedì (su Terra)

- Fase iniziale → 10/15' cammino a bassa intensità.
- Fase centrale → 30'/45' cammino a media intensità (aumento frequenza dei passi).
- Fase finale → 10/15' cammino a bassa intensità.



6. Venerdì (in Acqua)

- 5'/10' Mobilità prima di entrare in vasca.
- Fase iniziale → 40 vasche (1000 m).
- Fase centrale → 35'/40' esercitazioni con ausilio di attrezzi specifici (tubi, palette, tavoletta).
- Fase finale → 10' esercitazioni di scarico per la schiena.



La figura 1 riassume brevemente la strutturazione del macrociclo semestrale che lo stesso campione ha seguito a partire dal mese di gennaio, fino ad arrivare al mese di giugno, in modo tale da poter consentire l'ultima valutazione medico-sportiva e la relativa raccolta dati.

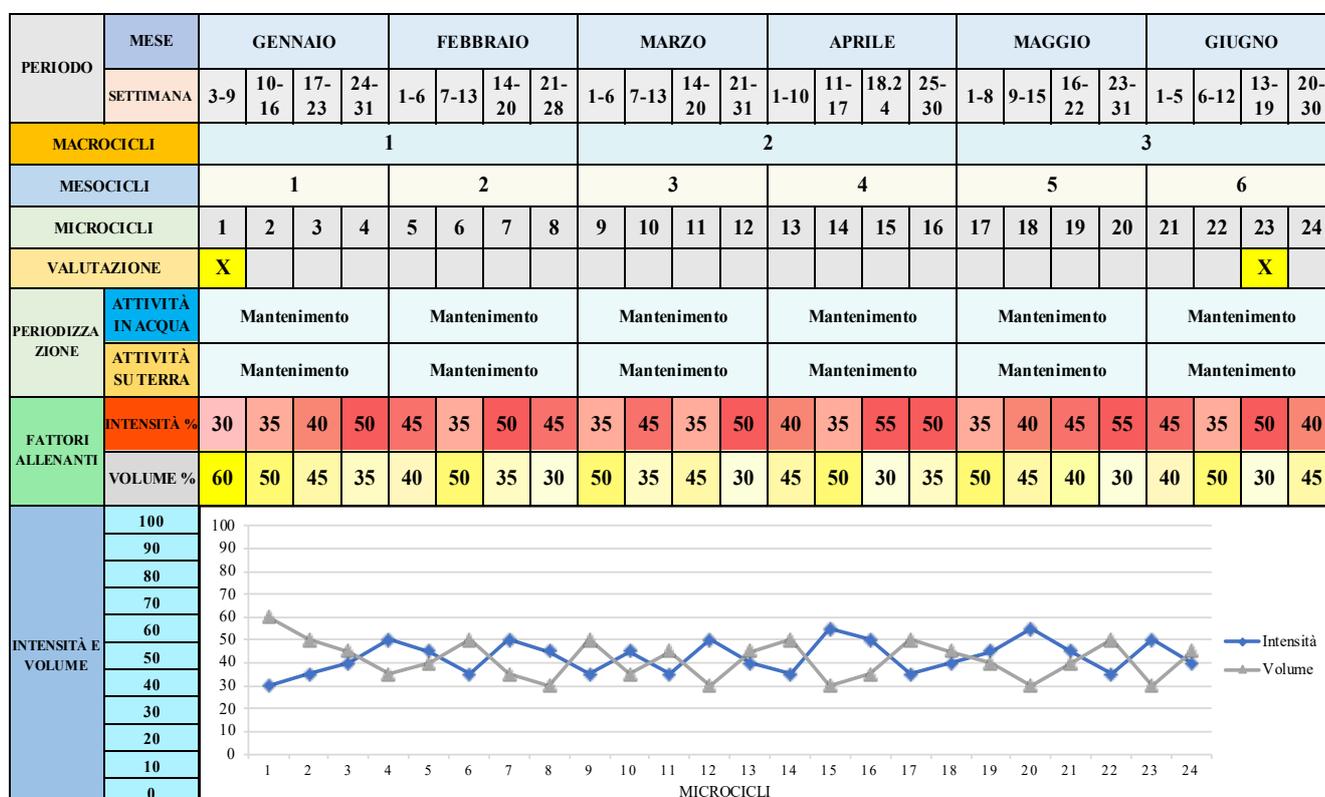


Figura 1. Schematizzazione del macrociclo semestrale.

Si ricorda che, durante la progressione delle ventiquattro settimane, l'intensità aumentava al diminuire del volume di allenamento e viceversa, ovvero quando aumentava il volume diminuiva l'intensità dell'esercizio. Inoltre, la periodizzazione non prevedeva l'ottenimento della massima performance (come potrebbe accadere per gli atleti con un determinato bagaglio tecnico-motorio alle spalle o per soggetti più giovani) ma bensì la ricerca di un adeguato stile di vita e il mantenimento di un buono stato psico-fisico.

3.4 La Terapia Farmacologica

3.4.1 Inquadramento dei soggetti sotto il profilo della terapia farmacologica seguita

La maggior parte dei soggetti che hanno aderito al programma soffre di patologie croniche dell'apparato cardiovascolare, per cui è sottoposto ad una politerapia. In alcuni casi sono presenti anche terapie antinfiammatorie, ansiolitica, antidepressiva e sostitutive tiroidee. Molti dei soggetti presentano anche un quadro moderato di sindrome metabolica con ipertensione e BMI leggermente superiore alla norma.

I farmaci utilizzati dal campione di studio sono i seguenti:

FARMACO (nome comm)	Azione	% di utilizzo nei soggetti in programma
Antipertensivi-diuretici-beta bloccanti		93%
Sartani	Antagonismo ai recettori per angiotensina II	Questi farmaci, assunti da soli o in associazione sono impiegati nella terapia dell'ipertensione essenziale e nello scompenso cardiaco
ACE inibitori	Bloccano la conversione angiotensina I- angiotensina II	
Diuretici	Inibiscono il riassorbimento tubulare nel nefrone	
Beta-bloccanti	Rallentano la frequenza cardiaca	
Calcio-antagonisti	Rilassano la muscolatura liscia vasale	
Antiaggreganti-anticoagulanti		41%
Cardioaspirina (ed analoghi)	Inibisce la produzione dei trombossani piastrinici	Sono impiegati nella prevenzione di recidive di infarto del miocardio
Clopidogrel	Blocca il recettore piastrinico per ADP	
Anti dislipidemic		24%
Statine	Inibitori della Hmg-Coa Reduttasi (Statine)	Sono impiegati nella prevenzione secondaria di ictus, trombosi ed infarto del miocardio
Fibrati, ezetimibe	Riducono l'assorbimento di colesterolo	

Antinfiammatori		8%
Piroxicam (Brexin)	Inibisce la produzione di prostaglandine proinfiammatorie mediante il blocco della COX2	Impiegato in patologie infiammatorie croniche osteoarticolari
Gastroprotettori		34%
Inibitori della pompa protonica	Impediscono la secrezione di HCl nello stomaco	Proteggono la mucosa gastrica dalla tossicità di altri farmaci
Farmaci tiroidei		19%
Levotiroxina (Eutirox, Tirosint)	Ormoni tiroidei t4	Terapia sostitutiva per ipotiroidismo congenito o dopo ablazione chirurgica della tiroide
Ansiolitici e antidepressivi		22%
Bromazepam (LEXOTAN)	Ansiolitico	Usati nella terapia dell'ansia cronica, per prevenire crisi di panico, nella depressione maggiore o come ipnoinduttori
lprazolam	Ansiolitico	
Citalopram	Ansiolitico/antidepressivo	
Sertralina	Ansiolitico/antidepressivo	
Altri non cronici (antibiotici, int. alimentari)		35%
Piperacillina+ tazobactam (Alcipap)	Antibatterico beta-lattamico	Curare infezioni batteriche
Immunodefense, Colostrum	Multivitaminici	Rinforzare le difese immunitarie
Cortisolo	Inibizione acido arachidonico	Trattare patologie antinfiammatorie acute

3.5 Obiettivi

L'obiettivo principale del presente studio è stato quello di valutare, al termine del macrociclo semestrale, la comparsa di miglioramenti nei parametri fisiologici e nel proprio benessere psico-fisico; inoltre, in base ai risultati ottenuti è stato valutato anche la possibilità di ridurre il dosaggio e il quantitativo di farmaci da parte dei singoli soggetti nel medio-lungo termine dopo un periodo di allenamento aerobico, in acqua e su terra, a bassa-moderata intensità.

PARTE III

RISULTATI

4. ANALISI STATISTICA

Alla fine delle 24 settimane di allenamento, all'interno delle quali si era prefissata una cadenza di almeno 2 sessioni di esercizio fisico a settimana per una durata totale di 60 minuti, i 27 soggetti reclutati sono stati sottoposti ad una visita di monitoraggio finale in cui sono stati utilizzati gli stessi criteri di valutazione iniziale e quindi è stata eseguita la raccolta dati riguardanti i parametri fisiologici, antropometrici e benessere psico-fisico percepito. I dati sono stati confrontati con quelli ottenuti nella prima fase di screening avvenuta nel periodo dicembre-gennaio. Inoltre, verranno confrontati alcuni valori ottenuti delle analisi del sangue in particolar modo prendendo in esame i valori della glicemia, della colesterolemia e della quantità di trigliceridi. I valori relativi ai parametri in esame (precedenti e successive al programma di allenamento) sono stati inseriti in grafici ad istogramma riportanti le medie e le loro relative deviazioni standard. La significatività delle differenze tra i parametri precedenti l'allenamento e quelli successivi è stata calcolata mediante lo Student' t-test. Le differenze sono state considerate significative ed altamente significative per valori di $p < 0.05$ e 0.01 , rispettivamente. Al fine di ottenere la significatività statistica ($p < 0,05$) si è scelto di considerare come campione di riferimento tutti i 27 soggetti senza distinzione di sesso pur considerando che, curiosamente, la maggior parte dei soggetti presenti all'interno del campione di studio è di sesso femminile (23 su 27, 85%).

4.1 Variazioni della pressione arteriosa (PA)

Con il termine pressione sanguigna o arteriosa si indica la pressione esistente all'interno del sistema vascolare sanguigno. Misurata convenzionalmente in millimetri di mercurio (mmHg) e questo dipende sostanzialmente da due fattori: gittata cardiaca e resistenze fornite dai vasi.

Si distinguono rispettivamente:

- **Pressione sistolica (PAS)** o massima, che viene raggiunta al momento dell'acme dell'eiezione ventricolare, e il cui valore dipende dal volume del sangue, dalla velocità della scarica sistolica e dal grado di distensibilità delle pareti arteriose.

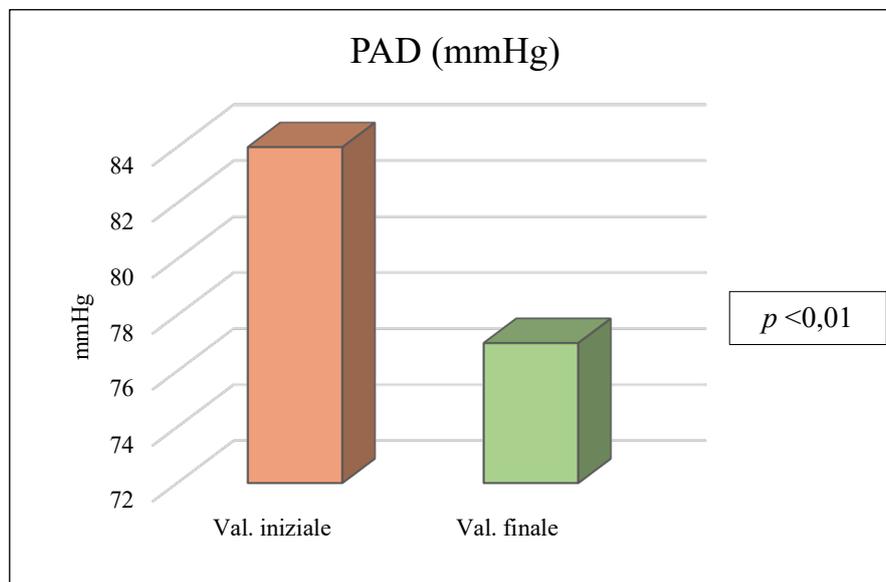
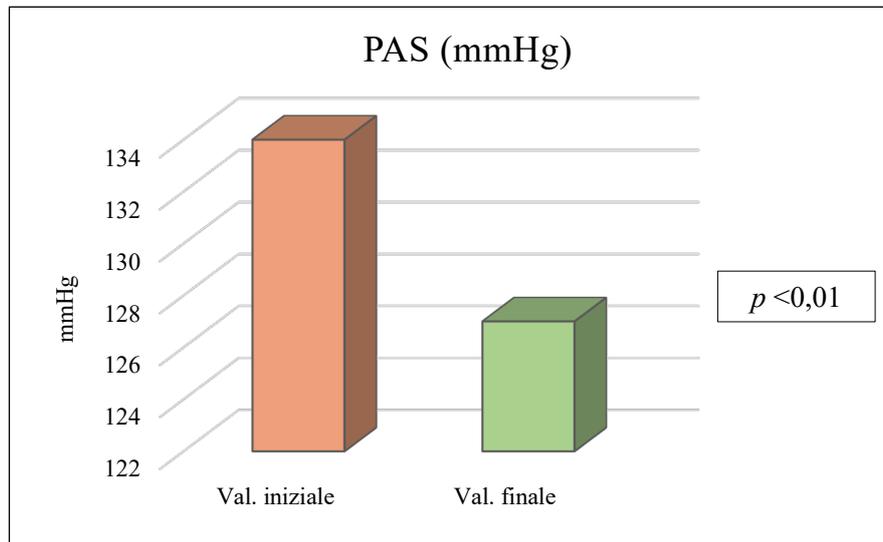
- **Pressione diastolica (PAD)** o minima, è il valore di pressione che si ottiene prima dell'inizio di una sistole e dipende dalle resistenze generate dal comparto venoso.

In maniera generica nell'adulto sano si considerano fisiologiche una pressione sistolica di 120mmHg e una diastolica di 80mmHg. Nell'anziano la pressione tende ad aumentare perché all'aumentare dell'età diminuisce l'elasticità delle pareti arteriose e venose.

Si definisce ipertensione arteriosa la condizione patologica nella quale i valori della pressione arteriosa di un soggetto, appartenente a una determinata fascia di età, risultano superiori alla norma. Un paziente è definito iperteso quando i livelli di pressione arteriosa risultano uguali o superiori a 140mmHg per la pressione arteriosa sistolica (Pas) e/o a 90mmHg per la pressione arteriosa diastolica (Pad).

Il programma di allenamento ha prodotto una diminuzione altamente significativa dei valori pressori medi del gruppo di volontari ed il dato emerso è ancor più importante considerando che i valori riportati nella tabella media è stata ottenuta inserendo anche coloro che già prima del programma presentavano valori nella norma. Considerando unicamente soggetti che presentavano valori borderline o superiori, con un valore di sistolica superiori a 135 mm Hg, si è potuto osservare il programma di attività fisica ha mantenuto efficacia ed in molti volontari ha riportato la pressione sistolica a valori nella norma.

	Valutazione iniziale dicembre 2021 (pre)	Valutazione finale giugno 2022 (post)	<i>p (Student's t test)</i>
PAS (mmHg)	134 ± 11,7	127 ± 9,77	<0,01
PAD (mmHg)	84 ± 8,1	77 ± 7,04	<0,01



In media, in considerazione del macrociclo semestrale con variazione nei parametri di volume e intensità, si può notare una diminuzione di 7 mmHg sia per la pressione arteriosa sistolica (PAS) che per la pressione arteriosa diastolica (PAD). Occorre considerare che alla diminuzione dei valori di pressione potrebbe concorrere anche l'arrivo della stagione calda; una terza misurazione effettuata dopo ulteriori sei mesi, nuovamente nei mesi freddi potrà confermare la validità del dato. Tuttavia, anche considerando che la maggior parte dei soggetti all'interno del campione di studio assumeva principalmente farmaci antipertensivi, il miglioramento dei valori pressori potrebbe portare una conseguente diminuzione di rischio cardiovascolare e con la dimostrazione dell'entrata in gioco dell'effetto cronotropo negativo sul cuore come conseguenza di una programmazione a lungo raggio.

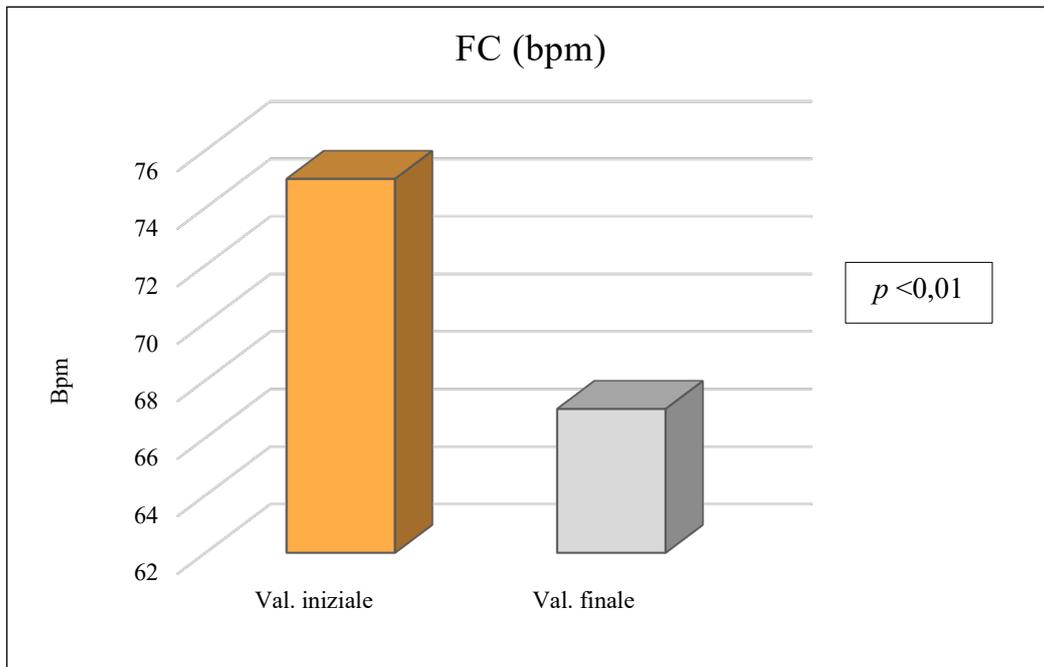
4.2 Variazione della frequenza cardiaca (Heart Rate)

La frequenza cardiaca rappresenta la velocità delle contrazioni o pulsazioni del cuore misurate come numero di battiti al minuto (bpm). La frequenza, in associazione alla gittata sistolica riflette la quantità di lavoro che il cuore stesso deve eseguire per soddisfare le maggiori richieste dell'organismo impegnato durante l'attività fisica. Nelle condizioni di riposo (resting heart rate o RHR), generalmente, la FC è compresa fra i 60 e 80 battiti/min. Con valori inferiori ai 60 battiti la FC viene definita bradicardia (che molto spesso viene indotta proprio dall'esercizio fisico, soprattutto, con le esercitazioni di resistenza) e, invece, quando i valori superano i 100 battiti la FC si definisce tachicardia. Durante l'invecchiamento si osserva una diminuzione della frequenza cardiaca a riposo e della frequenza cardiaca massima (HRmax) ovvero il valore più alto che può essere raggiunto da un determinato soggetto durante un impegno fisico prossimo all'esaurimento; questa riduzione è attribuibile, principalmente, a diversi fattori:

1. Alterazione nell'attività del nodo seno-atriale (SA);
2. Ridotta attività del sistema nervoso simpatico;
3. Riluttanza degli sperimentatori a spronare gli anziani, soprattutto se non abituati ad attività atletiche, a dare il massimo durante le prove da sforzo.

Nella valutazione iniziale la fc è stata rilevata mediante ecg, nella valutazione finale, invece, la fc è stata rilevata mediante il conteggio dei battiti tramite il posizionamento delle dita a livello delle carotidi.

	Valutazione iniziale dicembre 2021 (pre)	Valutazione finale giugno 2022 (post)	<i>p (Student's t test)</i>
FC (Bpm)	75 ± 10,5	67 ± 8,1	<0,01



La frequenza cardiaca ha subito una diminuzione media di 8 bpm e tale risultato può essere considerato statisticamente significativo. Assieme alla pressione arteriosa, esso è il parametro che è stato maggiormente modificato dall'attività svolta, sia su terra che in acqua. Questo effetto di riduzione è molto importante poiché si associa alla diminuzione della pressione arteriosa (sia sistolica che diastolica). Ciò è indice, di un'aumentata efficienza del lavoro cardiaco ed un miglioramento della pervietà di tutto il sistema vascolare che potrebbe tradursi in una migliore vascolarizzazione dei muscoli ed una maggior capacità dei tessuti periferici di utilizzare il glucosio ematico.

4.3 Misurazione dei valori di glicemia, colesterolemia e trigliceridemia

1. La glicemia: indica il quantitativo di glucosio presente nel sangue, questo zucchero è una risorsa energetica fondamentale per il nostro organismo. I livelli di glicemia dipendono dal glucosio introdotto nell'organismo mediante l'alimentazione, dalla regolazione ormonale e dalla riserva corporea. La concentrazione ematica di glucosio in condizioni di digiuno varia tra i 70 ed i 100 mg/ml. Valori superiori a 100 ma inferiori a 200 mg/ml rientrano in una condizione definita di insulino resistenza in cui la captazione periferica di glucosio è ridotta. L'attività sportiva stimolando il consumo periferico di glucosio favorisce l'abbassamento della glicemia, soprattutto se svolto in maniera regolare.
2. Il colesterolo (totale): è un grasso presente nel sangue che viene in gran parte prodotto dall'organismo, mentre in minima parte viene introdotto con la dieta. Mentre, in quantità fisiologiche, il colesterolo è coinvolto in diversi processi fondamentali per il funzionamento dell'organismo, quando è presente in quantità eccessiva costituisce uno dei fattori di rischio maggiori per le malattie cardiache poiché è uno dei componenti principali delle placche ateromatose.
3. I trigliceridi (TGC): sono grassi (neutri) presenti nel sangue. Vengono accumulati, con funzione di riserva energetica, all'interno degli adipociti, le cellule che compongono il tessuto adiposo. La trigliceridemia è generalmente compresa, nei soggetti in buona salute, tra 50 e 150 mg/dl (milligrammi per decilitro). Il valore "ottimale" è considerato al di sotto dei 100 mg/dl. Al di sopra di questo valore concorrono anch'essi a formare le placche.
 - trigliceridi inferiori a 150 mg/dl sono considerati "normali";
 - trigliceridi compresi tra 150 e 200 mg/dl sono considerati "al limite" (borderline);
 - tra 200 e 400 mg/dl sono considerati "alti";
 - oltre 400 mg/dl sono considerati "altissimi".

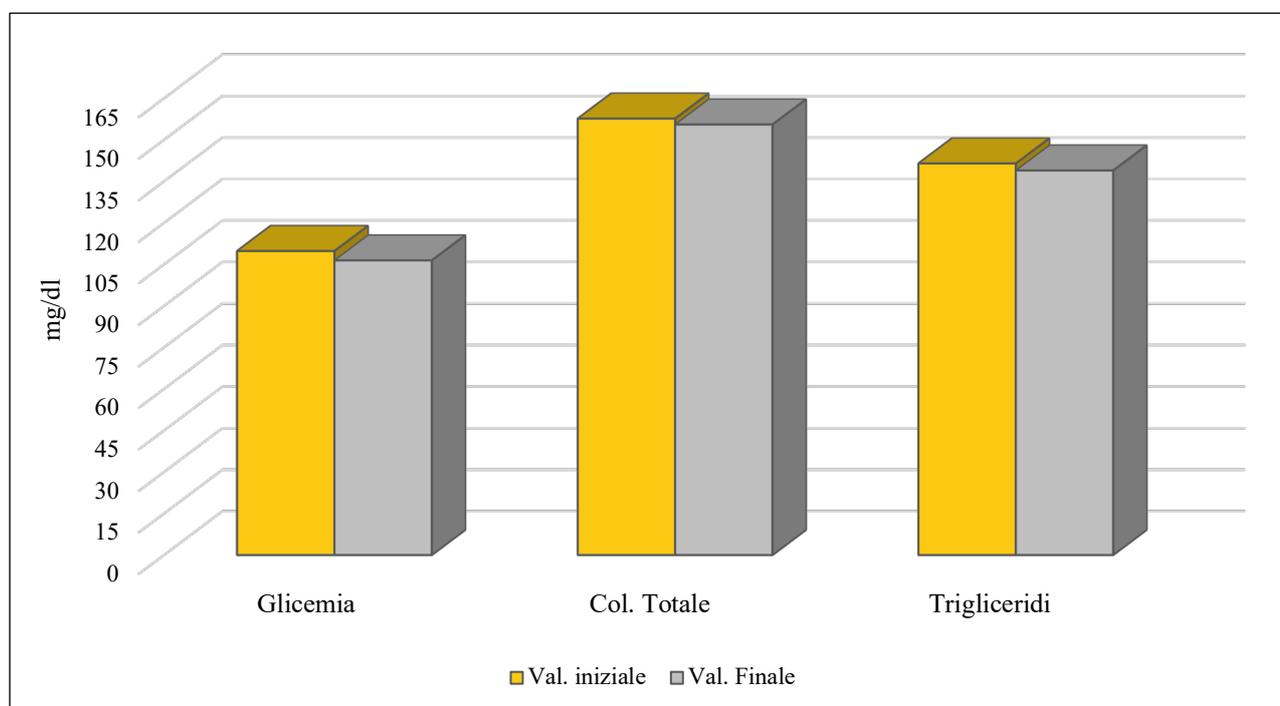
Si ricorda, come in parte precedentemente disquisito, che valori molto elevati di Trigliceridi (>150 mg/dl), Glicemia (>110 mg/dl) e Colesterolo HDL (<40 mg/dl nell'uomo e 50 mg/dl nella donna) costituiscono i fattori di rischio, se presenti contemporaneamente, che andrebbero a definire la sindrome metabolica.

Di seguito viene riportata una tabella riassuntiva con i rispettivi valori per ogni variabile precedentemente citata.

	Valori (mg/dl)	
Colesterolo totale		
	<130	consigliabile
	130-159	sopra auspicabile
	160-189	borderline elevato
	190-219	Alto
	≥220	Molto alto
Colesterolo LDL		
	<100	consigliabile
	100-129	sopra auspicabile
	130-159	borderline elevato
	160-189	Alto
	≥190	Molto alto
Colesterolo HDL		
	<40 (donne)	Basso
	<50 (uomini)	Basso
Trigliceridi		
	<150	Normale
	150-199	Borderline
	200-499	Alto
	≥500	Molto alto

Tabella 2. Valori di riferimento di colesterolo totale, hdl, ldl e trigliceridi (ACSM, 2021).

	Valutazione iniziale dicembre 2021 (pre)	Valutazione finale giugno 2022 (post)	<i>p (Student's t test)</i>
Glicemia	109,79 ± 15,95	106,42 ± 15,21	0,05
Colesterolo tot.	157,63 ± 45,33	155,50 ± 43,25	0,08
Trigliceridi	141,42 ± 51,21	138,88 ± 49,53	0,06



In media, dai valori ottenuti si può osservare una diminuzione statisticamente non significativa per quanto concerne rispettivamente i valori di glicemia, colesterolo totale e trigliceridi. Bisogna considerare che, data l'età media dei soggetti e delle politerapia farmacologica a cui sono sottoposti, non era attesa una particolare variazione di tali valori anche considerando che un periodo di allenamento di sei mesi è probabilmente troppo breve. Nonostante ciò, sarebbe stato interessante valutare un'eventuale variazione dei suddetti parametri aumentando il periodo di allenamento come ad esempio 48 oppure 72 settimane e, in aggiunta, variando oppure combinando diverse tipologie di allenamento tenendo sempre in considerazione i parametri di volume ed intensità.

4.4 Misurazione dell'indice di massa corporea (BMI o Body Mass Index)

Il BMI è un dato biometrico ampiamente impiegato sia in campo medico che in quello sportivo e mette in relazione la massa corporea (espressa in chilogrammi) e l'altezza (in metri) di un determinato soggetto e viene utilizzato come indicatore del suo stato di peso forma. Esso è definito da un rapporto:

$$\text{BMI} = m/h^2$$

Dove per m si intende la massa espressa in kilogrammi e per h l'altezza espressa in metri. Il calcolo del BMI non costituisce il valore della densità corporea per cui sarebbero necessari anche i valori di plicometria. Se si volesse anche calcolare la densità corporea (oltre alla sola plicometria) di seguito verrà riportata un'equazione empirica, utilizzata in campo antropometrico, in cui è possibile osservare, tramite il risultato, che le persone grasse e basse possiedono una densità corporea inferiore rispetto alle sole persone longilinee o magre²²:

$$\rho = 0.69 + 0.9 h/\sqrt[3]{m} \quad [\text{kg/dm}^3]$$

I valori soglia del BMI per definire le condizioni di sottopeso, normopeso, sovrappeso e obesità nell'adulto, per uomini e donne, sono i seguenti:

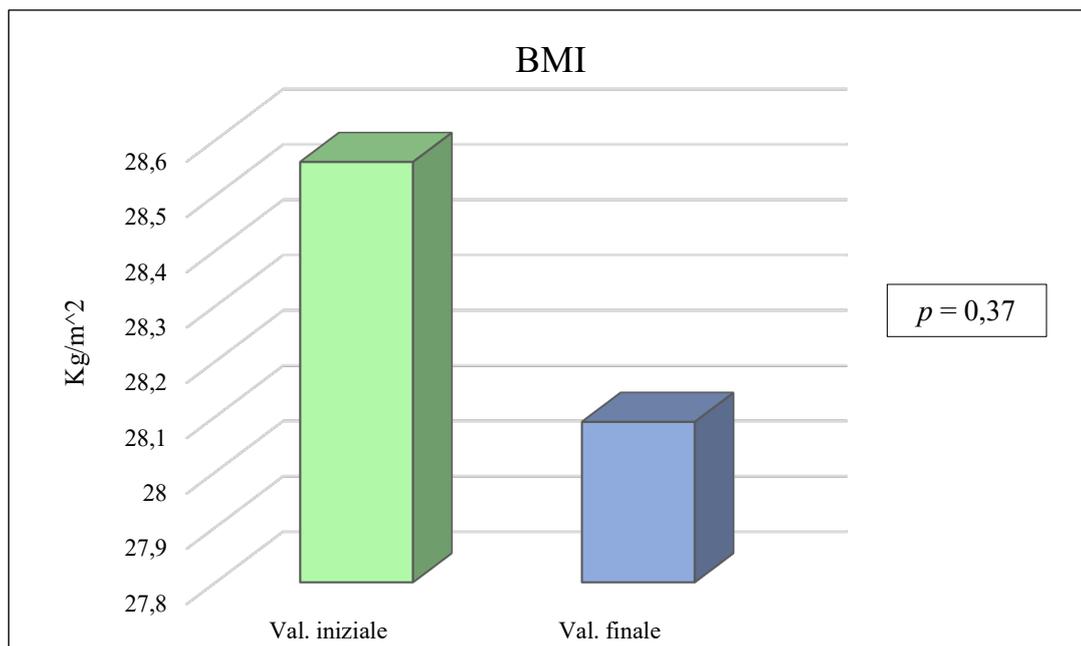
Classificazione	
Sottopeso	<18.5
Regolare	18.5-24.9
Sovrappeso	25-29.9
Grado 1 di Obesità	30-34.9
Grado 2 di Obesità	35-39.9
Grado 3 di Obesità	>40

Tabella 4. Valori di riferimento per la definizione dell'indice di massa corporea (Flegal et al, 2013).

²² Questa differenza è dovuta dal fatto che la densità corporea, generalmente, è maggiore negli arti superiori ed inferiori rispetto al tronco poiché la sua componente ossea è più elevata.

Nel corso del programma di allenamento tuttavia, il calcolo del BMI di ognuno dei partecipanti è servito soprattutto per avere un' indicazione di un aumento della massa magra.

	Valutazione iniziale dicembre 2021 (pre)	Valutazione finale giugno 2022 (post)	<i>p (Student's t test)</i>
BMI	28,56 ± 4,63	28,09 ± 4,52	0,37



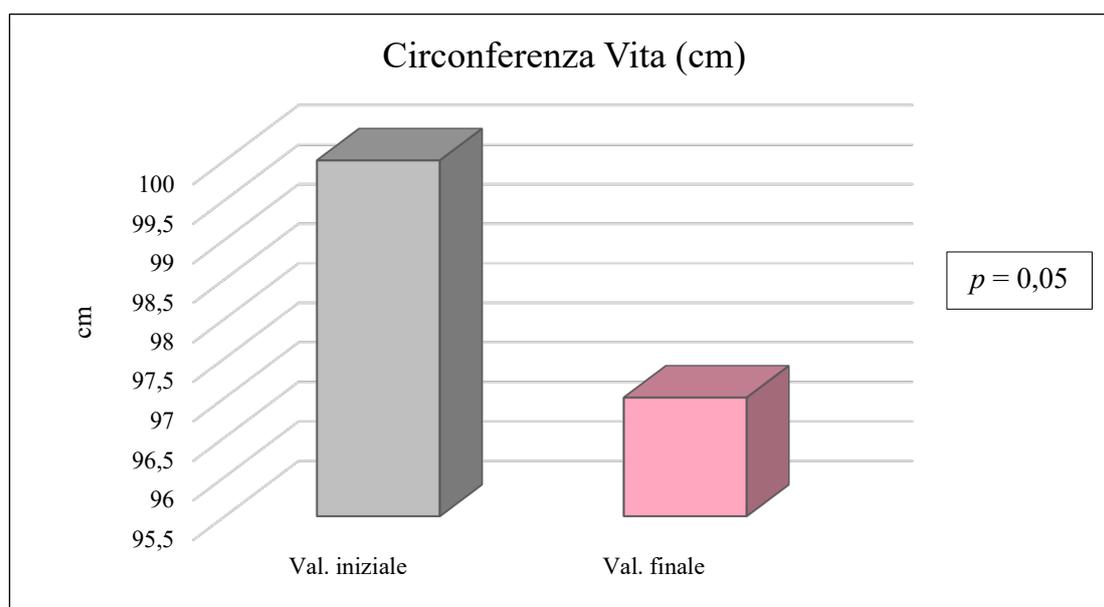
Con i dati ottenuti si può osservare che, pur riscontrando una leggera diminuzione dell'indice di massa corporea per l'intero campione, dal punto di vista statistico la differenza non è significativa e, dopo l'ultima valutazione, si può asserire che i soggetti sono rimasti nel range di classificazione tra 25-29, il che significa che sono rimasti in un quadro generale di sovrappeso. Ad ogni modo, la strutturazione di 24 settimane di allenamento ha comunque determinato, seppur minimamente, una riduzione del peso corporeo che è passato da un valore medio di 71.8±15.3 Kg ad uno di 70±15.7.

4.5 Variazione della circonferenza vita

Oltre a peso e altezza, in entrambe le visite è stata misurata la circonferenza vita (espressa in cm). Per definizione essa rappresenta “la circonferenza minima tra la gabbia toracica e l'ombelico con il soggetto in piedi e con i muscoli addominali rilassati”.

La circonferenza addominale è un parametro molto utilizzato per valutare il rischio cardiovascolare di un soggetto per cui si stima che un elevato rischi si associ ad un valore superiore a 100 cm per gli uomini e a circa 90 cm per le donne. Questa differenza tra i due sessi richiederebbe di mantenere separate le misurazioni corrispondenti a maschi e femmine. Tuttavia, poiché la quasi totalità degli aderenti al programma sono donne, abbiamo ritenuto che il numero limitato di uomini non avrebbe rappresentato un campione statisticamente significativo ed abbiamo riunito tutti i valori in un unico gruppo. Durante le visite si è convenzionalmente scelto di posizionare il nastro metrico due dita al di sopra dell'ombelico, con il soggetto in posizione ortostatica e con l'addome scoperto.

	Valutazione iniziale dicembre 2021 (pre)	Valutazione finale giugno 2022 (post)	<i>p</i> (<i>Student's t test</i>)
Circonferenza Vita (cm)	100 ± 15,1	97 ± 14,7	0,05



I volontari che hanno aderito al programma, ed in particolare le donne, mostrano valori di circonferenza vita piuttosto elevati e oltre al limite associato al rischio cardiovascolare. Mediamente si è riscontrata una diminuzione di 3 cm della circonferenza vita. Questa riduzione indica che

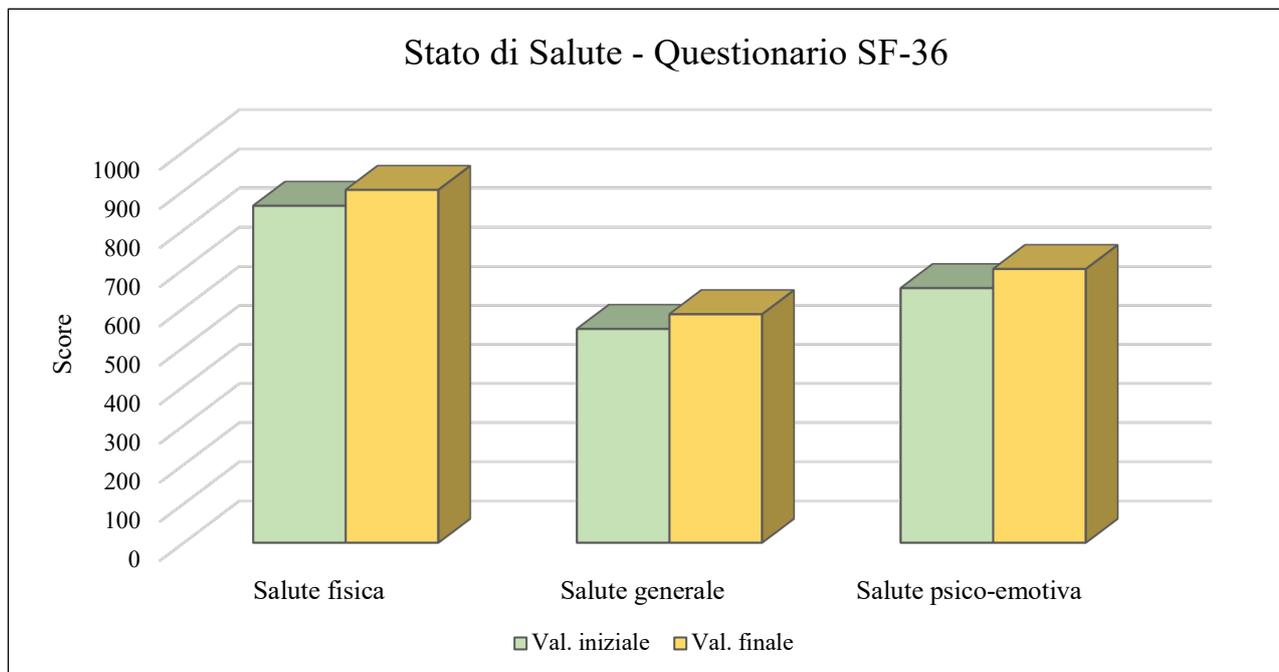
entrambe le attività su terra e in acqua hanno contribuito, in buona parte, alla diminuzione della massa grassa favorendo il mantenimento della massa magra nonostante l'età media dei soggetti e della terapia farmacologica a cui erano sottoposti.

4.6 Percezione psico-fisica di benessere (SF-36)

L'SF-36 è un questionario sullo stato di salute auto-percepita dal paziente che è contraddistinto da due caratteristiche salienti: 1) brevità (mediamente il soggetto impiega non più di 10 minuti per la sua compilazione), 2) precisione (lo strumento è valido e riproducibile). È stato sviluppato a partire dagli anni 80 negli Stati Uniti d'America come questionario generico, multi-dimensionale articolato attraverso 36 domande che permettono di assemblare 8 differenti scale. Le 36 domande si riferiscono concettualmente a 8 domini di salute: AF-attività fisica (10 domande), RP-limitazioni di ruolo dovute alla salute fisica (4 domande) e RE-limitazioni di ruolo dovute allo stato emotivo (3 domande), BP-dolore fisico (2 domande), GH-percezione dello stato di salute generale (5 domande), VT-vitalità (4 domande), SF-attività sociali (2 domande), MH- salute mentale (5 domande) e una singola domanda sul cambiamento nello stato di salute. I valori ottenuti possono essere suddivisi in tre categorie più estese, che sono:

- **Salute fisica** (AF: Attività Fisica; RP: limitazioni delle attività specifiche del suo ruolo dovute a problemi fisici; BP: Dolore fisico);
- **Salute generale** (GH: percezione dello stato di salute generale; VT: Vitalità);
- **Salute psicologico-emotiva** (SF: attività di tipo sociale; RE: limitazioni delle attività specifiche del suo ruolo dovute a problemi Emotivi; MH: Salute Mentale).

	Valutazione iniziale dicembre 2021 (pre)	Valutazione finale giugno 2022 (post)	<i>p (Student's t test)</i>
Salute Fisica	861,30 ± 324,55	901,88 ± 234,44	0,11
Salute Generale	546,48 ± 137,67	583,96 ± 98,27	0,06
Salute psico-emotiva	650,74 ± 156,64	699,58 ± 152,88	0,09



Con la rappresentazione degli istogrammi si può denotare che maggiore è il punteggio ottenuto migliore è lo stato di salute percepito. Nello specifico, il macrociclo di 24 settimane sembra essere stato utile per determinare una percezione psico-fisica e di salute generale superiore, soprattutto dopo la valutazione finale, indipendentemente dalla tipologia di esercitazione eseguita.

La tabella di seguito riportata riepiloga tutti i dati precedentemente presi in esame:

	Media (pre)	Media (post)	Mediana (pre)	Mediana (post)	<i>p</i>
PAS (mmHg)	134 ± 11,74	127 ± 9,77	135	130	<0,01
PAD (mmHg)	83 ± 8,81	76 ± 7,04	85	75	<0,01
FC (Bpm)	75 ± 10,48	67 ± 8,10	74	65	<0,01
BMI	28,56 ± 4,63	28,09 ± 4,54	27,92	26,23	0,37
Cirf. Vita (cm)	100 ± 15,14	97 ± 14,34	100	96,50	0,05
Salute fisica	861,30 ± 324,55	901,88 ± 234,44	885	915	0,11
Salute generale	546,48 ± 137,67	583,96 ± 98,27	545	625	0,06
Salute psico-emotiva	650,74 ± 156,64	699,58 ± 152,88	660	697,5	0,09
Glicemia	109,79 ± 15,95	106,42 ± 15,21	104	101	0,05
Colesterolo Tot.	157,63 ± 45,33	155,50 ± 43,25	146,5	145	0,08
Trigliceridi	141,42 ± 51,21	138,88 ± 49,53	127	124	0,06

Tabella 5. Riepilogo dei dati precedentemente illustrati.

5. DISCUSSIONE

Dopo il periodo di allenamento i soggetti sono stati nuovamente valutati e, sulla base di questo, sono stati identificati dei miglioramenti nei parametri fisiologici, soprattutto per quanto riguarda i valori di FC (Bpm), di Pressione Arteriosa (Pas e Pad) e i valori ottenuti nei relativi questionari di percezione del proprio stato di salute psico-fisica (SF-36). Minori ma comunque statisticamente significativi sono stati, invece, i miglioramenti riscontrati nei valori del Body Mass Index e Circonferenza Vita. In aggiunta, si sono riscontrati alcuni casi di dropout durante il periodo di allenamento con una percentuale del 11% circa ($n=3$) dell'intero campione di studio. D'altra parte si è riusciti, invece, a riscontrare che per l'intero campione di studio la vaccinazione per il Sars covid-19 è risultato, curiosamente, superiore al 95%, con una media di 2 dosi inoculate per ogni singolo soggetto. Sebbene vi sia una terapia farmacologica specifica, quando parliamo di persone che hanno l'ipertensione arteriosa (considerando che la maggior parte dei soggetti presentava problematiche derivanti dal sistema cardiocircolatorio) i farmaci hanno effetto solo al 50%; alcuni farmaci antipertensivi potrebbero influire sulla risposta fisiologica durante l'esercizio e quindi devono essere presi in considerazione durante i test da sforzo, quando si decide di prescrivere l'esercizio e nella programmazione a medio e lungo termine. Inoltre, è stato interessante osservare che ben più del 50% dell'intero gruppo abbia asserito di essere riuscito a cambiare il proprio stile di vita grazie all'iniziativa del progetto "cammina che ti passa" ed essere riusciti, così, a bilanciare un'adeguata attività fisica in concomitanza, dopo opportuni consigli dietetici e nutrizionali da parte di dietologi, una corretta dieta alimentare in relazione al quadro clinico di ogni singolo soggetto arruolato. Molto probabilmente sarebbe stato utile analizzare i valori antropometrici attraverso la plicometria (anche se viene utilizzata esclusivamente per giovani atleti) e, di conseguenza, calcolare la densità corporea di ogni singola persona al fine di poterne verificare eventuali cambiamenti a partire dal periodo di dicembre-gennaio fino alla valutazione finale eseguita nel mese di giugno. Inoltre, sarebbe stato interessante valutare il dispendio energetico sia a riposo che durante l'esercizio fisico anche se questa iniziativa, molto probabilmente, avrebbe costretto il campione ad eseguire alcune esercitazioni in laboratorio e non all'aperto. Il sopraggiungere della fatica, potrebbe essere debilitante in soggetti che hanno un'età superiore ai 50 anni, come nel caso del presente studio, proprio perché la sua percezione, e in un secondo momento il suo verificarsi, possono comportare un'immediata invalidità motoria che non dovrebbe essere sottovalutata considerando che, come primo evento, si verifica la fatica centrale a livello del SNC e, successivamente, a livello periferico coinvolgendo così tutta la muscolatura dei diversi distretti corporei. Ecco che, lo svolgimento continuo e costante di un'adeguata attività motoria, il necessario apporto elettrolitico e una dieta adeguatamente bilanciata possono contrastare l'immediata insorgenza di tale fenomeno durante la pratica sportiva anche se, come è ben noto da alcuni anni, la strategia migliore sarebbe proprio quello di riuscire a combinare perfettamente tutte le

diverse metodiche in modo tale da trarne i maggiori benefici possibili. In ultimo, ma non minore per importanza, potrebbe essere determinante non sottovalutare l'impatto psicologico ed emotivo (estremamente variabile da soggetto a soggetto) sulla risposta fisiologica in relazione all'ambiente in cui la persona si trova soprattutto quando si vogliono eseguire studi di ricerca su diverse tipologie di popolazioni con differenti caratteristiche e range di età, rispettivamente, sia in ambiente naturale che in ambiente laboratoriale.

6. CONCLUSIONI

In considerazione del seguente studio denominato “cammina che ti passa”, si può definire che una programmazione adeguatamente monitorata nel tempo per un periodo complessivo di 6 mesi in cui erano previste attività sia su terra che in acqua, risulta essere un’ottima metodologia da adottare per soggetti ultrasessantenni in quanto l’ultima valutazione medico attitudinale eseguita abbia rilevato diminuzioni significative nei parametri, rispettivamente, di frequenza cardiaca e pressione arteriosa; parallelamente, la diminuzione delle resistenze sistemiche periferiche ha contribuito, anche se non in maniera del tutto significativa, all’abbassamento del dosaggio di farmaci antipertensivi e, in buona parte, dislipidemici nel lungo termine. Poca significatività si è riscontrata, invece, nei valori di bmi, glicemia, colesterolo, trigliceridi e circonferenza vita anche se, nonostante tutto, quest’ultimo parametro molto probabilmente avrebbe avuto una riduzione considerevole se per l’intero macrociclo l’intero campione di studio fosse stato seguito da un dietologo, o un nutrizionista, in modo da potenziare, conseguentemente, gli effetti benefici di un’adeguata attività fisica nel medio-lungo termine così come nel presente studio.

6.1 Limitazioni del progetto e criticità rilevate durante il suo svolgimento

Il completamento del progetto “cammina che ti passa” ha mostrato la possibilità di introdurre in una popolazione mediamente anziana un programma di attività sportiva regolare e di intensità non minima. È importante notare che i soggetti che hanno aderito con entusiasmo al progetto sono in gran parte portatori di patologie croniche, che nell’immaginario collettivo, sono spesso associate all’impossibilità di una vita attiva. Ciononostante, occorre rilevare alcune criticità incontrate nella programmazione e nello svolgimento del progetto, le quali potrebbero rappresentare limitazioni nell’interpretazione scientificamente rigorosa dei dati. I limiti di questo studio includono la dimensione del campione relativamente contenuto, che riduce la potenza (ES) statistica in modo tale da poter osservare effetti significativi e la scarsa omogeneità del gruppo. Oltre l’80% dei partecipanti al seguente studio appartiene al genere femminile, molto probabilmente per rendere il campione più omogeneo possibile sarebbe stato opportuno riuscire ad avere un pari numero sia per il sesso maschile che per quello femminile oppure aver svolto uno studio con due gruppi completamente distinti. In aggiunta, non sono state considerate nel minimo dettaglio le diverse patologie dismetaboliche, disfunzioni di tipo cardiovascolare, eventuali condizioni neurologiche e/o malattie neurodegenerative, livelli di secrezione ormonali indotti dall’esercizio fisico in relazione all’età, la presenza di eventuali protesi articolari, i fattori di tipo ambientale in cui gli stessi soggetti si sono

sottoposti durante il periodo di allenamento considerando che, una buona parte di essi, hanno svolto attività fisica in ambienti non sempre temperati, con una variazione di temperatura che molto probabilmente oscillava dai 6 °C (42,8 °F) all'aperto fino ad una temperatura di 26-29 °C (78,8-84,2 °F) al chiuso (in piscina). La misura dei parametri presi in esame sono stati utili per la valutazione indiretta dell'attività simpatica essendo quest'ultima di facile realizzazione nonostante, però, sia impreciso e poco sensibile perché altri sono i fattori che controllano tali variabili (i metodi diretti prevedono la misurazione delle catecolamine nei liquidi biologici attraverso radioenzimatica e cromatografia liquida ad alta prestazione o HPLC, misurazione della scarica neuronale tramite microelettrodi, la concentrazione di noradrenalina nel sangue venoso periferico che costituisce un buon indice di attivazione del sistema simpatoadrenergico). Inoltre, un'altra limitazione sarebbe data dal fatto che non tutti partecipanti abbiano potuto esprimere il loro massimo impegno durante l'intero macrociclo semestrale considerando che, nella maggior parte dei casi, non erano sempre seguiti da personale tecnico specializzato. Le criticità individuate non riducono comunque il valore di uno studio che ha dimostrato come l'età e la presenza di patologie croniche non rappresentano controindicazioni assolute per intraprendere un percorso sportivo non minimale per frequenza ed intensità che conduca in tempi relativamente brevi a riduzioni significative dei fattori di rischio cardiovascolari.

6.2 Applicazioni pratiche e direzioni future

Il progetto “cammina che ti passa” potrebbe essere un valido spunto per incentivare e promuovere l'attività sportiva per tutti quei soggetti ultrasessantenni che hanno come obiettivo principale il mantenimento di un buon stato di salute fisico-motorio, così come evidenziato largamente dalla letteratura scientifica su tutti i benefici che comporta il seguire un corretto programma di attività motoria. Inoltre, mi preme asserire che un allenamento della forza mirato sarebbe una soluzione opportuna (e necessaria) per soggetti over 50 al fine di un migliore controllo neuromuscolare e abbassare la probabilità che la sezione trasversa muscolare (e relative componenti contrattili) diminuisca repentinamente la propria funzionalità con il passare degli anni. Ed è proprio grazie a queste conoscenze, teoriche-pratiche basate soprattutto sull'evidence-practice, che il Chinesiologo sportivo o clinico (in collaborazione con altre figure che lavorano in ambito sanitario) rappresenta la principale figura professionale di riferimento quando un soggetto, anche anziano, si prefigga determinati risultati nel medio-lungo termine sulla base, non solamente clinica, di quelli che sono stati gli obiettivi prefissati.

Studi più approfonditi su popolazioni di ultrasessantenni, riguardanti gli effetti provocati dall'esercizio fisico, saranno necessari al fine di riuscire a mettere in pratica nel miglior modo possibile quello che consiglia la ricerca e l'evidenza scientifica a riguardo, non solo per il miglioramento della performance ma anche per la promozione di un adeguato stile di vita contrastando, il più possibile, la comparsa o l'aggravamento di patologie associate all'invecchiamento.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Aghjayan SL, Bournias T, Kang C, Zhou X, Stillman CM, Donofry SD, Erickson KI (2022). Aerobic exercise improves episodic memory in late adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Communications medicine*, 2(1), 1-11.
2. Akazawa N, Tanahashi K, Kosaki K, Ra SG, Matsubara T, Choi Y, Maeda S (2018). Aerobic exercise training enhances cerebrovascular pulsatility response to acute aerobic exercise in older adults. *Physiological reports*, 6(8), e13681.
3. Alghadir AH, Gabr SA, Al-Eisa ES (2016). Effects of moderate aerobic exercise on cognitive abilities and redox state biomarkers in older adults. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016.
4. Allen TJ, Jones T, Tsay A, Morgan DL, Proske U (2018). Muscle damage produced by isometric contractions in human elbow flexors. *Journal of Applied Physiology*, 124(2), 388-399.
5. Baptista LC, Veríssimo MT, Martins RA (2018). Statin combined with exercise training is more effective to improve functional status in dyslipidemic older adults. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 28(12), 2659-2667.
6. Barha CK, Dao E, Marcotte L, Hsiung GYR, Tam R, Liu-Ambrose T (2021). Cardiovascular risk moderates the effect of aerobic exercise on executive functions in older adults with subcortical ischemic vascular cognitive impairment. *Scientific Reports*, 11(1), 1-9.
7. Barone BB, Wang NY, Bacher AC, Stewart KJ (2009). Decreased exercise blood pressure in older adults after exercise training: contributions of increased fitness and decreased fatness. *British journal of sports medicine*, 43(1), 52-56.
8. Bellotti P, Matteucci E (1999). *Allenamento sportivo: teoria metodologia pratica*. Torino: Utet Editori.
9. Beeri MS, Leugrants SE, Delbono O, Bennett DA, Buchman AS (2021). Sarcopenia is associated with incident Alzheimer's dementia, mild cognitive impairment, and cognitive decline. *Journal of the American Geriatrics Society*, 69(7), 1826-1835.
10. Benson R, Connolly D (2019). Heart rate training. *Human Kinetics*, 24-176.
11. Betik AC, Baker DJ, Krause DJ, McConkey MJ, Hepple RT (2008). Exercise training in late middle-aged male Fischer 344× Brown Norway F1-hybrid rats improves skeletal muscle aerobic function. *Experimental physiology*, 93(7), 863-871.
12. Bezerra EDS, Orssatto LB, Oliveira SN, Sakugawa RL, Ribeiro AS, Diefenthaler F, Moro AR (2021). One-year cessation following resistance training differently affects neuromuscular, body composition, and functional capacity in older adults. *Sport Sciences for Health*, 17(2), 347-355.
13. Blanco A, Blanco G (2017). *Medical biochemistry*. Academic Press.
14. Blumenthal JA, Smith PJ, Mabe S, Hinderliter A, Lin PH, Liao L, Sherwood A (2019). Lifestyle and neurocognition in older adults with cognitive impairments: A randomized trial. *Neurology*, 92(3), e212-e223.

15. Bompa T, Buzzichelli C (2015). *Periodization training for sports*, 3e. Human Kinetics.
16. Bompa TO, Buzzichelli C (2019). *Periodization: theory and methodology of training*. Human Kinetics.
17. Borer KT (2013). *Advanced exercise endocrinology*. Human Kinetics, 1-227.
18. Bosco C (2000). *La fuerza muscular: aspectos metodológicos* (Vol. 307). Inde.
19. Bouchonville M, Armamento-Villareal R, Shah K, Napoli N, Sinacore DR, Qualls C, Villareal DT (2014). Weight loss, exercise or both and cardiometabolic risk factors in obese older adults: results of a randomized controlled trial. *International journal of obesity*, 38(3), 423-431.
20. Buckner RL (2004). Memory and executive function in aging and AD: multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. *Neuron*, 44(1), 195-208.
21. Brandao-Rangel MAR, Moraes-Ferreira R, Oliveira-Junior MC, Santos-Dias A, Bachi ALL, Gabriela-Pereira G, Vieira RP (2021). Pulmonary function changes in older adults with and without metabolic syndrome. *Scientific reports*, 11(1), 1-10.
22. Brunetta HS, Holwerda AM, van Loon LJ, Holloway GP (2020). Mitochondrial ROS and aging: understanding exercise as a preventive tool. *Journal of Science in Sport and Exercise*, 2(1), 15-24.
23. Broskey NT, Boss A, Fares EJ, Greggio C, Gremion G, Schlüter L, Amati F (2015). Exercise efficiency relates with mitochondrial content and function in older adults. *Physiological reports*, 3(6), e12418.
24. Cabral DF, Rice J, Morris TP, Rundek T, Pascual-Leone A, Gomes-Osman J (2019). Exercise for brain health: an investigation into the underlying mechanisms guided by dose. *Neurotherapeutics*, 16(3), 580-599.
25. Cappa M (1999). *Endocrinologia dell'esercizio fisico: ormoni e adattamento endocrino-metabolico all'attività sportiva*. Torino: Utet Editori.
26. Chan JS, Yan JH, Payne VG (2013). The impact of obesity and exercise on cognitive aging. *Frontiers in aging neuroscience*, 5, 97.
27. Chang YK, Chu IH, Liu JH, Wu CH, Chu CH, Yang KT, Chen AG (2017). Exercise modality is differentially associated with neurocognition in older adults. *Neural Plasticity*, 2017.
28. Chapman CL, Johnson BD, Parker MD, Hostler D, Pryor RR, Schlader Z (2021). Kidney physiology and pathophysiology during heat stress and the modification by exercise, dehydration, heat acclimation and aging. *Temperature*, 8(2), 108-159.
29. Chen HI, Kuo CS (1989). Relationship between respiratory muscle function and age, sex, and other factors. *Journal of Applied Physiology*, 66(2), 943-948.
30. Chen X, An X, Chen D, Ye M, Shen W, Han W, Gao P (2016). Chronic exercise training improved aortic endothelial and mitochondrial function via an AMPK α 2-dependent manner. *Frontiers in physiology*, 7, 631.
31. Chéron G, Bengoetxea A (2006). Ageing and cerebral control of exercise. *Science & sports*, 21(4), 204-208.

32. Cheung SS, Ainslie PN (2022). Advanced environmental exercise physiology. *Human Kinetics*.
33. Cleary M, Abdenour TE, Pavlovich M (2021). *Clinical Pharmacology in Athletic Training*, 3e. Human Kinetics.
34. Coats AJS, Forman DE, Haykowsky M, Kitzman DW, McNeil A, Campbell TS, Arena R (2017). Physical function and exercise training in older patients with heart failure. *Nature Reviews Cardiology*, 14(9), 550-559.
35. Coggan AR, Abduljalil AM, Swanson SC, Earle MS, Farris JW, Mendenhall LA, Robitaille PM (1993). Muscle metabolism during exercise in young and older untrained and endurance-trained men. *Journal of applied physiology*, 75(5), 2125-2133.
36. Collado-Mateo D, Lavín-Pérez AM, Peñacoba C, Del Coso J, Leyton-Román M, Luque-Casado A, Amado-Alonso D (2021). Key factors associated with adherence to physical exercise in patients with chronic diseases and older adults: An umbrella review. *International journal of environmental research and public health*, 18(4), 2023.
37. Consitt LA, Dudley C, Saxena G (2019). Impact of endurance and resistance training on skeletal muscle glucose metabolism in older adults. *Nutrients*, 11(11), 2636.
38. Correia JC, Kelahmetoglu Y, Jannig PR, Schweingruber C, Shvaikovskaya D, Zhengye L, Ruas JL (2021). Muscle-secreted neurturin couples myofiber oxidative metabolism and slow motor neuron identity. *Cell Metabolism*, 33(11), 2215-2230.
39. Cress ME, Conley KE, Balding SL, Hansen-Smith F, Konczak J (1996). Functional training: muscle structure, function, and performance in older women. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 24(1), 4-10.
40. Da Boit M, Sibson R, Meakin JR, Aspden RM, Thies F, Mangoni AA, Gray SR (2016). Sex differences in the response to resistance exercise training in older people. *Physiological reports*, 4(12), e12834.
41. Dal Monte A, Faina M (1999). *Valutazione dell'atleta: analisi funzionale e biomeccanica della capacità di prestazione*. Torino: Utet Editori.
42. Dayanidhi S, Lieber RL (2014). Skeletal muscle satellite cells: mediators of muscle growth during development and implications for developmental disorders. *Muscle & nerve*, 50(5), 723-732.
43. Davies PF (1995). Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiological reviews*, 75(3), 519-560.
44. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ (2007). Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*, 115(10), 1285-1295.
45. De Giorgio A (2016). *L'intelligenza in Movimento: il ruolo delle strutture motorie nella disabilità intellettiva*. Aracne Editrice, 1-168.
46. Delbono O, O'rourke KS, Ettinger WH (1995). Excitation-calcium release uncoupling in aged single human skeletal muscle fibers. *The Journal of membrane biology*, 148(3), 211-222.

47. Deschenes MR, Roby MA, Eason MK, Harris MB (2010). Remodeling of the neuromuscular junction precedes sarcopenia related alterations in myofibers. *Exp. Gerontol.* 45, 389–393.
48. Devrome AN, MacIntosh BR (2018). Force-velocity relationship during isometric and isotonic fatiguing contractions. *Journal of Applied Physiology*, 125(3), 706-714.
49. Ding Y, Xu X (2021). Effects of regular exercise on inflammasome activation-related inflammatory cytokine levels in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Sports Sciences*, 39(20), 2338-2352.
50. Dishman RK, Heath G, Schmidt MD, Lee IM (2022). Physical activity epidemiology. *Human Kinetics*.
51. Di Blasio A, Izzicupo P, D'Angelo E, Melanzi S, Bucci I, Gallina S, Napolitano G (2014). Effects of patterns of walking training on metabolic health of untrained postmenopausal women. *Journal of Aging and Physical Activity*, 22(4), 482-489.
52. Di Blasio A, Ripari P, Bucci I, Di Donato F, Izzicupo P, D'Angelo E, Napolitano G (2012). Walking training in postmenopause: effects on both spontaneous physical activity and training-induced body adaptations. *Menopause*, 19(1), 23-32.
53. Di Blasio A, Sablone A, Civino P, D'Angelo E, Gallina S, Ripari P (2009). Arm vs. combined leg and arm exercise: Blood pressure responses and ratings of perceived exertion at the same indirectly determined heart rate. *Journal of Sports Science & Medicine*, 8(3), 401.
54. Di Filippo ES, Bondi D, Pietrangelo T, Fanò-Illic G, Fulle S (2020). Molecular and cellular aspects of sarcopenia, muscle healthy aging and physical conditioning in the elderly. *Journal of Science in Sport and Exercise*, 2(3), 246-257.
55. Di Giminiani R, Scrimaglio R (2012). *Biomeccanica dell'esercizio fisico e dello sport*. Libreria universitaria Benedetti.
56. Di Lorito C, Long A, Byrne A, Harwood RH, Gladman JR, Schneider S, van der Wardt V (2021). Exercise interventions for older adults: A systematic review of meta-analyses. *Journal of sport and health science*, 10(1), 29-47.
57. Di Prampero PE (1985). La locomozione umana su terra, in acqua, in aria: fatti e teorie. *Edi-Ermes*, 107-184.
58. Doherty R (2006). Aerobic exercise reduces pain in older adults. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, 2(1), 6-6.
59. Donnan K, Williams EL, Morris JL, Stanger N (2021). The effects of exercise at different temperatures on cognitive function: A systematic review. *Psychology of Sport and Exercise*, 54, 101908.
60. Drinkwater BL (1973). Physiological response of women to exercise. *Exercise and sport sciences reviews*, 1(1), 125-154.
61. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, Yanovski SZ (2014). 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a

- report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American college of cardiology*, 63(25 Part B), 2960-2984.
62. Ehrman JK, Kerrigan D, Keteyian S (2018). *Advanced Exercise Physiology: Essential Concepts and Applications*. Human Kinetics.
 63. Ehrman JK, Gordon PM, Visich PS, Keteyian SJ (2022). *Clinical exercise physiology*, 5e. Human Kinetics.
 64. Erlich AT, Hood DA (2019). Mitophagy regulation in skeletal muscle: Effect of endurance exercise and age. *Journal of Science in Sport and Exercise*, 1(3), 228-236.
 65. Enoka RM (2015). *Neuromechanics of human movement*, 5e. Human kinetics, 129-450.
 66. Faigenbaum AD, Rebullido TR, Peña J, Chulvi-Medrano I (2019). Resistance exercise for the prevention and treatment of pediatric dynapenia. *Journal of Science in Sport and Exercise*, 1(3), 208-216.
 67. Ferreira Junior A, Garavelo JJ, Altimari LR, Gabardo JM, Freitas LAG, Buzzachera CF, de Moraes SMF (2020). Improvement in insulin sensitivity, but without changes in liver enzymes in obese women after 12 weeks of a walking exercise program with self-selected intensity. *Sport Sciences for Health*, 16(3), 459-464.
 68. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI (2013). Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 309(1), 71-82.
 69. Francois ME, Durrer C, Pistawka KJ, Halperin FA, Little JP (2016). Resistance-based interval exercise acutely improves endothelial function in type 2 diabetes. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 311(5), H1258-H1267.
 70. Fujii N, Meade RD, Alexander LM, Akbari P, Foudil-Bey I, Louie JC, Kenny GP (2016). iNOS-dependent sweating and eNOS-dependent cutaneous vasodilation are evident in younger adults, but are diminished in older adults exercising in the heat. *Journal of Applied Physiology*, 120(3), 318-327.
 71. Fu S, Thompson CL, Ali A, Wang W, Chapple JP, Mitchison HM, Knight MM (2019). Mechanical loading inhibits cartilage inflammatory signalling via an HDAC6 and IFT-dependent mechanism regulating primary cilia elongation. *Osteoarthritis and cartilage*, 27(7), 1064-1074.
 72. Gaesser GA, Tucker WJ, Sawyer BJ, Bhammar DM, Angadi SS (2018). Cycling efficiency and energy cost of walking in young and older adults. *Journal of Applied Physiology*, 124(2), 414-420.
 73. Gao J, Pan X, Li G, Chatterjee E, Xiao J (2021). Physical exercise protects against endothelial dysfunction in cardiovascular and metabolic diseases. *Journal of cardiovascular translational research*, 1-17.
 74. Gardiner P (2011). *Advanced neuromuscular exercise physiology*. Human Kinetics, 1-187.

75. Garland SJ, Gossen ER (2002). The muscular wisdom hypothesis in human muscle fatigue. *Exercise and sport sciences reviews*, 30(1), 45-49.
76. Garthwaite T, Sjöros T, Laine S, Vähä-Ypyä H, Löyttyniemi E, Sievänen H, Heinonen I (2022). Effects of reduced sedentary time on cardiometabolic health in adults with metabolic syndrome: A three-month randomized controlled trial. *Journal of Science and Medicine in Sport*.
77. Granacher U, Gollhofer A, Hortobágyi T, Kressig RW, Muehlbauer T (2013). The importance of trunk muscle strength for balance, functional performance, and fall prevention in seniors: a systematic review. *Sports medicine*, 43(7), 627-641.
78. Green DJ, Hopman MT, Padilla J, Laughlin MH, Thijssen DH (2017). Vascular adaptation to exercise in humans: role of hemodynamic stimuli. *Physiological reviews*, 97(2), 495-528.
79. Green HJ, Duhamel TA, Holloway GP, Moule JW, Ranney DW, Tupling AR, Ouyang J (2008). Rapid upregulation of GLUT-4 and MCT-4 expression during 16 h of heavy intermittent cycle exercise. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 294(2), R594-R600.
80. Grevendonk L, Connell NJ, McCrum C, Fealy CE, Bilet L, Bruls YM, Hoeks J (2021). Impact of aging and exercise on skeletal muscle mitochondrial capacity, energy metabolism, and physical function. *Nature Communications*, 12(1), 1-17.
81. Golestani F, Eskandari M, Hooshmand Moghadam B, Gaeini AA (2021). Regular resistance training as a strategy to improve aging-related immune activation. *Sport Sciences for Health*, 1-8.
82. Gonzalez-Freire M, de Cabo R, Studenski SA, Ferrucci L (2014). The neuromuscular junction: aging at the crossroad between nerves and muscle. *Frontiers in aging neuroscience*, 6, 208.
83. Haff GG, Triplett NT (2015). *Essentials of strength training and conditioning 4th edition*. Human Kinetics.
84. Hall JE, Hall ME (2020). *Guyton and Hall textbook of medical physiology, 14e* Elsevier Health Sciences.
85. Hallmark R, Patrie JT, Liu Z, Gaesser GA, Barrett EJ, Weltman A (2014). The effect of exercise intensity on endothelial function in physically inactive lean and obese adults. *PloS one*, 9(1), e85450.
86. Haynes A, Linden MD, Robey E, Naylor LH, Ainslie PN, Cox KL, Green DJ (2018). Beneficial impacts of regular exercise on platelet function in sedentary older adults: evidence from a randomized 6-mo walking trial. *Journal of Applied Physiology*, 125(2), 401-408.
87. Harding AT, Beck BR (2017). Exercise, osteoporosis, and bone geometry. *Sports*, 5(2), 29.
88. Harre D (1977). *Teoria dell'allenamento*. Roma, SSS, 501.
89. Harvey PJ, Picton PE, Su WS, Morris BL, Notarius CF, Floras JS (2005). Exercise as an alternative to oral estrogen for amelioration of endothelial dysfunction in postmenopausal women. *American heart journal*, 149(2), 291-297.

90. He C, Bassik MC, Moresi V, Sun K, Wei Y, Zou Z, Levine B (2012). Exercise-induced BCL2-regulated autophagy is required for muscle glucose homeostasis. *Nature*, 481(7382), 511-515.
91. He H, Wang C, Chen X, Sun X, Wang Y, Yang J, Wang F (2022). The effects of HIIT compared to MICT on endothelial function and hemodynamics in postmenopausal females. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 25(5), 364-371.
92. Heffernan KS, Yoon ES, Sharman JE, Davies JE, Shih YT, Chen CH, Jae SY (2013). Resistance exercise training reduces arterial reservoir pressure in older adults with prehypertension and hypertension. *Hypertension Research*, 36(5), 422-427.
93. Hoffman J (2011). NSCA's guide to program design. *Human Kinetics*.
94. Hunter I, Hay CW, Esswein B, Watt K, McEwan IJ (2018). Tissue control of androgen action: The ups and downs of androgen receptor expression. *Molecular and cellular endocrinology*, 465, 27-35.
95. Hunter SK, Pereira HM, Keenan KG (2016). The aging neuromuscular system and motor performance. *Journal of applied physiology*, 121(4), 982-995.
96. Hsu CL, Best JR, Davis JC, Nagamatsu LS, Wang S, Boyd LA, Liu-Ambrose T (2018). Aerobic exercise promotes executive functions and impacts functional neural activity among older adults with vascular cognitive impairment. *British journal of sports medicine*, 52(3), 184-191.
97. Ibañez I, Otero M, Gil SM (2019). Cardiovascular benefits independent of body mass loss in overweight individuals after exercise program. *Sport Sciences for Health*, 15(1), 35-42.
98. Iliopoulos F, Mazis N (2018). Exercise training in heart failure patients: effects on skeletal muscle abnormalities and sympathetic nervous activity—a literature review. *Sport Sciences for Health*, 14(2), 217-226.
99. Issurin V (2016). Building the modern athlete. *Scientific advancements and training innovations. Muskegon: Ultimate Training Concepts*.
100. Izzicupo P, D'Amico MA, Bascelli A, Di Fonso A, D'Angelo E, Di Blasio A, Di Baldassarre A (2013). Walking training affects dehydroepiandrosterone sulfate and inflammation independent of changes in spontaneous physical activity. *Menopause*, 20(4), 455-463.
101. Jenkin CR, Eime RM, Westerbeek H, O'Sullivan G, Van Uffelen JG (2017). Sport and ageing: a systematic review of the determinants and trends of participation in sport for older adults. *BMC public health*, 17(1), 1-20.
102. Jia N, Zhou Y, Dong X, Ding M (2021). The antitumor mechanisms of aerobic exercise: A review of recent preclinical studies. *Cancer Medicine*, 10(18), 6365-6373.
103. Joyce D, Lewindon D (2014). High-performance training for sports. *Human Kinetics*.
104. Jurca R, Lamonte MJ, Church TS, Earnest CP, Fitzgerald SJ, Barlow CE, Blair SN (2004). Associations of muscle strength and fitness with metabolic syndrome in men. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 36(8), 1301-1307.

105. Jurca R, Lamonte MJ, Barlow CE, Kampert JB, Church TS, Blair SN (2005). Association of muscular strength with incidence of metabolic syndrome in men. *Medicine and science in sports and exercise*, 37(11), 1849.
106. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ, Perri V, Spidalieri G (Eds.). (2015). *Principi di neuroscienze*. Casa Editrice Ambrosiana.
107. Kazemina M, Daneshkhah A, Jalali R, Vaisi-Raygani A, Salari N, Mohammadi M (2020). The effect of exercise on the older adult's blood pressure suffering hypertension: systematic review and meta-analysis on clinical trial studies. *International Journal of Hypertension*, 2020.
108. Kelley GA, Kelley KS (2018). Brief report: Exercise and blood pressure in older adults—an updated look. *International journal of hypertension*, 2018.
109. Kenney WL, Wilmore JH, Costill DL (2021). *Physiology of sport and exercise*, 8e. Human kinetics.
110. Kenney WL, Wolf ST, Dillon GA, Berry CW, Alexander LM (2021). Temperature regulation during exercise in the heat: insights for the aging athlete. *Journal of science and medicine in sport*, 24(8), 739-746.
111. Khawandanah J (2019). Double or hybrid diabetes: A systematic review on disease prevalence, characteristics and risk factors. *Nutrition & diabetes*, 9(1), 1-9.
112. Kim Y, Vakula MN, Waller B, Bressel E (2020). A systematic review and meta-analysis comparing the effect of aquatic and land exercise on dynamic balance in older adults. *BMC geriatrics*, 20(1), 1-14.
113. Ko G, Davidson LE, Brennan AM, Lam M, Ross R (2016). Abdominal adiposity, not cardiorespiratory fitness, mediates the exercise-induced change in insulin sensitivity in older adults. *PLoS One*, 11(12), e0167734.
114. Kounoupis A, Papadopoulos S, Galanis N, Dipla K, Zafeiridis A (2020). Are Blood Pressure and Cardiovascular Stress Greater in Isometric or in Dynamic Resistance Exercise?. *Sports*, 8(4), 41.
115. Kounoupis A, Dipla K, Tsabalakis I, Papadopoulos S, Galanis N, Boutou AK, Zafeiridis A (2022). Muscle Oxygenation, Neural, and Cardiovascular Responses to Isometric and Workload-matched Dynamic Resistance Exercise. *International Journal of Sports Medicine*, 43(02), 119-130.
116. Leandro CG, Silva WTF, Lima-Silva AE (2020). Covid-19 and exercise-induced immunomodulation. *Neuroimmunomodulation*, 1.
117. Lee J (2021). The effects of resistance training on muscular strength and hypertrophy in elderly cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of sport and health science*.
118. Lefferts WK, Davis MM, Valentine RJ (2022). Exercise as an aging mimetic: a new perspective on the mechanisms behind exercise as preventive medicine against age-related chronic disease. *Frontiers in Physiology*, 1267.
119. Legnani G, Palmieri G, Fassi I (2018). *Introduzione alla biomeccanica dello sport*. Milano, Italy: CittàStudi.

120. Lexell J, Taylor CC, Sjöström M (1988). What is the cause of the ageing atrophy?: Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15-to 83-year-old men. *Journal of the neurological sciences*, 84(2-3), 275-294.
121. Lexell J, Downham DY, Larsson Y, Bruhn E, Morsing B (1995). Heavy-resistance training in older Scandinavian men and women: short-and long-term effects on arm and leg muscles. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 5(6), 329-341.
122. Liguori G, American College of Sports Medicine (2021). ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, 11e. Lippincott Williams & Wilkins, 1-463.
123. Lin X, Zhou J, Dong B (2019). Effect of different levels of exercise on telomere length: A systematic review and meta-analysis. *Journal of rehabilitation medicine*, 51(7), 473-478.
124. Liu WL, Lin YY, Mündel T, Chou CC, Liao YH (2022). Effects of Acute Interval Exercise on Arterial Stiffness and Cardiovascular Autonomic Regulatory Responses: A Narrative Review of Potential Impacts of Aging. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9.
125. Lobo RA, Kelsey J, Marcus R (Eds.). (2000). *Menopause: biology and pathobiology*. Academic press, 535-542.
126. Lopez-Vilaret KM, Cantero JL, Fernandez-Alvarez M, Calero M, Calero O, Lindín M, Atienza M (2021). Impaired glucose metabolism reduces the neuroprotective action of adipocytokines in cognitively normal older adults with insulin resistance. *Aging (Albany NY)*, 13(21), 23936.
127. Luo M, Zhang P, Zhou X, Zhang X, Zhao W, Bai Y (2019). Effects of Aerobic Exercise on Atherosclerotic Risk in Postmenopausal Women. *Journal of Science in Sport and Exercise*, 1(2), 132-141.
128. Luzi L (2021). *Thyroid, Obesity and Metabolism: Exploring Links Between Thyroid Function, Obesity, Metabolism and Lifestyle*. Springer Nature.
129. Maass A, Düzel S, Goerke M, Becke A, Sobieray U, Neumann K, Düzel E (2015). Vascular hippocampal plasticity after aerobic exercise in older adults. *Molecular psychiatry*, 20(5), 585-593.
130. Macaluso A, De Vito G (2004). Muscle strength, power and adaptations to resistance training in older people. *European journal of applied physiology*, 91(4), 450-472.
131. Macaulay TR, Pa J, Kutch JJ, Lane CJ, Duncan D, Yan L, Schroeder ET (2021). 12 weeks of strength training improves fluid cognition in older adults: A nonrandomized pilot trial. *PloS one*, 16(7), e0255018.
132. MacLaren, D, Morton, J, Passi A (2019). *Biochimica metabolica dello sport e dell'esercizio fisico*, Edi-Ermes.
133. Magzal F, Shochat T, Haimov I, Tamir S, Asraf K, Tuchner-Arieli M, Agmon M (2022). Increased physical activity improves gut microbiota composition and reduces short-chain fatty acid concentrations in older adults with insomnia. *Scientific Reports*, 12(1), 1-14.
134. Manini TM, Hong SL, Clark BC (2013). Aging and muscle: a neuron's perspective. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 16, 21–26.

135. Marques A, Gouveira ÉR, Peralta M, Martins J, Venturini J, Henriques-Neto D, Sarmiento H (2020). Cardiorespiratory fitness and telomere length: a systematic review. *Journal of Sports Sciences*, 38(14), 1690-1697.
136. McArdle WD, Katch FI, Katch VL (2019). *Fisiologia dell'esercizio: l'essenziale*. Piccin.
137. McGuigan M (2017). *Monitoring training and performance in athletes*. Human Kinetics.
138. Miller TA (2012). *NSCA's Guide to Tests and Assessments*. Human Kinetics.
139. Missitzi J, Geladas N, Misitzi A, Misitzis L, Classen J, Klissouras V (2018). Heritability of proprioceptive senses. *Journal of Applied Physiology*, 125(4), 972-982.
140. Mitranun W, Deerochanawong C, Tanaka H, Suksom D (2014). Continuous vs interval training on glycemic control and macro-and microvascular reactivity in type 2 diabetic patients. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 24(2), e69-e76.
141. Mooren F, Völker K (2005). *Molecular and cellular exercise physiology*. Human Kinetics Publishers, 1-464.
142. Montrezol FT, Marinho R, da Mota GDF, D'almeida V, de Oliveira EM, Gomes, RJ, Medeiros A (2019). ACE Gene Plays a Key Role in Reducing Blood Pressure in The Hyperintensive Elderly After Resistance Training. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 33(4), 1119-1129.
143. Morishima T, Tsuchiya Y, Iemitsu M, Ochi E (2018). High-intensity resistance exercise with low repetitions maintains endothelial function. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 315(3), H681-H686.
144. Mountcastle VB (1998). *Perceptual neuroscience: the cerebral cortex*. Harvard University Press.
145. Munetomo A, Hojo Y, Higo S, Kato A, Yoshida K, Shirasawa T, Kawato S (2015). Aging-induced changes in sex-steroidogenic enzymes and sex-steroid receptors in the cortex, hypothalamus and cerebellum. *The Journal of Physiological Sciences*, 65(3), 253-263.
146. Nederveen JP, Baker J, Ibrahim G, Ivankovic V, Percival ME, Parise G (2020). Hematopoietic stem and progenitor cell (HSPC) mobilization responses to different exercise intensities in young and older adults. *Journal of Science in Sport and Exercise*, 2(1), 47-58.
147. Niederstrasser NG, Attridge N (2022). Associations between pain and physical activity among older adults. *Plos one*, 17(1), e0263356.
148. Nilsson J, Ekblom Ö, Ekblom M, Lebedev A, Tarassova O, Moberg M, Lövdén M (2020). Acute increases in brain-derived neurotrophic factor in plasma following physical exercise relates to subsequent learning in older adults. *Scientific reports*, 10(1), 1-15.
149. Northey JM, Cherbuin N, Pumpa KL, Smee DJ, Rattray B (2018). Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta analysis. *British journal of sports medicine*, 52(3), 154-160.
150. Ogando PH, Silveira-Rodrigues JG, Melo BP, Campos BT, Silva AD, Barbosa EG, Soares DD (2022). Effects of high-and moderate-intensity resistance training sessions on glycemia of

- insulin-treated and non-insulin-treated type 2 diabetes mellitus individuals. *Sport Sciences for Health*, 1-12.
151. Oliveira AN, Richards BJ, Slavin M, Hood DA (2021). Exercise is muscle mitochondrial medicine. *Exercise and sport sciences reviews*, 49(2), 67-76.
 152. Pan B, Ge L, Xun YQ, Chen YJ, Gao CY, Han X, Tian JH (2018). Exercise training modalities in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 15(1), 1-14.
 153. Parker BA, Smithmyer SL, Jarvis SS, Ridout SJ, Pawelczyk JA, Proctor DN (2007). Evidence for reduced sympatholysis in leg resistance vasculature of healthy older women. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 292(2), H1148-H1156.
 154. Parthimos TP, Schulpis KH, Loukas YL, Dotsikas Y (2020). Increased blood concentrations of neurotransmission amino acids and modulation of specific enzyme activities after resistance and endurance exercise. *Sport Sciences for Health*, 16(2), 217-226.
 155. Pedlar CR, Brown MG, Shave RE, Otto JM, Drane A, Michaud-Finch J, Baggish AL (2018). Cardiovascular response to prescribed detraining among recreational athletes. *Journal of Applied Physiology*, 124(4), 813-820.
 156. Pescatello LS, Buchner DM, Jakicic JM, Powell KE, Kraus WE, Bloodgood B, Piercy KL (2019). Physical activity to prevent and treat hypertension: a systematic review. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 51(6), 1314-1323.
 157. Pescatello LS (1999). Physical activity, cardiometabolic health and older adults. *Sports medicine*, 28(5), 315-323.
 158. Pierce GL, Harris SA, Seals DR, Casey DP, Barlow PB, Stauss HM (2016). Estimated aortic stiffness is independently associated with cardiac baroreflex sensitivity in humans: role of ageing and habitual endurance exercise. *Journal of human hypertension*, 30(9), 513-520.
 159. Quigley A, MacKay-Lyons M, Eskes G (2020). Effects of exercise on cognitive performance in older adults: a narrative review of the evidence, possible biological mechanisms, and recommendations for exercise prescription. *Journal of Aging Research*, 2020.
 160. Radaelli R, Taaffe DR, Newton RU, Galvão D, Lopez P (2021). Exercise effects on muscle quality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 11(1), 1-11.
 161. Randolph AC, Markofski MM, Timmerman KL, Dickinson JM, Rasmussen BB, Volpi E (2015, November). Effects Of Exercise And Supplementation On Physical Function And Glucose Metabolism In Older Adults. In *Gerontologist* (Vol. 55, Pp. 102-102). Journals Dept, 2001 Evans Rd, Cary, Nc 27513 Usa: Oxford Univ Press Inc.
 162. Rankinen T, Roth SM, Bray MS, Loos R, Pérusse L, Wolfarth B, Bouchard C (2010). Advances in exercise, fitness, and performance genomics. *Med Sci Sports Exerc*, 42(5), 835-46.
 163. Ratey JJ, Loehr JE (2011). The positive impact of physical activity on cognition during adulthood: a review of underlying mechanisms, evidence and recommendations. *Reviews in the Neurosciences*, 22(2), 171-185.

164. Raz N, Gunning-Dixon F, Head D, Rodrigue KM, Williamson A, Acker JD (2004). Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex: replicability of regional differences in volume. *Neurobiology of aging*, 25(3), 377-396.
165. Raz N, Gunning-Dixon F, Head D, Williamson A, Acker JD (2001). Age and sex differences in the cerebellum and the ventral pons: a prospective MR study of healthy adults. *American Journal of Neuroradiology*, 22(6), 1161-1167.
166. Raz N (2019). Aging and the brain. In eLS [Encyclopedia of Life Sciences]. Wiley.
167. Regensteiner JG, Reusch JE (2022). Sex differences in cardiovascular consequences of hypertension, obesity, and diabetes: JACC focus seminar 4/7. *Journal of the American College of Cardiology*, 79(15), 1492-1505.
168. Reid KF, Doros G, Clark DJ, Patten C, Carabello RJ, Cloutier GJ et al. (2012). Muscle power failure in mobility-limited older adults: preserved single fiber function despite lower whole muscle size, quality and rate of neuromuscular activation. *Eur J. Appl. Physiol.* 112, 2289–2301.
169. Rocha B, Rodrigues AR, Tomada I, Martins MJ, Guimaraes JT, Gouveia AM, Neves, D (2018). Energy restriction, exercise and atorvastatin treatment improve endothelial dysfunction and inhibit miRNA-155 in the erectile tissue of the aged rat. *Nutrition & metabolism*, 15(1), 1-12.
170. Rossman MJ, Kaplon RE, Hill SD, McNamara MN, Santos-Parker JR, Pierce GL, Donato AJ (2017). Endothelial cell senescence with aging in healthy humans: prevention by habitual exercise and relation to vascular endothelial function. *American journal of physiology-Heart and circulatory physiology*, 313(5), H890-H895.
171. Rowley CD, Bock NA, Deichmann R, Engeroff T, Hattingen E, Hellweg R, Matura S (2020). Exercise and microstructural changes in the motor cortex of older adults. *European Journal of Neuroscience*, 51(7), 1711-1722.
172. Rubenstein AB, Hinkley JM, Nair VD, Nudelman G, Standley RA, Yi F, Coen PM (2022). Skeletal muscle transcriptome response to a bout of endurance exercise in physically active and sedentary older adults. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 322(3), E260-E277.
173. Safdar A, Hamadeh MJ, Kaczor JJ, Raha S, Debeer J, Tarnopolsky MA (2010). Aberrant mitochondrial homeostasis in the skeletal muscle of sedentary older adults. *PloS one*, 5(5), e10778.
174. Sanders LM, Hortobagyi T, la Bastide-van Gemert S, van der Zee EA, van Heuvelen MJ (2019). Dose-response relationship between exercise and cognitive function in older adults with and without cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 14(1), e0210036.
175. Sardeli AV, Griffith GJ, Dos Santos MVMA, Ito MSR, Chacon-Mikahil MPT (2021). The effects of exercise training on hypertensive older adults: an umbrella meta-analysis. *Hypertension Research*, 44(11), 1434-1443.

176. Seals DR, Hagberg JM, Hurley BF, Ehsani AA, Holloszy JO (1984). Endurance training in older men and women. I. Cardiovascular responses to exercise. *Journal of applied physiology*, 57(4), 1024-1029.
177. Sharma G, Goodwin J (2006). Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clinical interventions in aging*, 1(3), 253.
178. Sheel AW, Boushel R, Dempsey JA (2018). Competition for blood flow distribution between respiratory and locomotor muscles: implications for muscle fatigue. *Journal of applied physiology*, 125(3), 820-831.
179. Simpson RJ, Campbell JP, Gleeson M, Krüger K, Nieman DC, Pyne DB, Walsh NP (2020). Can exercise affect immune function to increase susceptibility to infection?. *Exercise immunology review*, 26, 8-22.
180. Smith DL, Fernhall B (2022). *Advanced cardiovascular exercise physiology*. Human Kinetics.
181. Stanford KI, Goodyear LJ (2014). Exercise and type 2 diabetes: molecular mechanisms regulating glucose uptake in skeletal muscle. *Advances in physiology education*, 38(4), 308-314.
182. Stouffer GA, Runge MS, Patterson C, Rossi JS (2021, April). *Netter Cardiology*, 3e. Edra-Masson, 101-228.
183. Solberg PA, Kvamme NH, Raastad T, Ommundsen Y, Tomten SE, Halvari H, Hallén J (2013). Effects of different types of exercise on muscle mass, strength, function and well-being in elderly. *European Journal of Sport Science*, 13(1), 112-125.
184. Taylor AW (2021). *Physiology of exercise and healthy aging*, 2e. Human Kinetics.
185. Thomas JR, Martin P, Etnier J, Silverman SJ (2022). *Research methods in physical activity*. Human kinetics.
186. Valsdottir TD, Øvrebø B, Falck TM, Litleskare S, Johansen EI, Henriksen C, Jensen J (2020). Low-carbohydrate high-fat diet and exercise: Effect of a 10-week intervention on body composition and cvd risk factors in overweight and obese women—A randomized controlled trial. *Nutrients*, 13(1), 110.
187. Watsford ML, Murphy AJ, Pine MJ (2007). The effects of ageing on respiratory muscle function and performance in older adults. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 10(1), 36-44.
188. Whalen K, Felid C, Radhaskrishnan R (2020). *Le basi della farmacologia*. Terza edizione. Zanichelli Editore, 1-360.
189. Wang C, Liang J, Jin B, Ren Y, Wang G, Chen NA (2022). Preclinical Systematic Review of the Effects of Chronic Exercise on Autophagy-related Proteins in Aging Skeletal Muscle. *Frontiers in Physiology*, 1378.
190. Wang Y, Gludish DW, Hayashi K, Todhunter RJ, Krottscheck U, Johnson PJ, Reesink HL (2020). Synovial fluid lubricin increases in spontaneous canine cruciate ligament rupture. *Scientific reports*, 10(1), 1-10.

191. Wang, Y, Lee DC, Brellenthin AG, Sui X, Church TS, Lavie CJ, Blair SN (2019, April). Association of muscular strength and incidence of type 2 diabetes. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 94, No. 4, pp. 643-651). Elsevier.
192. Warren BJ, Nieman DC, Dotson RG, Adkins CH, O'Donnell KA, Haddock BL, Butterworth DE (1993). Cardiorespiratory responses to exercise training in septuagenarian women. *International journal of sports medicine*, 14(02), 60-65.
193. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum Ø, Haram PM, Skjærpe T (2007). Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*, 115(24), 3086-3094.
194. Wojtaszewski JF, Higaki Y, Hirshman MF, Michael MD, Dufresne SD, Kahn CR, Goodyear LJ (1999). Exercise modulates postreceptor insulin signaling and glucose transport in muscle-specific insulin receptor knockout mice. *J Clin Invest*, 104, 1257-1264.
195. Xie C, Li X, Cui C (2022). Data Fusion Model for Muscle Proteomics in Sports Applications. *Wireless Communications and Mobile Computing*, 2022.
196. Xi Y, Hao M, Tian Z (2019). Resistance exercise increases the regulation of skeletal muscle FSTL1 consequently improving cardiac angiogenesis in rats with myocardial infarctions. *Journal of Science in Sport and Exercise*, 1(1), 78-87.
197. Yang Z, Scott CA, Mao C, Tang J, Farmer AJ (2014). Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports medicine*, 44(4), 487-499.
198. Zatsiorsky VM, Kraemer WJ, Fry AC (2020). Science and practice of strength training. *Human Kinetics*, 281-296.
199. Zatsiorsky VM, Prilutsky BI (2012). Biomechanics of skeletal muscles. *Human Kinetics*.
200. Zwingmann K, Hübner L, Verwey WB, Barnhoorn JS, Godde B, Voelcker-Rehage C (2021). Regular participation in leisure time activities and high cardiovascular fitness improve motor sequence learning in older adults. *Psychological Research*, 85(4), 1488-1502.

Sentiti ringraziamenti ai Proff. Stefano Thellung
de Courtelary e Cristiano Novelli
per avermi concesso la realizzazione
di questo studio.