

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Scienze Biomediche
Corso di Laurea Triennale in Scienze Motorie

Tesi di Laurea

**RELAZIONE TRA ESERCIZIO FISICO E MICROBIOTA INTESTINALE
IN FISIOLOGIA E PATOLOGIA**

Relatore: Ch.ma Professoressa Michela Rigoni

Laureando: Pasquale Loconsole

N° di matricola: 1200749

Anno Accademico 2022/2023

INDICE

INTRODUZIONE	3
<u>CAPITOLO 1</u>	
<u>MICROBIOTA INTESTINALE</u>	
1.1 Che cos'è il microbiota intestinale	6
1.2 Specie batteriche presenti nel microbiota	7
1.3 Cos'è l'abbondanza microbica intestinale	8
1.4 Sviluppo del microbiota intestinale	9
1.5 Funzioni del microbiota intestinale	10
1.6 Condizioni e stili di vita che contribuiscono a mantenere un microbiota intestinale sano: l'eubiosi	12
1.7 Condizioni e stili di vita che alterano lo stato di salute del microbiota intestinale: la disbiosi	15
<u>CAPITOLO 2</u>	
<u>FISIOLOGIA DELL'ESERCIZIO FISICO</u>	
2.1 Definizione di attività fisica	17
2.2 Definire e misurare l'esercizio fisico	19
2.2.1 Parametri per definire i livelli di esercizio fisico	
2.2.2 Strumenti di misurazione di intensità	
2.2.3 Livelli di intensità dell'attività fisica	
2.2.4 Livelli raccomandati di attività fisica	
2.3 Benefici dell'esercizio fisico	24

CAPITOLO 3

MECCANISMI DI RELAZIONE E COMUNICAZIONE TRA ESERCIZIO FISICO E MICROBIOTA INTESTINALE; COME SI INFLUENZANO RECIPROCAMENTE

- 3.1 Benefici della pratica di esercizio fisico nel miglioramento
qualitativo del microbiota intestinale e mantenimento di uno stato
di eubiosi 26
- 3.2 Benefici del microbiota in stato di eubiosi nel miglioramento
della pratica dell'esercizio fisico 30

CAPITOLO 4

PATOLOGIE, MICROBIOTA ED ESERCIZIO FISICO

- 4.1 Sarcopenia 34
 - 4.2 Obesità 37
 - 4.3 Diabete mellito di tipo II 43
 - 4.4 Patologie cardiovascolari 46
 - 4.5 Osteoporosi 51
- CONCLUSIONI 55

INTRODUZIONE

Durante questi anni di studi all'Università di Padova ho avuto modo di poter trarre uno spunto di riflessione da tutti i corsi affrontati; entrato con l'intenzione di avere a che fare con il mondo del fitness e in particolare con la disciplina del bodybuilding nel mio futuro, ora che ho avuto modo di conoscere tutte le attività previste dall' Università, le mie idee di partenza non solo hanno avuto modo di solidificarsi, ma sono anche state approfondite e sviscerate profondamente.

In particolare, in tutti i corsi ho potuto cogliere quanto sia importante e benefica la pratica dell' esercizio fisico e come siano molteplici i fattori che determinano il benessere psico-fisico in senso lato.

L'esercizio fisico è un mezzo per il raggiungimento di un benessere generale, per prevenire molte patologie, alleviare stati d'ansia, rabbia, dolore; è un mezzo per accompagnare percorsi riabilitativi in qualsivoglia ambito (psicologico, vascolare, pneumologico, fisioterapico, osteopatico, fisiatrico, gastroenterico...), un mezzo per stare bene con se stessi, per migliorare l'estetica del proprio corpo. L'esercizio fisico è quindi il fulcro di un circolo vizioso di benessere generale.

Tra i molteplici fattori che incidono sulla salute psico-fisica, quello che mi ha affascinato di più e su cui mi sono soffermato in questo elaborato è il mondo del microbiota intestinale.

Il microbiota intestinale umano è noto per svolgere un ruolo chiave in diversi processi metabolici, nutrizionali, fisiologici e immunologici e negli ultimi anni si è assistito ad un interesse particolare nei confronti di questo "microcosmo" precedentemente trascurato e poco conosciuto.

Il microbiota intestinale è identificato come l'insieme dei microrganismi presenti nel tratto digerente dell'essere umano. A darne vita sono principalmente batteri, che arrivano a circa quattro milioni di tipi diversi.

Il microbiota intestinale svolge molte funzioni, tra cui:

- a) protezione della mucosa intestinale da aggressioni di microrganismi patogeni, prevenendo la comparsa di infezioni, tramite la regolazione dell'espressione del sistema immunitario nella mucosa stessa e la secrezione di molecole anti-microbiche;
- b) promozione della biodisponibilità di alcuni nutrienti;
- c) sintesi di diverse vitamine.

Recenti studi dimostrano come popolazioni batteriche possono incidere anche su comportamenti ed emozioni tramite la stimolazione della produzione (a livello intestinale) di sostanze che raggiungono e condizionano il Sistema Nervoso Centrale.

La disbiosi, ovvero la condizione di squilibrio nella composizione e nella funzione del microbiota intestinale, è determinata da fattori interni ed esterni.

Alcuni di questi sono gli squilibri dietetici, stili di vita non equilibrati e poco salutari, stress, uso inappropriato di farmaci.

Secondo recenti studi, con il termine eubiosi si intende il buon equilibrio e funzionamento del microbiota intestinale; sembrerebbe che tale equilibrio possa essere governato non solo dal tipo di alimentazione e dallo stile di vita, ma anche dalla pratica di esercizio fisico appropriato al soggetto interessato.

L'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) definisce l'attività fisica come ogni movimento corporeo prodotto dai muscoli scheletrici che comporti un dispendio energetico.

Il termine "attività fisica" non deve essere confuso con il termine "esercizio", che è una sottocategoria dell'attività fisica caratterizzata dal fatto di essere pianificata, strutturata, ripetitiva e volta a migliorare o a mantenere uno o più aspetti della forma fisica. Sia l'attività fisica ad intensità moderata che quella vigorosa apportano benefici alla salute. L'intensità delle diverse forme di attività fisica varia a seconda delle persone. ⁽¹⁾

Gli studi disponibili supportano come, oltre ad altri fattori interni ed esterni, l'esercizio sembra essere tra i fattori ambientali in grado di determinare cambiamenti nella composizione qualitativa e quantitativa del microbiota intestinale.

Lo scopo di questo elaborato è quello di mettere in luce i vari meccanismi tramite i quali esercizio fisico e microbiota intestinale comunicano tra loro in condizioni di fisiologia e di patologia, e collaborino nel preservare la salute dell'organismo permettendo un invecchiamento "sano".

Il fatto che in soggetto sano l'esercizio fisico contribuisca allo stato di eubiosi da un lato, e che uno stato di eubiosi aumenti le possibilità di migliorare la performance sportiva, dall'altro, è ampiamente dimostrato; tuttavia è ancora poco chiaro se esercizio fisico e microbiota interagiscano per concorrere alla prevenzione o alla terapia di specifiche patologie.

Per tale ragione, nel capitolo 4 saranno analizzati per alcune patologie (sarcopenia, obesità, diabete mellito di tipo II, patologie cardiovascolari, osteoporosi) lo stato del microbiota intestinale ed il ruolo dell'esercizio fisico in maniera separata, evidenziando i benefici che la promozione di uno stato di eubiosi (nel caso del microbiota) e della pratica fisica (nel caso dell'esercizio) apportano.

Sarà interessante in futuro capire se esercizio fisico e microbiota possano operare in modo coordinato ed essere pertanto sfruttati in modo combinato per migliorare diverse condizioni patologiche.

CAPITOLO 1

IL MICROBIOTA INTESTINALE

1.1 CHE COS'È IL MICROBIOTA INTESTINALE

L'idea che dalle condizioni dell'intestino dipendano molto salute e malattia non è nuova. Il primo a parlarne fu il premio Nobel per la medicina Ilya Mechnikov (1845-1916).

In questi ultimi anni si è confermata l'ipotesi secondo cui malattia e salute dell'uomo non dipendano soltanto dalla genetica, ma anche e soprattutto dal rapporto che l'uomo deve quotidianamente intrattenere con tutti i microscopici conviventi del proprio corpo.

Il mondo dei batteri è molto complesso ed essendo invisibile dall'uomo ad occhio nudo, spaventa. In realtà queste forme di vita sono più spesso utili che dannose.

I batteri sono microrganismi costituiti da una sola cellula e in grado di riprodursi in completa autonomia. Sono visibili solo al microscopio ottico, poiché hanno dimensioni di 0,3 - 1,5 micron. ⁽²⁾

Nonostante le loro minuscole dimensioni, i batteri sono gli abitanti più importanti e antichi del pianeta. Sono stati la prima forma di vita comparsa sulla Terra e per moltissimo tempo anche l'unica, ecco perché li troviamo praticamente ovunque; dalla terra all'acqua, alle piante, agli animali e ovviamente fino all'uomo.

Essi sono riusciti a combattere e sopravvivere a tutto ciò che la Terra ha vissuto dalle sue origini fino ad oggi; ciò li conferma la forma di vita più adattabile finora conosciuta.

Il microbiota intestinale negli ultimi anni è diventato argomento molto diffuso e ancora in fase di studio; sicuramente sarà così per molti altri anni data la sua enorme complessità e la relativa conoscenza di questo mondo.

Il microbiota umano è definito come «l'insieme dei microrganismi che in maniera fisiologica e talvolta patologica vivono in simbiosi con il corpo umano».⁽³⁾

Il microbiota intestinale è un insieme di microrganismi che colonizzano l'intero tratto gastro-intestinale, dallo stomaco al colon. Esso è composto da più di 1.100 generi all'interno di diversi phyla¹, circa 39 milioni di microbi.⁽⁴⁾

1.2 SPECIE BATTERICHE PRESENTI NEL MICROBIOTA

I ricercatori estraggono per la maggior parte dei casi il DNA genomico di cui hanno bisogno per analizzare il microbiota del tratto gastrointestinale.⁽⁵⁾

Il microbiota intestinale è composto da diverse specie di microrganismi, inclusi batteri, lieviti e virus.

I batteri sono classificati in base a phyla, classi, ordini, famiglie, generi e specie.

Si possono contare più di mille specie di batteri nel microbiota intestinale che appartengono a sei phyla dominanti: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* e *Verrucomicrobia*.

I batteri dei phyla *Firmicutes* e *Bacteroidetes* sono i più comuni e rappresentano il 90% della popolazione microbica intestinale.⁽⁷⁾

Il phylum *Bacteroidetes* è costituito da generi predominanti come *Bacteroides* e *Prevotella*.

Il phylum *Firmicutes* è composto da più di 200 generi diversi come *Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Bacillus*, e *Ruminococcus*.

Il genere *Clostridium* rappresenta il 95% del phylum *Firmicutes*.

Il phylum *Actinobacteria* è meno abbondante e rappresentato principalmente dal genere *Bifidobacterium*.⁽⁷⁾

Nessun essere umano possiede una composizione microbica

¹ I phyla sono il raggruppamento più ampio nella classificazione tassonomica delle specie batteriche, ossia una sorta di gerarchia entro cui rientrano tutti gli esseri viventi sia del regno animale che vegetale. I phyla a loro volta includono più classi, ordini, famiglie, generi e le specie vere e proprie.⁽⁶⁾

esattamente uguale ad un altro essere umano! Vi sono grandi differenze attribuite ad etnia, età, dieta e stile di vita.⁽⁷⁾

I phyla batterici principali nel tratto gastrointestinale sono quindi *Firmicutes* e *Bacteroidetes*; è proprio il rapporto tra questi due phyla (il rapporto *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B)) ad essere associato al mantenimento dell'omeostasi microbica e alle patologie eventuali che l'alterazione di questo rapporto può comportare.

Ad esempio, l'aumento dell'abbondanza di specie specifiche di *Firmicutes* o *Bacteroidetes* è associato rispettivamente all'obesità e all'infiammazione intestinale.⁽⁸⁾

Un aumento in altri phyla può influenzare questo rapporto, ma non necessariamente gli aumenti disbiotici in altri phyla modificano il rapporto F/B.

Secondo Shin et al.⁽⁹⁾ il phylum più variabile è quello dei *Proteobacteria*, che qualora dovesse aumentare, contribuirebbe in gran misura alla comparsa di disbiosi; non solo. Tale *phylum* è correlato ad una diminuzione dei *Firmicutes* e coinvolto nella malattia infiammatoria intestinale (IBD).

1.3 COS'É L'ABBONDANZA MICROBICA INTESTINALE

La ricchezza di specie microbiche caratterizza il microbiota intestinale negli individui sani. Al contrario, una perdita nella diversità delle specie è sintomo di disbiosi e predittore o segnale di certe patologie ⁽¹⁰⁾.

Il microbiota intestinale deve essere considerato come un vero e proprio organo, di circa un chilo e mezzo (nell'adulto) e, in quanto organo, ha una sua fisiologia e patologia che si riflettono su quelle dell'organismo.⁽¹¹⁾

Un compito molto importante benché difficile per la ricerca scientifica presente e futura è quello di poter comprendere ciò che aiuta a mantenere la stabilità o causa cambiamenti del microbiota di un

individuo nel tempo, con il fine di poter prevenire gli stati patologici o correggere gli squilibri nella comunità microbica attraverso terapie opportune.

I dati fino ad oggi recepiti mostrano una stabilità della composizione del microbiota nel tempo negli individui adulti sani. ⁽¹²⁾

Tuttavia, questa coerenza temporale presuppone che vengano mantenute costanti alcune variabili come ambiente, malattie e dieta, ma ciò è molto difficile.

Wu et al. hanno dimostrato che cambiamenti nella dieta hanno effetti significativi sul microbiota intestinale addirittura entro 24 ore. ⁽¹³⁾

Come l'essere umano stesso, anche il microbiota intestinale cambia e invecchia assieme al soggetto che lo ospita.

1.4 SVILUPPO DEL MICROBIOTA INTESTINALE

La diversità dei batteri e dei virus nell'intestino del bambino è inizialmente molto bassa, poi aumenta durante le prime fasi dello sviluppo. ⁽¹⁴⁾

Il microbiota intestinale del neonato è completamente di origine materna; ospita circa 30 generi di batteri provenienti da latte materno, labbra della madre, liquido amniotico.

Durante la gravidanza, il microbiota intestinale materno viene "*fotocopiato*" a livello vaginale e mammario al neonato ai fini di modulazione e supporto alle sue funzioni essenziali. ⁽¹⁵⁾

Esistono infatti importanti differenze in termini di microbiota tra bambini nati con parto naturale o cesareo, e tra neonati allattati al seno o con latte artificiale.

La composizione microbica aumenta la propria diversità gradualmente nel tempo; il microbiota è ancora poco vario nei primi mesi, ma entro un anno di vita la diversità aumenta sempre di più in quanto variano molto ambiente e dieta, entrambi ricchi di specie batteriche nuove e diverse;

assume caratteristiche simili all'adulto a due anni di vita, per rimanere stabile dal terzo anno di vita (salvo casi che rompano l'equilibrio).^(15,16,17) Negli anziani il microbiota tende a modificarsi riducendo la diversità di specie, e questo sembra essere in parte dovuto alla dieta meno varia rispetto all'adulto.

1.5 FUNZIONI DEL MICROBIOTA INTESTINALE

Il ruolo del microbiota nel mantenimento dello stato di salute dipende dalle funzioni protettive, metaboliche e strutturali che esso esercita nell'organismo.

Le funzioni del microbiota intestinale sono mediate dalla produzione e dal rilascio da parte dei batteri intestinali di molecole, come ad esempio aminoacidi, acidi grassi a catena corta (*Short Chain Fatty Acids* o SCFA) ed enzimi regolatori.⁽¹⁸⁾

Si può parlare innanzitutto del ruolo di protezione contro la colonizzazione dei microrganismi potenzialmente patogeni verso il circolo ematico, dando luogo ad azioni come l'effetto barriera (formazione di uno scudo protettivo che permette l'esclusione di batteri patogeni), l'inibizione competitiva per riduzione della disponibilità dei nutrienti (nutrirsi pur di "togliere il cibo" al patogeno) e la produzione di sostanze nocive per un'altra specie batterica.⁽¹⁹⁾

Importantissimo inoltre il ruolo di azione nutrizionale e metabolica; il microbiota intestinale infatti riesce a regolare:

- la sintesi di vitamine (B1, B2, B5, B6, B8, B12, K);
- l'assorbimento di ioni (Mg, Ca, Fe);
- l'attività digestiva, mediata da moltissimi enzimi diversi;
- il metabolismo degli acidi biliari.⁽²⁰⁾

Inoltre regola la fermentazione batterica delle fibre alimentari con conseguente produzione di composti come SCFA.

Gli SCFA sono acidi grassi liberi contenenti meno di 6 atomi di carbonio;

sono metaboliti prodotti dal microbiota intestinale come prodotti di fermentazione.

Appartengono al gruppo degli SCFA:

- Acido formico (C1);
- Acido acetico (C2);
- Acido propionico (C3);
- Acido butirrico (C4);
- Acido valerico (C5).

I carboidrati sono buone fonti di SCFA, ma quest'ultimi possono essere prodotti da molti nutrienti come anche le proteine. ⁽²¹⁾

Gli SCFA regolano l'assorbimento degli ioni e la motilità intestinale; promuovono la produzione di mucina e peptidi gastrointestinali, vale a dire molecole utilissime nella funzionalità della barriera intestinale.

Favoriscono inoltre il riparo da lesioni a carico della mucosa, ed il mantenimento di una barriera intestinale integra.

Inoltre hanno la funzione di potenziare la risposta delle cellule epiteliali alla presenza di prodotti batterici, come osservato in un esperimento su topi. ⁽²²⁾

Questa funzione aiuta a prevenire l'insorgenza di stati infiammatori cronici in quanto prepara le cellule epiteliali a sviluppare risposte immunitarie efficaci contro i patogeni che minacciano lo stato di eubiosi. Non basta: gli SCFA aumentano il senso di sazietà e regolano l'adipogenesi e la lipolisi. ⁽²³⁾ Questi effetti sembrerebbero causati dalla presenza di recettori del propionato nel fegato che possono inibire il senso di appetito.

Tutte queste funzioni sono importanti per mantenere un sistema immunitario sano e prevenire molte malattie infiammatorie.

Il microbiota quindi svolge un ruolo importante nella salute e nelle malattie degli esseri umani; interagisce con il sistema immunitario fornendo segnali per la promozione e la maturazione delle cellule immunitarie, e il normale sviluppo delle funzioni immunitarie. ⁽²⁴⁾

Il sistema immunitario è composto da una fittissima rete di componenti

innate e non; tale rete cellulare è in grado di regolare l'omeostasi dell'ospite consentendo di sostenere e ripristinare la funzione dei tessuti. Il microbiota intestinale è ospitato all'interno della barriera intestinale; i rapporti tra ambiente esterno e organismo sono regolati dall'insieme di strutture che compongono la barriera stessa. Tali strutture sono composte da cellule della parete intestinale, muco, sistema vascolare intestinale e molte molecole del sistema immunitario.

Queste componenti sono state definite "firewall della mucosa", a cui è associato il ruolo di scudo primario che limita il contatto tra il microbiota e il tessuto ospite. ⁽²⁵⁾

Infatti il mantenimento dell'omeostasi dei tessuti è fondamentale per la sopravvivenza dell'ospite, e per farlo si necessita di un insieme complesso e coordinato di risposte innate e adattive che calibra le risposte adattative nel modo più consono possibile al mantenimento dell'omeostasi.

Un deficit qualitativo nella regolazione di queste risposte può portare a gravi esiti patologici che vanno dalle malattie infiammatorie intestinali (IBD) alle allergie.

1.6 CONDIZIONI E STILI DI VITA CHE CONTRIBUISCONO A MANTENERE UN MICROBIOTA INTESTINALE SANO: L'EUBIOSI

Ci si può prendere cura del proprio microbiota intestinale in svariati modi, non ne esiste uno uguale per tutti.

Tuttavia vi sono dei principi validi per tutti, utili a delineare i capisaldi per incentivare il microbiota intestinale a mantenersi in uno stato di salute ottimale, anche detto eubiosi; anzitutto bisognerebbe aver cura dell'ambiente in cui si vive.

Ma cosa si intende con ambiente? Vi sono due accezioni; la prima è quella più conosciuta ed utilizzata quotidianamente, ovvero ambiente inteso come aria acqua e cibo.

La seconda, parallelamente, più profonda, è quella delle relazioni e

delle emozioni e in particolar modo quelle che si sono vissute nell'infanzia. I neonati ad esempio possono acquisire fobie e paure sviluppate dalla madre a causa di traumi vissuti prima della loro nascita ancor prima di fare esperienze proprie. ⁽²⁶⁾

Con ambiente si intende anche nutrimento, non solo inteso come cibo ma anche nutrimento del cuore e dell'anima, dello spirito e della mente.

Lo stress può essere considerato una delle maggiori insidie dei nostri tempi; queste condizioni si riflettono a livello neurofisiologico, con modificazioni delle vie di neurotrasmissione, come ad esempio l'aumento dell'acido gamma butirrico e della serotonina. ⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾

Il microbiota intestinale può ammalarsi, ovvero perdere il proprio equilibrio, andando verso una condizione di disbiosi e il cibo può essere una delle probabili cause; purtroppo oggi la produzione industriale abbatte buona parte dei nutrienti presenti nel cibo come le vitamine, gli antiossidanti e così via.

Studi moderni in questo ambito si concentrano sull'azione protettiva del curry, sul ruolo di protezione e prevenzione contro i tumori degli ortaggi o della frutta colorata di blu o rosso, e sul ruolo delle vitamine. ⁽²⁹⁾

In un'ottica di prevenzione, è possibile edificare i pilastri per una corretta alimentazione consumando prevalentemente i cibi: realmente biologici, freschi, di stagione, fermentati. ⁽³⁰⁾

Anche l'integrazione con probiotici e prebiotici può aiutare a mantenere lo stato di eubiosi. ⁽³¹⁾

Un microrganismo può essere definito probiotico se si dimostra capace di esercitare funzioni benefiche per l'esercizio, ma non solo; appartiene a una specie che normalmente è già presente nell'intestino umano, resiste all'azione di succhi gastrici ed enzimi intestinali, è perfettamente tollerabile e non dà vita a reazioni immunitarie per l'organismo.

I prebiotici sono invece sostanze di origine alimentare non digeribili che portano alla promozione selettiva della crescita e/o attività di uno o più

batteri già presenti nel tratto intestinale. ⁽³²⁾

Il microbiota intestinale è in grado di modificare la propria espressione genica in relazione a fattori ambientali come lo stile di vita e il tipo di alimentazione, svolgendo un ruolo essenziale per il mantenimento dell'omeostasi dell'organismo in risposta ai cambiamenti esterni. ⁽³³⁾

La composizione del microbiota intestinale dipende da fattori ambientali (98%) e genetici (2%).

Tra i fattori ambientali si possono annoverare, a seconda del momento della vita a cui si fa riferimento:

- per il neonato: caratteristiche biologiche, genetiche ed etniche della madre, infezioni in gravidanza, stile di vita, stress psico-fisico, uso di alcolici o fumo, antibioticoterapia, modalità del parto, sede del parto, contatto precoce tra madre e neonato.

Successivamente incidono:

- a) alimentazione;

ad esempio il tipo di allattamento (negli allattati al seno maggiore quantità di *Bifidobacteria*, mentre in alimentati artificialmente prevalenza di *E.coli*, *Clostridium*, *Bacteroides*)

- b) fattori ambientali;

contatti con animali, inquinamento atmosferico, fumo, farmaci, igiene, alcol, stress, infezioni intestinali, intolleranze/allergie alimentari, interventi chirurgici. ⁽³⁴⁾

Nonostante non esista una composizione microbica intestinale uguale per tutti, ciò che è valido per tutti è che la sua riduzione nella biodiversità o alterazione è associata ad effetti negativi sulla salute, contrariamente ai casi in cui si assiste ad un aumento della diversità della popolazione intestinale, utile nel miglioramento delle funzioni metaboliche e immunologiche. ⁽³⁵⁾

Lo studio condotto da Clarke et al. ha analizzato la composizione del microbiota intestinale esplorata mediante sequenziamento dell'amplicone di rRNA 16S di atleti professionisti dello sport rugby, dimostrando che

l'esercizio fisico arricchisce la diversità della microflora intestinale. ⁽³⁶⁾

Una riduzione della biodiversità è direttamente proporzionale allo sviluppo di condizioni avverse come caratteristiche infiammatorie associate all'obesità e malattie gastrointestinali.

Ecco che l'aumento della biodiversità microbica correlata all'esercizio fisico potrebbe avere effetti benefici sulla patogenesi di queste condizioni.

1.7 CONDIZIONI E STILI DI VITA CHE ALTERANO LO STATO DI SALUTE DEL MICROBIOTA INTESTINALE: LA DISBIOSI

La disbiosi consiste nell'alterazione del microbiota per mezzo di:

- perdita di microrganismi health-associated (probiotici e prebiotici);
- aumento di patogeni produttori di idrogeno e acido solfidrico;
- aumento di *Proteobacteria* (phylum di batteri che include un'ampia gamma di agenti patogeni parassiti, come *Escherichia coli* e *Salmonella*).

Tutto ciò provoca un grande cambiamento all'interno dell'ecosistema microbico con conseguenze sullo stato di salute dell'ospite, compromettendo l'integrità della mucosa intestinale, causando danno alle giunzioni epiteliali e quindi aumento della permeabilità della mucosa intestinale con passaggio di sostanze tossiche, fattori microbici e attivazione di pathway infiammatori.

Queste condizioni generano uno stato di flogosi distrettuale che consiste nel rilascio di citochine pro-infiammatorie (IL-1 β , IL-6, TNF- α) ⁽³⁷⁾ causando danno ossidativo e altri effetti a livello sistemico, tra cui la c.d. sindrome metabolica. ^(38,39)

Esistono vari metodi e parametri per capire se è in corso un'alterazione dello stato di eubiosi; si può valutare, ad esempio, la diminuzione della diversità microbica, che può essere descritta attraverso valutazioni quantitative della numerosità delle diverse specie presenti nella comunità dei microbi. Alternativamente si può fare focus sul rapporto (che si è venuto a ridurre) tra *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, in particolare con

aumento dei *Bacteroides* e *Clostridium*, e contemporanea riduzione di *Prevotella*, *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*.⁽⁴⁰⁾

Recenti meta-analisi suggeriscono che le disbiosi microbiche intestinali possono modificarsi nel tempo e pertanto la descrizione della loro dinamicità è importante per poter definire strategie terapeutiche personalizzate.^(41, 42)

La prevenzione dovrebbe pertanto diventare la parola chiave, e dovrebbe iniziare sin dai primi giorni di vita del bambino.

In che modo quindi si potrebbe e dovrebbe impostare il lavoro di prevenzione?

- tramite uno stile di vita sano, corretto e “antinfiammatorio”;
- evitando il più possibile alimenti che possano causare disbiosi intestinale e integrando prebiotici e/o probiotici;
- evitando l’abuso di farmaci o l’uso di farmaci inutili;
- utilizzando integratori specifici come Vitamina C, D e oligoelementi (magnesio, zinco, selenio) in caso di carenze;
- assumendo quotidianamente o quasi un po' di sana attività fisica.

Tabella 1.1

Phylum presenti nel microbiota intestinale sano(sinistra) e variazioni espresse secondo generi e specie appartenenti al phylum di appartenenza in stato di disbiosi(destra)

Phylum	GENERE (o specie)
<i>Firmicutes</i> (40-45%)	↓ Lactobacillus, Clostridium, Faecalibacterium, Lactococcus ↑ (Ruminococcus gnavus)
<i>Bacteroidetes</i> (50-55%)	↓ Bacteroides, Prevotella
<i>Actinobacteria</i> (1%)	↓ Bifidobacterium
<i>Proteobacteria</i> (2-3%)	↑ (Escherichia Coli), Salmonella
<i>Fusobacteria</i> (0,5%)	↑

CAPITOLO 2

FISIOLOGIA DELL'ESERCIZIO FISICO

2.1 DEFINIZIONE DI ATTIVITÀ FISICA

Con il termine “attività fisica” si considera un concetto molto ampio utilizzato per raggruppare le varie aree delle scienze motorie.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, o World Health Organization (OMS o WHO) per attività fisica si intende “qualsiasi movimento corporeo prodotto dai muscoli scheletrici che richiede un dispendio energetico”. L'attività fisica si riferisce a tutti gli spostamenti, anche durante il tempo libero, per i trasporti da e verso luoghi, o nell'ambito del lavoro di una persona. Sia l'attività fisica di intensità moderata che quella di intensità vigorosa migliorano la salute”.⁽⁴³⁾

Il termine “attività fisica” non deve essere confuso con il termine “esercizio fisico”.

Quest'ultimo infatti è un tipo di attività fisica che consiste in movimenti corporei ripetitivi, pianificati e strutturati fatti per mantenere o migliorare una o più componenti della fitness fisica.

L'OMS ha inoltre identificato alcuni fattori di rischio di due delle patologie che si trovano tra le prime posizioni nella classifica “cause di decessi”, vale a dire malattie cardiovascolari e cancro, e su nove fattori totali, ben cinque si possono prevenire attraverso un corretto stile di vita⁽⁴⁴⁾:

- Alcool
- Fumo
- Inattività fisica
- Sovrappeso/obesità
- Insufficiente o inadeguato consumo di frutta e verdura

L'OMS già nel 2006 stimava che al mondo ci sono 1,6 miliardi di persone sovrappeso (BMI da 25 a 29.9) e che gli obesi (BMI > 30)

superano i 400 milioni di persone. ⁽⁴⁵⁾

L'aumento della massa grassa rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza di varie patologie. Questo è un fattore assolutamente modificabile per mezzo di una corretta alimentazione e la partecipazione al regolare svolgimento di esercizio fisico.

L'associazione più importante e autorevole al mondo in tema di attività fisica e salute è la *AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE (A.C.S.M)*².

Fondato nel 1954, è l'organismo americano di massima autorità mondiale nell'ambito della clinica e della fisiologia dell'esercizio fisico. Nel 2006 con le nuove linee guida l'ACSM afferma che un'attività fisica da moderata a vigorosa svolge un ruolo importante nella prevenzione delle malattie come diabete di tipo 2, patologie cardiocircolari, obesità. Nello stesso anno, l'ACSM identifica come quantità minima di attività fisica da dover praticare quotidianamente trenta minuti al giorno, per almeno cinque giorni alla settimana.

Secondo l'OMS ⁽⁴⁶⁾ l'attività fisica regolare può:

- migliorare la forma muscolare e cardiorespiratoria;
- migliorare la salute ossea e funzionale;
- ridurre il rischio di ipertensione, ictus, diabete;
- ridurre il rischio di cadute e di fratture dell'anca o delle vertebre;
- aiutare a mantenere un peso corporeo c.d "normopeso".

I benefici dell'esercizio fisico sul nostro stato di salute sono numerosissimi e non partecipano solo ad un miglioramento estetico e fisico, ma anche all'aspetto sociale e psicologico delineando una maggiore efficienza dell'intero organismo, ovvero la possibilità per tutti gli organi di affrontare nel modo più sostenibile e meno faticoso possibile attività fisiche quotidiane banali (spostare una sedia) e altre più

² **ACSM** → *American College of Sports Medicine*; è uno dei massimi enti a livello mondiale che tramite un approccio scientifico studia gli effetti che l'esercizio fisico comporta nelle persone. Tramite la divulgazione fornisce raccomandazioni, basate sull'evidenza scientifica, destinate a professionisti della salute e del movimento.

specifiche (di ogni singolo sport ad esempio).

È evidente inoltre che per ottenere tali benefici non è sufficiente praticare attività per mezz'ora al giorno, ma è necessario eseguire degli allenamenti individualizzati, completi e strutturati, quindi un vero e proprio esercizio fisico in cui siano presenti le componenti aerobica e anaerobica da modulare all'intensità adeguata.

2.2 DEFINIRE E MISURARE L'ESERCIZIO FISICO

L'OMS descrive quindi l'attività fisica (si veda punto 2.1) in modo differente da quello che è invece l'esercizio fisico; l'attività fisica descrive quindi in senso generico la pratica di un'attività motoria.

Al contrario, l'esercizio fisico è una sottocategoria dell'attività fisica, e in particolare è “una ripetizione di movimenti pianificati e strutturati, con lo scopo di mantenere o migliorare la forma fisica”.⁽⁴⁷⁾

2.2.1 Parametri per definire i livelli di attività fisica

Per definire il livello di attività fisica praticata esistono dei parametri a cui fanno riferimento le attuali *Global recommendations on physical activity for health* dell'OMS del 2010.⁽⁴⁸⁾

Tali parametri sono:

1. **Tipo** → Esercizio aerobico/di forza/di equilibrio/di flessibilità...
Alcuni esempi sono: andare in bicicletta, saltare la corda, nuotare, correre o più semplicemente camminare a ritmo sostenuto
2. **Durata** → Generalmente espressa in minuti, la durata non è altro che il periodo di tempo entro cui l'esercizio viene praticato.
3. **Frequenza** → Possiamo dire che la frequenza equivalga alla locuzione “quante volte alla settimana?”
Con frequenza si intende quindi il numero di volte che l'esercizio è svolto periodicamente.

4. **Volume** → Non è altro che il prodotto di intensità, frequenza e durata.
5. **Intensità** → L'intensità fa riferimento all'entità dello sforzo richiesto o alla velocità con cui l'attività è eseguita.

L'intensità è una grandezza che esprime lo sforzo compiuto dall'individuo e dipende in primo luogo dalla capacità individuale e dal tipo di attività; l'intensità può essere moderata o vigorosa:

- Attività fisica di moderata intensità;

L'intensità moderata si riferisce all'attività che viene eseguita da 3.0 a 6.0 volte l'intensità di uno stato di riposo.

- Attività fisica di vigorosa intensità;

L'intensità vigorosa si riferisce all'attività che viene eseguita da 6.0 o più volte l'intensità di uno stato di riposo.

2.2.2 Strumenti di misurazione dell'intensità dell'attività fisica

Per misurare l'intensità dell'attività fisica si possono utilizzare strumenti e metodi diversi:

- di monitoraggio attivo (contapassi, accelerometri, applicazioni scaricabili sugli smartphones); ⁽⁴⁹⁾
- calorimetria indiretta ³;
- strumenti di misurazione della frequenza cardiaca;
- scala di Borg (strumento quantitativo che misura la percezione soggettiva di tolleranza allo sforzo in relazione alla frequenza cardiaca).

2.2.3. Livelli di intensità dell'attività fisica

L'intensità quindi non è altro che la fatica riscontrata dal metabolismo per sostenere l'attività praticata; esistono perciò vari livelli di intensità attività

³ la calorimetria indiretta si basa sull'analisi dei gas respiratori attraverso la misurazione del consumo di ossigeno e della produzione di anidride carbonica ⁽⁵⁰⁾

dipendenti.

Nella Tabella 2.1⁽⁵¹⁾ sono riportati alcuni esempi di attività svolte con i relativi valori indicanti il dispendio energetico per ogni minuto (Kcal/minuto).

Tabella 2.1

Valori indicativi del dispendio energetico complessivo per ogni minuto (kcal/minuto) di alcune attività

ATTIVITÀ SVOLTA	Kcal/minuto
Dormire	0,9
Stare seduto	1,0
Stare in piedi inattivo	1,1
Scrivere al computer	1,3
Camminare in piano (4 km/ora)	2,5-3,5
Lavare la biancheria a mano	3,0-4,0
Pulire i pavimenti	3,6
Stirare	3,5-4,2
Rifare i letti	5,0
Andare in bicicletta (22 km/h)	11,1
Correre a piedi (12 km/h)	15,0

L'intensità moderata induce una soggettiva sensazione di lieve mancanza di fiato, oltre che un aumento della frequenza cardiaca.

A queste condizioni il metabolismo aumenta di 3-6 volte rispetto alla situazione di riposo, cioè di 3-6 equivalenti metabolici (MET).⁴

Dalla tabella si può evincere che un'attività fisica di moderata intensità si

⁴ L'equivalente metabolico (o MET) è un'unità che stima la quantità di energia utilizzata dall'organismo durante l'attività fisica, rispetto al metabolismo a riposo.

L'unità è standardizzata in modo che possa essere applicata a persone con peso corporeo variabile e confrontare le diverse attività. Il MET (Metabolic Equivalent of Task) è un parametro riferito al tasso metabolico di riferimento espresso come la quantità di ossigeno consumata a riposo (seduti in silenzio su una sedia), pari a circa 3,5 ml di O₂/kg/min (1,2 kcal/min per una persona di 70 kg).

A riposo o seduto, la persona media spende 1 MET, che equivale a:

- 1 chilocaloria per chilogrammo di peso corporeo per i minuti di attività

- 3,5 millilitri di ossigeno per chilogrammo di peso corporeo moltiplicato i minuti di attività ⁽⁵²⁾

può sicuramente raggiungere con tutte le attività sportive, ma anche con buona parte delle attività quotidiane.

Quando invece si supera la soglia dei 6 MET, l'intensità relativa l'attività svolta si può definire elevata, determinando incapacità di pronunciare una frase correttamente senza interruzioni e sudorazione.

2.2.4 Livelli raccomandati di attività fisica

Le *Global recommendations on physical activity for health* fornite dall'OMS nel 2010 ⁽⁵³⁾ indicano i livelli raccomandati di attività fisica diversificandoli in 3 fasce di età differenti:

-5-17 anni;

-18-64 anni;

-over 64.

Lo scopo nel redigere tali raccomandazioni è quello della prevenzione delle malattie muscolo-scheletriche, metaboliche, cardiorespiratorie e dei disturbi depressivi.

I livelli raccomandati sono intesi come valori minimi, oltre i quali si possono ottenere benefici ulteriori.

A) Livelli raccomandati di attività fisica in bambini e adolescenti (5-17 anni)

- praticare almeno 60 minuti al giorno di attività fisica di intensità da moderata a vigorosa;
- includere attività che rafforzino l'apparato muscolo-scheletrico almeno 3 volte a settimana.
- l'obiettivo giornaliero dei 60 minuti di attività fisica può essere raggiunto in sessioni più brevi (es. 2 sessioni da 30 minuti);
- bambini/adolescenti inattivi dovrebbero iniziare a praticare attività fisica in modo graduale, aumentando durata, frequenza e intensità di volta in volta. Praticare attività fisica sotto i livelli raccomandati produce comunque benefici.

B) Livelli raccomandati di attività fisica negli adulti (18-64 anni)

- almeno 150 minuti di attività fisica aerobica moderata oppure almeno 75 minuti di attività fisica aerobica vigorosa oppure una combinazione equivalente di attività moderata e vigorosa.
- gli adulti possono ottenere benefici aggiuntivi di salute incrementando l'attività fisica settimanale moderata fino a 300 minuti o quella di intensità vigorosa fino a 150 minuti, o una combinazione equivalente di attività fisica moderata e vigorosa;
- l'attività aerobica deve essere effettuata in frazioni di almeno 10 minuti continuativi;
- un'attività di rafforzamento dei principali gruppi muscolari dovrebbe essere praticata 2 o più giorni a settimana.

C) Livelli raccomandati di attività fisica negli anziani (over 64)

- almeno 150 minuti di attività fisica aerobica moderata oppure almeno 75 minuti di attività fisica aerobica vigorosa oppure una combinazione equivalente di attività moderata e vigorosa.
- gli anziani possono ottenere benefici aggiuntivi di salute incrementando l'attività fisica settimanale moderata fino a 300 minuti o quella di intensità vigorosa fino a 150 minuti, o una combinazione equivalente di attività fisica moderata e vigorosa;
- l'attività aerobica deve essere effettuata in frazioni di almeno 10 minuti continuativi;
- un'attività di rafforzamento dei principali gruppi muscolari dovrebbe essere praticata 2 o più giorni a settimana;
- gli anziani con mobilità ridotta dovrebbero praticare attività fisica per migliorare l'equilibrio e prevenire le cadute 3 o più volte a settimana.

2.3 BENEFICI DELL'ESERCIZIO FISICO

La pratica regolare di esercizio fisico comporta numerosi effetti benefici, sia in termini di fitness che in termini di salute.

L'esercizio fisico contribuisce a:

- 1-mantenere i livelli di forza e resistenza ^(54,55)
- 2-preservare la salute ossea riducendo il rischio di osteoporosi, di fratture e cadute ⁽⁵⁶⁾
- 3-rafforzare il sistema cardiorespiratorio ⁽⁵⁷⁾
- 4-aumentare i livelli di colesterolo HDL ⁽⁵⁸⁾
- 5-ridurre la pressione arteriosa e cardiaca ⁽⁵⁹⁾
- 6-migliorare i livelli di glucosio nel sangue aumentando la sensibilità all'insulina, aiutando a mantenere il peso sotto controllo ⁽⁶⁰⁾

Uno stile di vita sedentario è associato a un'elevata incidenza di malattie croniche come diabete di tipo 2, malattie cardiovascolari e cancro. ⁽⁶¹⁾

Grazie agli effetti metabolici e immunitari che forniscono benefici per la salute, la pratica di esercizio fisico ha tutte le carte in regola per essere uno strumento per la prevenzione e il trattamento di molte patologie; è stato dimostrato infatti che la prescrizione di esercizi è efficace nella prevenzione dell'osteoporosi, sarcopenia, diabete di tipo 2, cardiopatia ischemica, ictus, ipertensione, deterioramento cognitivo, ansia e depressione. ⁽⁶²⁾

I meccanismi tramite cui l'esercizio fisico sembrerebbe promuovere la salute sono:

a) Promozione di uno stato anti-infiammatorio; riduzione al minimo dell'infiammazione

I marcatori sistemici dell'infiammazione includono le interleuchine IL-1, IL-6, IL-8; il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF α); la proteina C-reattiva (CRP).

Elevati livelli basali di IL-6 e CRP sembrano essere direttamente correlati a patologie quali obesità, diabete di tipo 2 e malattie cardiovascolari.

Alcuni studi hanno dimostrato infatti che un'elevata capacità aerobica è inversamente correlata ai livelli di CRP ⁽⁶³⁾ e che la pratica di esercizio fisico sia di natura aerobica che di resistenza riduce i livelli di CRP. ^(64, 65)

b) Attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) ⁽⁶⁶⁾

I principali sistemi che giocano il ruolo di mediatori nella risposta allo stress, che tra i vari fattori può essere causato anche da esercizio fisico, sono l'asse HPA, che attiva il rilascio di glucocorticoidi (cortisolo, anche conosciuto come ormone dello stress) e il sistema nervoso simpatico (SNS), che rilascia catecolamine (adrenalina, noradrenalina, dopamina). Per mezzo dell'attivazione di questi circuiti di risposta allo stress viene coordinata la risposta in sistemi come quello nervoso, muscoloscheletrico e cardiovascolare in preparazione alla "lotta o fuga".

L'aumento dei livelli di glucocorticoidi e catecolamine occupa una finestra temporale abbastanza breve, ma di durata sufficiente a stimolare l'aumento della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna, l'aumento della disponibilità energetica, e il miglioramento dei processi cognitivi come l'eccitazione, la vigilanza e l'attenzione.

Inoltre l'aumento di tali sostanze implica che venga messa in atto una risposta allo stress nel sistema immunitario.

Quest'ultimo promuove la disponibilità immunitaria sotto forma di risposta infiammatoria iniziale. ⁽⁶⁷⁾

CAPITOLO 3

ESERCIZIO FISICO E MICROBIOTA INTESTINALE SI INFLUENZANO RECIPROCAMENTE

Negli ultimi anni è emerso un nuovo mezzo attraverso il quale l'esercizio può promuovere effetti benefici sulla salute: la modifica del microbiota intestinale.

Sembrerebbe esistere un rapporto tra esercizio fisico e microbiota intestinale; al benessere dell'uno giova il benessere dell'intero organismo, (ovviamente in assenza di stati patologici) e tale benessere può influenzare l'altro per vie dirette o secondarie.

3.1 BENEFICI DELLA PRATICA DI ESERCIZIO FISICO NEL MIGLIORAMENTO QUALITATIVO DEL MICROBIOTA INTESTINALE e MANTENIMENTO DI UNO STATO DI EUBIOSI

Come già anticipato nel paragrafo 1.6, diversi fattori determinano cambiamenti sia quantitativi che qualitativi del microbiota intestinale. Tali cambiamenti possono influenzare la salute e diversi processi patologici.

Studi recenti suggeriscono che l'esercizio fisico può aumentare il numero di specie microbiche benefiche, arricchire la diversità della microflora e favorire lo sviluppo di batteri commensali.

Tutti questi sono effetti benefici per l'ospite, migliorandone lo stato di salute. ⁽⁶⁸⁾

Lo studio di Clarke et al. ⁽⁶⁹⁾ effettuato su campioni fecali di atleti di élite del rugby conferma che la pratica di esercizio può apportare tali cambiamenti nella composizione microbica intestinale, anche se i risultati possono essere stati influenzati dalla particolare dieta seguita dai rugbisti in questione.

La ricerca degli ultimi anni supporta l'idea che oltre a molti altri fattori, l'esercizio fisico sia parametro ambientale in grado di determinare cambiamenti nella composizione microbica intestinale in modo qualitativo e quantitativo.

In particolare, l'esercizio fisico è in grado di influenzare il microbiota intestinale:

1. aumentando la diversità della microflora;
2. migliorando le funzioni della barriera intestinale, cioè garantendo lo svolgimento corretto delle fisiologiche funzioni intestinali (assorbimento, digestione, funzione di regolazione immunitaria) con conseguente riduzione dell'incidenza dell'obesità e delle malattie metaboliche;
3. migliorando il rapporto *Bacteroidetes-Firmicutes*, fattore importante che sembrerebbe influenzare i disturbi gastrointestinali e la riduzione del peso.
4. stimolando i batteri in grado di produrre sostanze che proteggono dai disturbi gastrointestinali (come gli SCFA). ⁽⁷⁰⁾

Moltissimi studi affermano che l'esercizio fisico ha la capacità di apportare cambiamenti nella microflora intestinale in senso positivo tramite aumenti/diminuzioni di ceppi batterici che hanno effetti positivi/non positivi nell'organismo umano, per mezzo dell'aumento di ceppi batterici precursori della sintesi di acidi grassi a catena corta (benefici degli SCFA al paragrafo 1.5).

a) Uno studio di Jang et al. ⁽⁷¹⁾ ha confrontato il microbiota intestinale di bodybuilders con quello di un gruppo di controllo.

Da questo è emerso un aumento dell'abbondanza del genere *Clostridium* in seguito all'attività fisica; i batteri del genere *Clostridium* sono i principali produttori di SCFA.

b) In un altro studio ⁽⁷²⁾ è stato riscontrato un aumento della popolazione di *Faecalibacterium* in individui relativamente attivi, e cioè che praticavano almeno la dose minima raccomandata dall'OMS per adulti (18-64 anni);

anche questo batterio è un noto produttore di SCFA.

A supporto di questo studio, quello condotto da Hampton-Marcell et al. ⁽⁷³⁾ ha riportato una diminuzione della stessa popolazione negli atleti professionisti sottoposti a sforzi fisici estremi, ossia al limite dal raggiungere l'overtraining (momento di picco di allenamento della stagione 2016-17, in cui sono richiesti i maggiori sforzi per ottenere i migliori risultati in termini di performance. Se non si dosano volumi e intensità di allenamento, si oltrepassa la soglia e si incombe nell'overtraining). Tali dati fanno pensare che l'esercizio moderato abbia un effetto migliore rispetto a quello estremo.

c) Anche il genere *Roseburia* è un noto produttore di SCFA, e un suo aumento è stato registrato in uno studio di partecipanti sani. ⁽⁷⁴⁾

d) Moitinho-Silva et al. hanno confrontato campioni fecali di individui attivi (allenamento di resistenza o forza per 10 settimane) e inattivi (sedentari), osservando l'abbondanza del genere *Coprococcus*, un altro importante produttore di SCFA. ⁽⁷⁵⁾

Ecco che l'equilibrio della microflora e il riequilibrio della stessa durante un'eventuale disbiosi sono aspetti su cui l'esercizio fisico può influire positivamente apportando un generico miglioramento dello stato di salute. Tuttavia la ricerca è ancora troppo poco avanzata in tale tema per poter delineare una lista chiara e definita degli effettivi meccanismi che determinano i cambiamenti nella composizione e nelle funzioni della microflora causati dall'esercizio fisico e tutti gli effetti ad esso correlati. Ciononostante, diversi studi hanno dimostrato che l'esercizio fisico può modulare la composizione del microbiota intestinale ^(76,77,78) e aumentare l'immunità della mucosa intestinale. ⁽⁷⁷⁾.

L'arricchimento della diversità della microflora, l'aumento del numero di specie microbiche benefiche e il favoreggiamento dello sviluppo di batteri commensali sono benefici apportati dalla pratica di esercizio a bassa intensità. Ciò sembrerebbe ridurre il rischio di malattie gastrointestinali. ⁽⁷⁸⁾

Nonostante i molteplici effetti benefici che la pratica di esercizio fisico può

apportare all'apparato gastro-intestinale e non solo, se praticato con eccesso in termini di volume e intensità, si può incorrere nel c.d. "over training".

Si tratta di sovrallenamento, uno stato psico-fisico che porta ad effetti nocivi per la salute come abbassamento delle difese immunitarie, infezioni ricorrenti, eccesso di produzione dell'ormone dello stress (cortisolo) e problemi articolari e tendinei. ⁽⁷⁹⁾

Quando l'esercizio fisico è troppo intenso o duraturo, come nel bodybuilding o negli sport di resistenza (nuoto, podismo, ciclismo) è possibile che si vada a perturbare la composizione qualitativa del microbiota intestinale, creare uno stato pro-infiammatorio persistente e la possibilità di incorrere nella sindrome da alterata permeabilità intestinale.

Sono molto frequenti infatti danni di natura meccanica associati all'aumentato sforzo dei muscoli scheletrici; inoltre, si assiste ad una sovrapproduzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS).

La produzione di ROS determina un danno alle membrane della fibra muscolare, che a loro volta ne compromettono la funzione. ⁽⁸⁰⁾

Il microbiota intestinale è in grado di contribuire all'inattivazione dei ROS; alcuni ceppi batterici infatti hanno proprietà antiossidante e agiscono tramite meccanismi quali:

- a) modulazione dell'infiammazione causata da citochine pro-infiammatorie o dalla presenza di agenti patogeni;
- b) regolazione del metabolismo attraverso un maggiore assorbimento di antiossidanti;
- c) espressione di enzimi antiossidanti. ⁽⁸¹⁾

Inoltre, è stato dimostrato che i generi *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* aumentano i livelli di glutathione intestinale, che svolge un ruolo cruciale nell'eliminazione del radicale idrossilico ($\cdot\text{OH}$). ⁽⁸²⁾

3.2 BENEFICI DEL MICROBIOTA IN STATO DI EUBIOSI NEL MIGLIORAMENTO DELLA PRATICA DELL'ESERCIZIO FISICO

Il rapporto tra esercizio fisico e microbiota intestinale è bidirezionale. Anche il microbiota intestinale, infatti, influenza la prestazione sportiva, agonistica o non, e in generale ha una rilevanza nel momento in cui si svolge attività fisica.

Infatti è stato dimostrato che le persone che svolgono regolare attività aerobica mostrano una aumentata biodiversità intestinale, che si è visto essere molto importante per la salute microbica (paragrafo 1.3).

Lo studio di Cox et al. ha voluto valutare la capacità di un probiotico (*Lactobacillus Fermentum*) nel migliorare la composizione microbica della mucosa negli atleti d'élite; osservando i risultati si è evinto che la supplementazione con tale probiotico migliorava significativamente le prestazioni di atleti di endurance. ⁽⁸³⁾

I batteri intestinali sono in grado di produrre acidi biliari secondari ed acidi grassi a catena corta (SCFA) in stato di eubiosi.

Gli acidi biliari secondari interagiscono con i recettori mitocondriali incrementando i processi di fosforilazione ossidativa e di beta-ossidazione degli acidi grassi aumentando così le performance di resistenza; ⁽⁸⁴⁾ gli SCFA influenzano il metabolismo energetico mitocondriale tramite fattori di trascrizione che controllano direttamente o indirettamente le funzioni mitocondriali; ecco che un microbiota intestinale sano produce una grande quantità di SCFA, e conseguentemente può influenzare positivamente l'attività mitocondriale con conseguente potenziamento delle prestazioni muscolari. ⁽⁸⁴⁾

Inoltre il microbiota intestinale, grazie alla sua varietà di specie, è in grado di produrre o essere precursore di sintesi di una serie di sostanze fondamentali per l'organismo.

In particolare, molti micronutrienti, molecole e neurotrasmettitori sono fondamentali per il miglioramento della performance sportiva:

a) *AMINOACIDI:*

Il microbiota intestinale influenza la disponibilità e il profilo degli aminoacidi partecipando alla loro digestione e assorbimento.

In particolare *Veillonella*, *Bacteroides* e *Fusobacteria* sono coinvolti nella proteolisi, aumentando lo smaltimento degli aminoacidi. ⁽⁸⁵⁾

In ambito sportivo gli aminoacidi sono molto utilizzati come integratori alimentari nella peri-workout window.

Queste molecole hanno la capacità di contrastare l'affaticamento e migliorare le performance atletiche.

Gli aminoacidi ramificati sono la definizione di un gruppo di tre catene di aminoacidi: Leucina, Isoleucina e Valina formano una struttura ramificata (aminoacidi ramificati) presente nel tessuto muscolare e addetta al processo di ossidazione nel momento in cui il muscolo è sotto sforzo.

b) *VITAMINE:*

Ulteriore ruolo molto importante del microbiota intestinale è la produzione di vitamine come riboflavina (B₂), cobalamina (B₁₂) e vitamina K.

Lactobacillus, *Bifidobacterium longum* e *Bifidobacterium bifidum* sono tutti coinvolti nella sintesi vitaminica. ⁽⁸⁶⁾

“Le vitamine aiutano a trasformare i carboidrati, le proteine ed i grassi in energia e aiutano a difendere le cellule contro gli attacchi dei batteri e delle sostanze che possono danneggiarle”. ⁽⁸⁷⁾

Questo a dimostrazione del fatto che anche un nutriente come le vitamine, troppo spesso sottovalutate nel ruolo di incremento della forza e dell'ipertrofia, sono molto importanti per fornire la giusta energia e protezione biomolecolare all'attività muscolare.

Inoltre, la vitamina B è necessaria per i processi anabolici dei miociti attraverso vari percorsi come la replicazione e riparazione del DNA e la sintesi di nucleotidi e aminoacidi, nonché la regolazione dello stress ossidativo.

3- *MOLECOLE NEUROATTIVE:*

Il ruolo del microbiota intestinale nella comunicazione intestino-cervello è ancora oggetto di ricerca, ma è risaputo ormai da tempo che sia in grado

di generare alcune molecole neuroattive.

Per esempio, si ha la certezza che i ceppi del genere *Lactobacillus* producono GABA, un importantissimo trasmettitore inibitorio del sistema nervoso centrale; consente infatti di bilanciare l'attività eccitatoria di certi neurotrasmettitori come dopamina e noradrenalina.

Altri batteri come *Bacillus mycoides* e *Bacillus subtilis* sono in grado di produrre noradrenalina; altri ancora come *Bacillus cereus*, *Bacillus mycoides* e *Bacillus subtilis* producono dopamina; e ancora *Lactococcus*, *Lactobacillus* e *Streptococcus* possono produrre serotonina. ⁽⁸⁸⁾

È alquanto chiaro che i batteri intestinali hanno la capacità di alterare l'attività dei neurotrasmettitori interagendo con il sistema nervoso ospite per regolare il sistema nervoso e conseguentemente il metabolismo e la capacità di esercizio.

Queste considerazioni indicano come un'attività fisica condotta ad intensità e volumi di allenamento ben controllati, apporti benefici al microbiota intestinale.

Una volta superata la soglia di sovrallenamento, infatti, il microbiota intestinale subisce variazioni in senso negativo che si traducono in un declino della quantità e qualità della diversità delle specie microbiche presenti.

CAPITOLO 4

PATOLOGIE, MICROBIOTA ED ESERCIZIO FISICO

È fatto ormai consolidato che l'esercizio fisico regolare abbia un ruolo positivo nella prevenzione di diverse malattie.

Si è detto (paragrafo 2.1) che l'OMS identifica l'inattività fisica come uno dei fattori di rischio modificabili per le malattie cardiovascolari e per una vasta gamma di patologie come l'ipertensione, malattie delle ossa e delle articolazioni (osteoporosi e osteoartrite), obesità, diabete mellito.

Si può quindi affermare che praticare attività fisica con regolarità, e quindi esercizio fisico, è sicuramente uno dei fattori su cui poter intervenire in modo preventivo su un ampio spettro di problematiche.

Negli ultimi anni si sta iniziando ad apprezzare il fatto che oltre all'esercizio fisico, già conosciuto da molto tempo per i suoi svariati effetti benefici sul nostro organismo, anche il microbiota intestinale potrebbe avere un ruolo nella prevenzione e nella cura di alcune patologie.

Ci sono numerosi esempi di malattie associate ad una condizione di disbiosi tra le quali malattie infiammatorie intestinali (IBD), malattie autoimmuni, obesità, e diabete.

Molte delle patologie che colpiscono la gran parte degli esseri umani sono state studiate a fondo e sviscerate a 360 gradi dalla ricerca scientifica, con il fine ultimo di prevenire stati di malattia o accompagnare il paziente in percorsi terapeutici-riabilitativi.

La pratica di esercizio fisico e lo stato di eubiosi sembrerebbero essere due fattori molto importanti nella cura o prevenzione di molte patologie; parallelamente, l'inattività fisica e la sedentarietà assieme ad una costante presenza di stato disbiotico favorirebbero la comparsa o la protrazione a

lungo termine delle stesse problematiche salutari.

Non ci sono al momento evidenze scientifiche che dimostrino come esercizio fisico e microbiota possano operare in modo coordinato ed essere pertanto sfruttati in modo combinato per apportare benefici a diverse condizioni patologiche.

Per tale ragione per le patologie descritte in seguito verranno analizzati lo stato del microbiota e l'impatto dell'esercizio fisico, mettendo in evidenza i benefici derivanti da azioni di intervento sul microbiota e da uno stile di vita attivo nella prevenzione/ decorso delle stesse in modo separato.

4.1 SARCOPENIA

Recentemente ha suscitato molto interesse alla ricerca la perdita muscolare correlata all'età e ai problemi ad essa legati quali diabete, aumento di massa grassa e perdita ossea.

La massa muscolare diminuisce tra il 3% e l'8% ogni decennio dopo i 30 anni ⁽⁸⁹⁾ e arriva al -5%/-10% ogni decade dopo i 50 anni. ⁽⁹⁰⁾

Il muscolo scheletrico occupa circa il 45% del peso corporeo totale.

È chiaro che una sua drastica carenza possa influenzare una varietà di fattori di rischio come il diabete mellito, l'obesità e le malattie cardiovascolari. ⁽⁹¹⁾

Il tessuto muscolare è il sito principale per lo smaltimento del glucosio e dei trigliceridi, quindi la perdita muscolare aumenta specificamente il rischio di intolleranza al glucosio e problemi di salute associati. ⁽⁹¹⁾

Normalmente la sarcopenia colpisce soggetti anziani; i pazienti anziani fragili incombono in un calo di forza muscolare, di capacità di resistenza e velocità dell'andatura portando infine alla perdita di indipendenza nelle attività quotidiane, aumento del rischio di cadute e fratture. ⁽⁹²⁾

Per il trattamento della sarcopenia attualmente si fa affidamento su una buona integrazione nutrizionale e sulla pratica costante e regolare di esercizio fisico.

4.1.1 Sarcopenia ed esercizio fisico

L'esercizio fisico riveste un ruolo fondamentale nella prevenzione e cura della sarcopenia.

Lo studio di Pratley et al. ha dimostrato che sessioni relativamente brevi di allenamento di resistenza regolare (due o tre giorni non consecutivi alla settimana) possono aumentare la massa muscolare negli adulti di tutte le età. ⁽⁹³⁾

Un altro studio applicato su più di 1.600 partecipanti di età compresa tra 21 e 80 anni ha rivelato un aumento medio del peso magro di 1,4 kg dopo 10 settimane di allenamento di resistenza incorporando 12 serie di esercizi totali per sessione. ⁽⁹⁴⁾

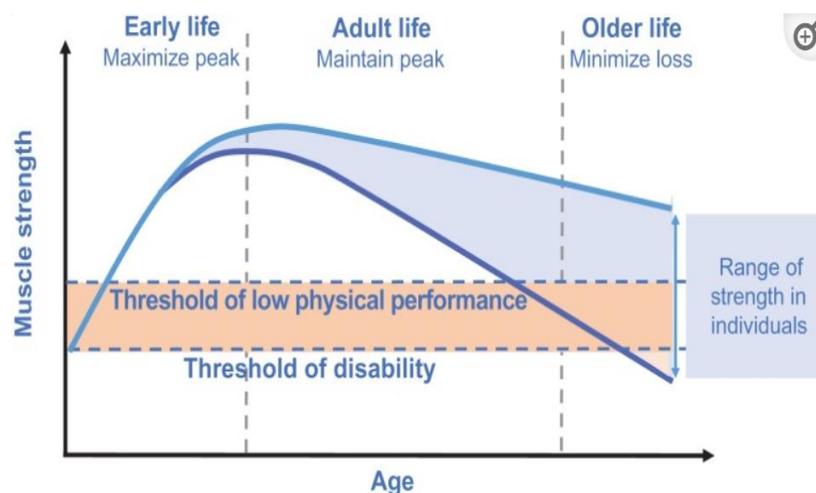


Figura 1- Per prevenire o ritardare lo sviluppo della sarcopenia, è bene massimizzare la massa muscolare nei giovani e nei giovani adulti, mantenere la massa muscolare nella mezza età e minimizzare la perdita in età avanzata. ^(IMG1)

Si può affermare quindi che la pratica regolare di esercizio fisico, aumentando i livelli di forza muscolare, sia un deterrente per lo sviluppo della sarcopenia.

4.1.2 Sarcopenia e microbiota intestinale

Anche il microbiota intestinale sembra essere sempre più coinvolto nella patogenesi della sarcopenia.

Uno stato di disbiosi infatti è stato correlato alla promozione di infiammazione cronica che influenza negativamente la funzionalità e la dimensione muscolare. ^(95, 96)

Sembrerebbe che l'aumento dell'età sia direttamente correlato alla promozione della permeabilità della mucosa intestinale.

Ciò si traduce in un maggiore assorbimento dei prodotti batterici come LPS, attivando la risposta infiammatoria e determinando un aumento dei livelli circolanti di citochine pro-infiammatorie, come IL-6 e TNF- α . ⁽⁹⁷⁾

Un altro meccanismo tramite cui un microbiota intestinale alterato potrebbe avere un ruolo nell'insorgenza della sarcopenia è il deposito intramuscolare di acidi grassi, la resistenza all'insulina e la riduzione dell'ossidazione degli acidi grassi mitocondriali a causa della ridotta produzione di SCFA.

Tutto ciò si traduce con una peggiore qualità muscolare e riduzione della forza, promuovendo a sua volta resistenza all'insulina, dando luogo ad un circolo vizioso che alla fine porta a sarcopenia e fragilità.

Per aumentare il numero delle dimostrazioni inerenti il rapporto microbiota-sarcopenia, lo studio di Buigues et al. ⁽⁹⁸⁾ ha testato l'effetto di un prebiotico; è stato riscontrato negli utenti un miglioramento significativo della forza della presa della mano (12,4 contro 10,2) dopo 13 settimane. Inoltre, durante l'invecchiamento il microbiota è in grado di influenzare la fisiologia cerebrale attraverso molteplici meccanismi. ⁽⁹⁹⁾

Infatti, uno degli aspetti della sarcopenia è la sua correlazione non solo con il sistema muscolare, ma anche con il sistema nervoso; la velocità dell'andatura rappresenta infatti un parametro funzionale che non dipende solo dalla forza esprimibile dai muscoli, ma anche dalla funzione del sistema nervoso centrale di riuscire a coordinare tutti i movimenti appartenenti al ciclo del passo nel modo corretto.

L'andatura del passo è uno dei parametri che diminuisce in presenza di condizioni sarcopeniche.

4.1.3 Esiste una relazione tra esercizio fisico e microbiota intestinale nella sarcopenia?

La sarcopenia è una patologia multifattoriale, nei confronti della quale la pratica di esercizio fisico si è dimostrata esercitare molteplici effetti positivi, che vanno dall'aumento della forza al mantenimento di uno stato di eubiosi.

Come dimostra lo studio ⁽⁹⁹⁾ il mantenimento di uno stato di eubiosi è correlato con una minor incidenza di sviluppo della sarcopenia, mentre una condizione di disbiosi può favorirne la comparsa a causa dei suoi effetti infiammatori cronici che intaccano la dimensione e la capacità muscolare. ^(95, 96)

La relazione tra esercizio fisico e microbiota intestinale nella sarcopenia dunque si fonderebbe sull'effetto benefico che l'esercizio fisico esercita sul microbiota.

4.2 OBESITÀ

L'obesità è una patologia cronica multifattoriale caratterizzata dall'aumento della massa grassa a cui si può associare un numero elevato di patologie quali: diabete mellito tipo II, malattie cardiovascolari, ipertensione arteriosa, patologie osteoarticolari. ⁽¹⁰⁰⁾

Il calcolo del BMI (Body Mass Index, o indice di massa corporea) è un sistema di valutazione del peso, riferito al rischio di malattia, proposto per la prima volta da Adolphe Quelet, come illustrato in Tabella 4.1. ⁽¹⁰¹⁾
Attraverso l'utilizzo di una formula che richiede due valori (peso e altezza

del soggetto) si ottiene il BMI.

Una volta ottenuto questo valore lo si può inserire in una tabella che delinea degli intervalli descrittivi di soggetti:

gravemente sottopeso, sottopeso, normopeso, sovrappeso e obesi (1°, 2° e 3° tipo).

Tabella 4.1⁽¹⁰¹⁾

TIPO DI INTERVALLO	BMI
Gravemente sottopeso	<16,5
Sottopeso	<18,5
Normopeso	18,5-24,9
Sovrappeso	25-29,9
Obesità (generico)	>30
Obesità di I tipo	30-34,9
Obesità di II tipo	35-39,9
Obesità di III tipo	>40

Data la capacità del tessuto adiposo di produrre e secernere le adipochine, ovvero molecole come la resistina, la leptina e le numerose citochine infiammatorie ⁽¹⁰²⁾, esso è considerato un organo endocrino.

Tali molecole sono responsabili dell'attivazione dei processi di

infiammazione cronica in diversi organi e della risposta all'insulina. Non tutto il tessuto adiposo in senso lato è uguale; il grasso viscerale, a differenza del tessuto adiposo sottocutaneo, produce una grande mole di marker infiammatori, adipochine pro trombotiche e pro infiammatorie. Il grasso viscerale infatti è il primo imputato all'aumentato rischio di patologie cardiovascolari. ⁽¹⁰²⁾

L'obesità rappresenta un grave problema di salute pubblica e durante gli ultimi anni si è diffusa molto sia nei paesi in via di sviluppo che in quelli già industrializzati.

L'obesità aumenta la probabilità di disturbi metabolici cronici, in particolare resistenza all'insulina, diabete mellito di tipo II, malattie cardiovascolari, ipercolesterolemia. ⁽¹⁰³⁾

Le principali cause dell'obesità sono la mancanza della pratica di attività fisica e l'eccessiva assunzione di cibo.

Tale patologia è normalmente caratterizzata da infiammazione sistemica e cronica di basso grado ed eccessivo accumulo di grasso.

L'obesità provoca uno stato cronico di infiammazione di basso livello molto distinto dall'infiammazione classica.

Questo modello include una moderata induzione di citochine infiammatorie come TNF- α , aumento di mastociti, cellule T e macrofagi. ⁽¹⁰⁴⁾

4.2.1 Obesità ed esercizio fisico

Il grasso corporeo eccessivo è associato a fattori di rischio come colesterolo plasmatico elevato, glucosio plasmatico e pressione sanguigna a riposo, che contribuiscono allo sviluppo del diabete di tipo II e delle malattie cardiovascolari. ^(105,106,107)

In una revisione ⁽¹⁰⁶⁾ è stato riportato come l'allenamento di resistenza sia raccomandato nella gestione dell'obesità e dei disturbi metabolici. Un altro studio sull'allenamento di resistenza ha verificato un aumento di peso magro di circa 1,4 kg e una perdita di massa grassa di circa 1,7 kg. ⁽¹⁰⁸⁾

Il meccanismo diretto associato ai benefici dell'esercizio nell'obesità è la perdita di peso anche senza alcun intervento dietetico; l'esercizio fisico aumenta il dispendio energetico attivando la lipolisi.

Conseguentemente la massa grassa diminuisce se l'energia consumata non viene rimborsata con un aumento dell'apporto calorico, mantenendo un bilancio energetico negativo. ⁽¹⁰⁹⁾

In particolare è stato riscontrato che l'allenamento di resistenza ha un duplice impatto sul dispendio calorico a riposo:

a) Lo sviluppo della massa muscolare necessita di più energia anche durante il riposo per il mantenimento continuo dei tessuti.

L'aumento del volume del tessuto muscolare può aumentare il tasso metabolico a riposo. ⁽¹¹⁰⁾

b) La provocazione di microtraumi da parte dell'allenamento di resistenza rende necessaria la richiesta di quantità importanti di energia per i processi di rimodellamento muscolare che possono persistere per 72 ore dopo la sessione di allenamento. ⁽¹¹¹⁾

A conferma di ciò lo studio di Pratley et al. dimostra che esistono aumenti del tasso metabolico a riposo (circa il 7%) dopo diverse settimane di allenamento di resistenza ⁽¹¹²⁾, e lo studio di Hackney et al. ha dimostrato che i partecipanti che hanno eseguito un allenamento di resistenza ad alto volume (8 esercizi x 8 serie ciascuno) hanno registrato un aumento medio dell'8-9% del dispendio energetico a riposo fino a 3 giorni di distanza dalla sessione di allenamento. ⁽¹¹³⁾

I risultati di un ulteriore studio confermano che la combinazione di allenamento aerobico e di resistenza ha comportato un abbassamento del tessuto adiposo addominale maggiore rispetto all'allenamento aerobico o all'allenamento di resistenza da soli; inoltre è dimostrato che seguire un regime alimentare controllato affiancato da allenamento aerobico e di resistenza sono efficaci nella perdita di peso e nel miglioramento della tolleranza al glucosio. ⁽¹¹⁴⁾

“Gli interventi sullo stile di vita che incorporano dieta, esercizio aerobico e di resistenza condotti in popolazioni adulte erano efficaci per indurre una

modesta perdita di peso e suscitare piccoli miglioramenti nel controllo glicemico, insieme a miglioramenti nella forma aerobica". ⁽¹¹⁵⁾

4.2.2 Obesità e microbiota intestinale

La ricerca ha voluto indagare il ruolo che il microbiota intestinale può avere nel favorire lo sviluppo dell'obesità.

La composizione del microbiota che descrive il fenotipo obeso si caratterizza per povertà di specie e specifico profilo batterico.

Uno studio che ha analizzato il microbiota intestinale di 169 persone obese e di 123 non obesi ha rilevato una significativa bassa diversità microbica intestinale nella popolazione degli obesi. ⁽¹¹⁶⁾

Alcuni studi dimostrano che la composizione del microbiota intestinale di soggetti obesi è differente da quello dei soggetti normopeso; dallo studio condotto da Armougom et al. è stata rilevata una riduzione di *Bacteroidetes* e un aumento delle specie *Lactobacillus* (appartenente al phylum *Firmicutes*) nei pazienti obesi rispetto ai soggetti normopeso. ⁽¹¹⁷⁾

I meccanismi che sembrerebbero intercorrere nel rapporto microbiota-obesità sono:

a) Il microbiota di individui obesi promuove l'estrazione di calorie addizionali dalla dieta; in particolare i *Firmicutes* posseggono degli enzimi capaci di metabolizzare i substrati alimentari fino a zuccheri semplici facilmente assorbibili. ⁽¹¹⁸⁾

b) Gli Endocannabinoidi sono mediatori cerebrali che regolano l'assunzione di cibo in risposta al digiuno; in condizioni di disbiosi vi è un eccesso di produzione di SCFA che essendo simili per struttura agli Endocannabinoidi, si legano ai loro recettori e ne stimolano l'attività, favorendo la sensazione di fame e incremento di peso. ⁽¹¹⁹⁾

c) La condizione di disbiosi influenza anche la ridotta espressione nell'epitelio dell'*angiopoietin like 4* (ANGPTL4), che svolge funzioni anti-obesità come la riduzione dell'uptake dei trigliceridi e il loro accumulo in

vari tessuti, oltre che l'induzione della lipolisi nel tessuto adiposo. ⁽¹²⁰⁾

d) Gli SCFA prodotti dalla flora sana svolgono funzioni di mediatori e modulatori metabolici con attività anti-obesità. ⁽¹²¹⁾

Anche altri fattori, tra cui il surplus energetico, gli acidi grassi alimentari e i fattori ambientali, possono svolgere un ruolo fondamentale nella regolazione dell'obesità e della resistenza all'insulina. ⁽¹²²⁾

In gran parte, la ricerca e gli studi che hanno voluto esaminare il microbiota hanno preso in considerazione solo individui che seguono una dieta occidentale.

Data la variabilità molto soggettiva osservata nella composizione microbica, è ragionevole supporre che il microbiota di soggetti che non seguono una dieta occidentale presenterà molte differenze.

Ad esempio, gli individui giapponesi sono gli unici a ospitare un enzima acquisito da un batterio marino per aiutare la digestione delle alghe, alimento prevalente nella dieta giapponese. ⁽¹²³⁾

In futuro sarà quindi importante caratterizzare l'intero microbiota di popolazioni geograficamente e socio-economicamente distanti per stabilire un "unico standard" di microbiota umano.

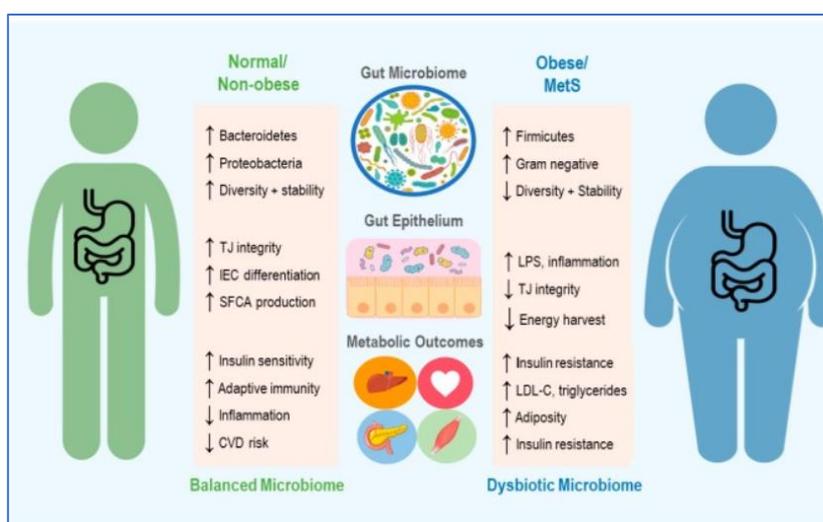


Figura 2- MetS= Sindrome metabolica; Tj= Giunzione epiteliale stretta; IEC= Cellule epiteliali intestinali;

CVD= Malattie cardiovascolari; LPS= Lipopolisaccaride; LDL-C= Colesterolo trasportato da lipoproteine a bassa densità. ^(IMG2)

4.2.3 Esiste una relazione tra esercizio fisico e microbiota intestinale nell'obesità?

L'attività fisica può contrastare le variazioni della composizione del microbiota intestinale attraverso meccanismi quali:

- a) il rilascio di miochine;
- b) l'aumento del transito intestinale;
- c) la secrezione di neurotrasmettitori e ormoni.

Bressa et al. hanno dimostrato che l'attività fisica anche di breve durata, a patto che venisse praticata in modo costante e cioè protratto nel tempo, aumenta l'abbondanza di batteri che promuovono la salute nel microbiota intestinale (*Bifidobacterium*, *Akkermansia muciniphila*, *Roseburia* e *Faecalibacterium*). ⁽¹²⁴⁾

A conferma di ciò, lo stile di vita sedentario è stato dimostrato essere inversamente associato alla ricchezza del microbiota intestinale ⁽¹²⁴⁾

Un'altra conferma si può trarre dallo studio di Mahdieh et al., che hanno riportato un aumento del numero di *Bifidobacterium* in 18 donne obese impegnate nell'allenamento di tipo aerobico descritto in 3 sessioni a settimana della durata di 30-45 minuti, per la durata di 10 settimane. ⁽¹²⁵⁾

La relazione tra esercizio fisico e microbiota intestinale nell'obesità dunque si fonda sull'effetto benefico che l'esercizio fisico può avere sulla composizione del microbiota.

Anche singolarmente sia microbiota intestinale sano che pratica di esercizio fisico apportano benefici sia terapeutici che di prevenzione dell'obesità.

4.3 DIABETE MELLITO DI TIPO II

Il Diabete mellito rappresenta un gruppo di patologie metaboliche caratterizzate da iperglicemia conseguente a difetto di produzione o di

azione insulinica: l'iperglicemia cronica si associa a lungo termine a danneggiamento, disfunzione ed insufficienza di vari organi. I meccanismi responsabili dello sviluppo di diabete mellito sono molteplici e sostanzialmente riconducibili a processi di distribuzione autoimmune delle cellule pancreatiche sintetizzanti insulina (cellule Beta) che portano a deficit ormonale o a fenomeni di resistenza dei tessuti bersaglio all'azione insulinica. ⁽¹²⁶⁾

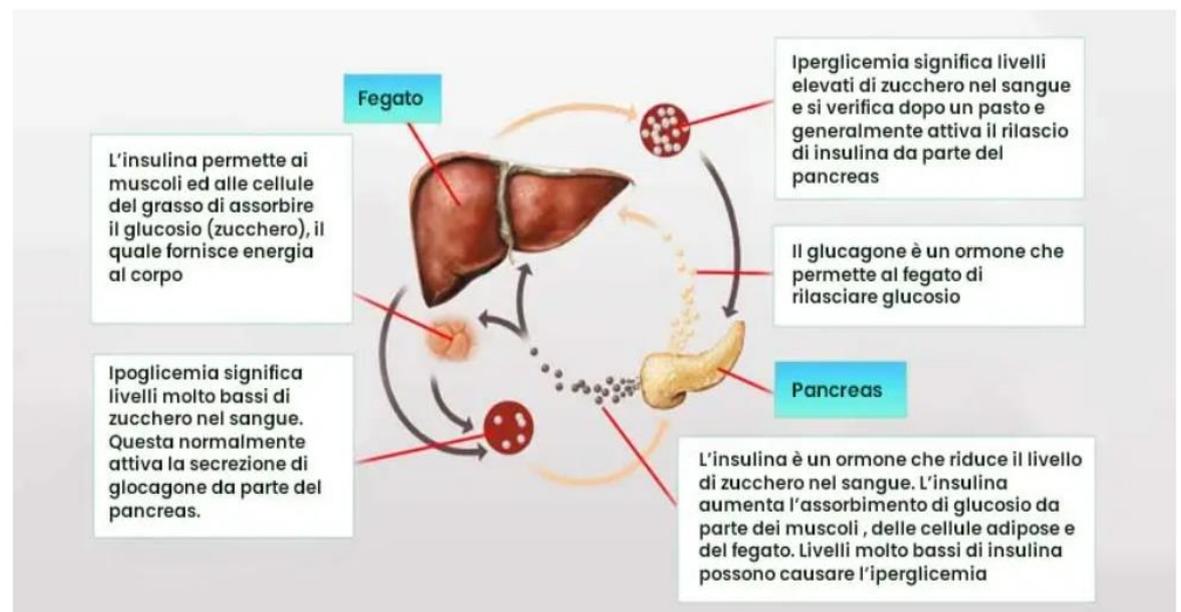


Figura 3- L'ormone insulina sposta lo zucchero dal sangue nelle cellule per essere immagazzinato o utilizzato per produrre energia. In presenza di diabete, l'organismo non produce abbastanza insulina oppure non può usare efficacemente l'insulina che produce. La glicemia alta non trattata dal diabete può danneggiare occhi, reni e altri organi. ^(IMG3)

4.3.1 Diabete ed esercizio fisico

Il rapporto tra diabete mellito ed esercizio fisico è stato preso in considerazione in diversi studi.

È stato dimostrato che sia l'esercizio aerobico che quello di resistenza sono associati ad un ridotto rischio di diabete di tipo II. ⁽¹²⁷⁾

In un ampio studio è stato riscontrato che ogni aumento di 500 kcal della

spesa energetica settimanale è associata a una diminuzione dell'incidenza del diabete di tipo II del 6%. ⁽¹²⁷⁾

Questo per mezzo di un meccanismo approfondito nello studio di Vijay et al ⁽¹²⁸⁾ ; è stato riscontrato un aumento del 30% dell'assorbimento di glucosio mediato dall'insulina e un aumento del 35% del legame dell'insulina ai monociti principalmente a causa di un aumento della concentrazione dei recettori dell'insulina stessa in seguito all'esercizio fisico.

I risultati confermano che la pratica di esercizio fisico aumenta la sensibilità dei tessuti all'insulina proporzionalmente al miglioramento della forma fisica.

Pertanto l'esercizio fisico può assumere un ruolo chiave nella gestione degli stati insulino-resistenti, come l'obesità e il diabete, a prescindere dal peso corporeo del soggetto affetto da tali patologie.

Nello studio condotto da Lynch et al. ⁽¹²⁹⁾ ad esempio è stato dimostrato che livelli moderatamente intensi di attività fisica ($\geq 5,5$ MET per almeno 40 minuti a settimana) sono protettivi contro lo sviluppo del diabete mellito. Anche lo studio Flack *et al.* ⁽¹³⁰⁾ ha fatto emergere che un approccio di intervento efficace per gli adulti di mezza età e gli anziani per contrastare il calo della sensibilità all'insulina associato all'età e prevenire l'insorgenza del diabete di tipo II possa essere proprio l'allenamento di resistenza.

4.3.2 Diabete e microbiota intestinale

Anche nella patologia diabete mellito di tipo II sembrerebbe avere una voce in capitolo il microbiota intestinale.

Il diabete di tipo II (T2D) (si veda paragrafo 4.3) si è visto essere una condizione infiammatoria in cui l'aumento dell'adiposità e i difetti metabolici guidano la produzione cronica di citochine infiammatorie come TNF- α e IL-1. ⁽¹³¹⁾

Queste citochine infiammatorie inibiscono la segnalazione dell'insulina

portando alla resistenza all'insulina e all'aumento della glicemia.

Il ruolo del microbiota in questo contesto sembrerebbe essere la sua alterazione negli individui affetti da T2D.

In particolare si può osservare una riduzione dei ceppi di *Clostridia* che producono SCFA, e ad aumenti di *E. coli*.⁽¹³²⁾

4.3.3 Esiste una relazione tra esercizio fisico e microbiota intestinale nel Diabete Mellito di tipo II?

La correlazione tra microbiota intestinale ed esercizio fisico nel contesto del Diabete Mellito di tipo II non è ancora chiara.

Considerato che:

- l'esercizio fisico migliora la sensibilità all'insulina
- i livelli di alcune specie batteriche produttrici di SCFA sono ridotti nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo II
- l'esercizio fisico ha un effetto benefico sullo stato di salute del microbiota, la combinazione dei due fattori potrebbe essere utile per contrastare lo sviluppo di Diabete Mellito di tipo II.

4.4 PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

Le malattie cardiovascolari aterosclerotiche (ASCVD) sono la principale causa di morbidità e mortalità in tutto il mondo e il loro rischio può essere ridotto in modo indipendente con una regolare attività fisica.⁽¹³³⁾

Solo di recente si è potuto apprezzare che i fattori di rischio dell'ASCVD sono correlati in qualche modo al microbiota intestinale.

Contemporaneamente si è anche sviluppata la ricerca inerente il ruolo che l'esercizio fisico ricopre nell'influenzare la distribuzione e la diversità del microbiota intestinale.

L'ipertensione arteriosa è l'aumento patologico dei valori di pressione all'interno delle arterie. ⁽¹³⁴⁾

L'aterosclerosi è una malattia infiammatoria cronica; uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di tale patologia è l'elevato tasso di colesterolo trasportato dalle lipoproteine a bassa densità (LDL).

Infatti un alto tasso di LDL-C (colesterolo trasportato da c.d. "lipoproteine a bassa densità") è potenzialmente patogeno, mentre HDL-C (trasportato da c.d. "lipoproteine ad alta densità") funge da protettore da malattie cardiovascolari. ⁽¹³⁵⁾

4.4.1 Patologie cardiovascolari ed esercizio fisico

La ricerca degli ultimi anni si è posta come obiettivo la volontà di relazionare il riscontro di problematiche cardiovascolari e ipertensione arteriosa con la pratica di l'esercizio fisico, dimostrando che questo può avere effetti positivi nella cura e nella prevenzione di tali patologie o problematiche.

In uno studio di Kelley et al. è stato dimostrato che l'esercizio aerobico degli arti inferiori ha un effetto anti-ipertensivo sulla pressione arteriosa a riposo negli adulti. ⁽¹³⁶⁾

In un altro studio che confronta soggetti con livelli di forma fisica diversa, è stato confermato che il gruppo di persone meno in forma aveva un rischio di sviluppare ipertensione maggiore rispetto ai soggetti altamente in forma. ⁽¹³⁷⁾

L'esercizio fisico può migliorare i profili lipidici e lipoproteici diminuendo i trigliceridi, LDL-C e aumentando HDL-C, così come conferma lo studio di Halle et al. ⁽¹³⁸⁾ ; in questo modo l'esercizio può ridurre e prevenire l'esistenza stessa o il grado di gravità dell'aterosclerosi.

Al contrario di quanto è stato erroneamente raccomandato per molti anni, e cioè l'assoluto riposo, da questi studi si può intuire che il ruolo benefico dell'esercizio fisico è valido anche in pazienti che sono già affetti da malattie cardiovascolari.

L'esercizio fisico è noto (si veda paragrafo 2.3) per avere tra le molte azioni benefiche per l'organismo anche quella di protezione e salvaguardia dell'apparato cardiovascolare.

La revisione condotta da Strasser e Schobersberger ⁽¹³⁹⁾ circa l'allenamento di resistenza ha riassunto che generalmente tale tipo di allenamento favorisce un miglioramento della composizione corporea, una riduzione della pressione sanguigna a riposo, un miglioramento dei profili lipoproteici e lipidici, la mobilizzazione del grasso addominale viscerale e sottocutaneo, un miglioramento del controllo glicemico. ⁽¹³⁹⁾

In particolare, l'allenamento di resistenza è stato utile per osservare parametri di miglioramento in due fattori inerenti la salute cardiovascolare:

a) Lipidi nel circolo ematico;

la già citata ACSM ha decretato che l'allenamento di resistenza può ridurre il numero di trigliceridi e il colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (LDL) e aumentare il colesterolo HDL. Tale affermazione è stata dimostrata anche da Cauza et al. per mezzo di un esperimento che voleva prevedere i benefici dell'allenamento di resistenza e forza nelle persone affette da diabete mellito. ⁽¹⁴⁰⁾

b) Pressione sanguigna a riposo;

risultati di altri studi hanno fatto riscontrare una riduzione della pressione arteriosa a riposo dopo due o più mesi di allenamento di resistenza ⁽¹⁴¹⁾; lo stesso riscontro è avvenuto in valori estrapolati dai 1600 partecipanti di un altro studio, con età compresa tra 21 e gli 80 anni che hanno eseguito 20 minuti di allenamento di resistenza combinati a 20 minuti di attività aerobica 2 o 3 giorni a settimana per un periodo di 10 settimane. ⁽¹⁴²⁾ I soggetti che si allenavano due volte a settimana hanno visto ridursi significativamente i valori della pressione arteriosa a riposo; lo stesso risultato ancora più accentuato lo hanno riscontrato coloro che si sono allenati per 3 giorni a settimana. ⁽¹⁴²⁾ Questo fenomeno è detto ipotensione post-esercizio ed è caratterizzato da una diminuzione prolungata della

pressione sanguigna anche solo dopo un singolo episodio di esercizio, anche di tipo aerobico oltre che quello fino ad ora citato di resistenza. (143, 144, 145)

Si può quindi affermare che sia l'allenamento aerobico che quello di resistenza possono ridurre la pressione arteriosa a riposo nei soggetti ipertesi e non.

Logicamente i parametri di allenamento specifici sono necessariamente individuali in quanto strettamente correlati a molti fattori come presenza/assenza di patologie cardiache e non, età, sesso, ecc.

4.4.2 Patologie cardiovascolari e microbiota intestinale

Alcuni studi hanno mostrato una connessione diretta tra i cambiamenti nel microbiota intestinale e la salute e le malattie cardiovascolari. (146, 147)

In particolare, cambiamenti nella struttura e nella funzione della comunità microbica sono associati a molteplici stati patologici, comprese le malattie cardiovascolari, e in particolare tramite due meccanismi: (148)

a) nello stato di eubiosi, la funzione di barriera intestinale è mantenuta dalla produzione di muco e dalle giunzioni strette tra le cellule epiteliali. Talvolta può succedere che si assista ad uno stato di compromissione funzionale della parete intestinale, causata da molti fattori.

Tale situazione può provocare uno stato pro-infiammatorio in seguito alla traslocazione dei prodotti batterici nell'apparato circolatorio dell'ospite; infatti quando la barriera intestinale è danneggiata, il lipopolisaccaride (LPS)⁵ può entrare nella circolazione dell'ospite, dove viene riconosciuto dai recettori Toll-Like receptors (TLR)⁶ sulla superficie delle cellule

⁵ LPS = Lipopolisaccaride batterico è una tossina. Esso è presente nella parete cellulare dei batteri Gram-negativi. (154)

⁶ TLR = Recettori espressi dalle cellule dell'immunità innata. In presenza di un agente infettivo, si attivano e al contempo rilasciano mediatori dell'infiammazione e citochine, tra cui Interleuchina 1, Interleuchina 6, Interleuchina 12 e TNF α (Fattore di necrosi tumorale di tipo α), inducendo la risposta della fase acuta. (155)

immunitarie. ⁽¹⁴⁹⁾

La segnalazione che giunge al TLR induce il rilascio di citochine pro-infiammatorie che danno vita ad uno stato pro-infiammatorio nell'ospite. Nei pazienti coinvolti da malattie cardiovascolari si può osservare la compromissione funzionale della parete causata da edema della parete intestinale stessa. ⁽¹⁵⁰⁾

b) il secondo meccanismo è testimoniato da uno studio di Pluznick et al. ⁽¹⁵¹⁾ nel quale è stato dimostrato che il microbiota intestinale può giocare un ruolo importante anche sulla regolazione della pressione sanguigna nell'uomo; gli SCFA rappresenterebbero uno dei mediatori che partecipa all'adempimento di tale incombenza.

Battson et al. ⁽¹⁵²⁾ hanno ipotizzato che il butirrato (si veda paragrafo 1.5) potrebbe avere effetti sulla funzione cardiovascolare.

Nello studio di Micah et al. del 2018 è stato dimostrato che la somministrazione di acetato o butirrato riduce la pressione sanguigna in modelli sperimentali di ipertensione ⁽¹⁵³⁾, e ancora un altro studio recente afferma che l'integrazione di butirrato per 45 giorni ha ridotto la pressione arteriosa nei diabetici di tipo II. ⁽¹⁵³⁾

4.4.3 Esiste una relazione tra esercizio fisico e microbiota intestinale nelle patologie cardiovascolari?

La conclusione che ne si può trarre è che sia il microbiota intestinale sano che la pratica di esercizio fisico hanno tutte le carte in regola per contrastare la progressione di patologie cardiovascolari e prevenirne la comparsa.

Tuttavia non vi sono evidenze dirette che relazionano i benefici dello stato di eubiosi e quelli della pratica di esercizio fisico con le patologie cardiovascolari. Ma ancora una volta microbiota ed esercizio fisico sono due chiavi di lettura importanti da prendere in considerazione anche individualmente per prevenire uno dei contesti patologici più mortali al mondo.

4.5 OSTEOPOROSI

L'osteoporosi è una malattia sistemica dell'apparato scheletrico, caratterizzata da una bassa densità minerale e dal deterioramento della micro-architettura del tessuto osseo, con conseguente aumento della fragilità ossea. ⁽¹⁵⁶⁾

La Massa Ossea (BM) è la quantità di materia minerale presente all'interno dello scheletro ed inizia a decadere intorno ai 40 anni.

La sua eccessiva riduzione è riconducibile ad una patologia conosciuta come osteopenia, la quale causa è l'inappropriata produzione di matrice ossea, ed in particolare la carenza della densità minerale.

La densità minerale ossea (BMD) è esattamente la quantità di materia minerale presente per centimetro quadrato di osso.

La matrice ossea è composta da:

- Componente inorganica, costituita prevalentemente da IDROSSIAPATITE;
- Componente organica, costituita prettamente da collagene di tipo 1; è la parte predominante; tali molecole di collagene sono costituite da ioni che formano dipoli elettrici una volta che arrivano sulla superficie dell'osso.

La *legge di Wolff o del rimodellamento osseo* sottolinea il fatto che la capacità dell'osso di produrre matrice è specifica rispetto al punto di azione del carico; "le variazioni funzionali o morfologiche delle ossa determinano alterazioni della struttura ossea e dei cambiamenti della conformazione esterna delle ossa". Ciò dipende dal punto in cui la forza è applicata.

Si creerà dunque un ciclo di eventi:

- 1-Cicli di tensione a seguito della forza applicata;
- 2-Creazione di compressione in un determinato punto che determina la creazione di dipoli;

3-I dipoli stimolano gli osteoblasti facendo così aumentare il deposito di Calcio e di minerali.

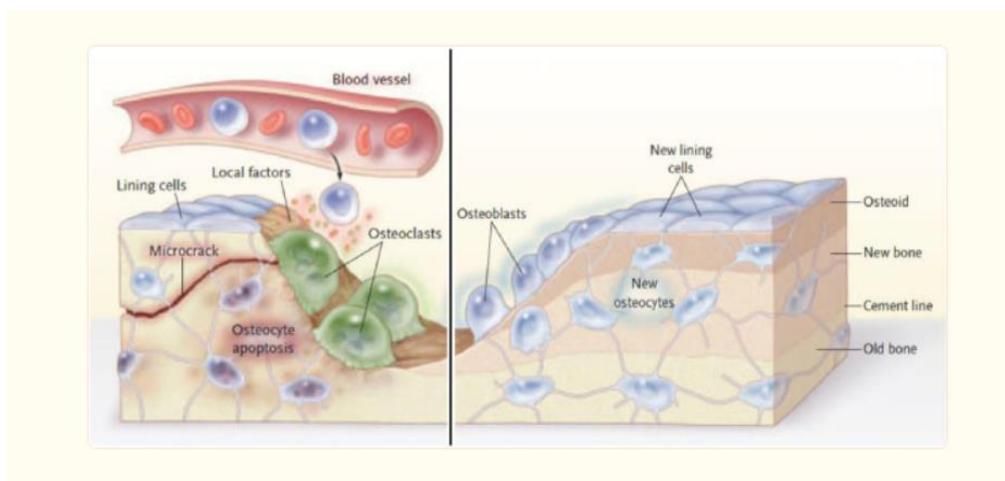


Figura 4- Il riassorbimento osseo (a sinistra). La formazione ossea (a destra) inizia con flussi successivi di attività osteoblastica che depositano nuovo tessuto lamellare. Gli osteoblasti si trasformano quindi in nuove cellule di rivestimento o osteociti. (IMG4)

4.5.1 Osteoporosi ed esercizio fisico

Lo studio di Kerr et al. ⁽¹⁵⁷⁾ ha dimostrato che si può aumentare la BMD totale nell'arco di 2 anni del 2.6% anche non ricorrendo ad una terapia ormonale, ma solo tramite supplementazione di calcio ed esercizio fisico ad alta intensità con sovraccarichi.

Ottimi esercizi per stimolare la crescita di ossa forti e sane possono essere balzi e salti.

Anche coloro che hanno superato la fase di crescita possono aumentare la forza ossea; nello studio di Kato et al. ⁽¹⁵⁸⁾ è stato provato che salti a basse ripetizioni e ad alto impatto (10 salti/giorno per 3 volte/settimana) aumentano la densità minerale della colonna vertebrale, del collo del femore e del gran trocantere.

In sintesi, l'attività fisica di routine sembra essere importante nel prevenire la perdita di densità minerale ossea e l'osteoporosi.

I benefici superano chiaramente i potenziali rischi, in particolare nelle persone anziane.

La ricerca ha dimostrato che la perdita muscolare (sarcopenia) è associata alla perdita ossea (osteopenia). ⁽¹⁵⁹⁾

Diversi studi hanno mostrato aumenti significativi della densità minerale ossea dopo 4-24 mesi di allenamento di resistenza. ^(160, 161, 162, 163)

L'allenamento di resistenza sembra efficace nell'aumentare la densità minerale ossea sia negli adulti più giovani che in quelli più anziani. ⁽¹⁶⁴⁾

4.5.2 Osteoporosi e microbiota intestinale

L'integrazione con probiotici ha mostrato effetti benefici non solo sul microbiota intestinale umano ma anche sui marcatori del turnover osseo. ⁽¹⁶⁵⁾

L'interazione tra prebiotici e probiotici a base di lattosio riduce l'osteoporosi attraverso molteplici meccanismi:

a) L'effetto antinfiammatorio degli SCFA prodotti dal microbiota intestinale e la riprogrammazione metabolica degli osteoclasti, sempre da parte degli SCFA, che fanno così aumentare la densità ossea. ⁽¹⁶⁵⁾

b) Una barriera epiteliale intestinale sana previene l'iperpermeabilità che può scaturire da danneggiamento delle giunzioni strette. ⁽¹⁶⁶⁾

L'iperpermeabilità o "intestino permeabile" rilascia alti livelli di citochine infiammatorie, portando ad infiammazione sistemica e osteoclasti iperattivi, nonché degradazione ossea. ⁽¹⁶⁷⁾

c) Lo stress ossidativo (causabile da fumo, alcool, smog, stress, overtraining...) causa un'eccessiva apoptosi degli osteociti, portando ad un aumento del rimodellamento, del turnover e della perdita ossea. ⁽¹⁶⁸⁾

Specifici ceppi di probiotici e prebiotici possono alleviare lo stress ossidativo producendo diverse molecole antiossidanti.

Il microbiota intestinale influenza l'omeostasi ossea attraverso l'assorbimento dei nutrienti, la mediazione del percorso IGF-1 e gli acidi grassi a catena corta. ⁽¹⁶⁹⁾

Non a caso è stata rilevata una ridotta biodiversità microbica, con aumenti di specie come *Faecalibacterium* e diminuzioni di *Bacteroides* e *Roseburia*

negli esami che hanno valutato le popolazioni batteriche nell'intestino dei pazienti affetti da osteoporosi. ⁽¹⁷⁰⁾

4.5.4 Esiste una relazione tra esercizio fisico e microbiota intestinale nell'osteoporosi?

Sia il microbiota intestinale che l'esercizio fisico si dimostrano essere due validi alleati nell'aumento della densità minerale ossea, parametro che con l'osteoporosi inizia a decadere notevolmente.

CONCLUSIONI

I risultati degli studi citati sostengono che la pratica costante, metodica e pianificata nel tempo di esercizio fisico è uno dei fattori ambientali idonei ad influire sulla biodiversità intestinale in termini di quantità e di qualità. A seguito anche di una sola seduta di allenamento cambiano valori fisiologici di pressione arteriosa, metabolismo energetico a riposo; a maggior ragione se ne deduce che con la pratica di esercizio fisico costante nel tempo, essi possono variare in modo ancora più evidente. Non solo: variano anche valori di HDL-C ed LDL-C, frequenza cardiaca a riposo, miglioramento nella struttura ossea e muscolare. Aumentano anche alcune specie batteriche presenti all'interno del microbiota intestinale come quelle dei generi *Clostridium*, *Faecalibacterium*, *Coprococcus* che sono produttori di SCFA; varia in senso positivo il rapporto *Bacteroides-Firmicutes* che può prevenire patologie come disturbi gastrointestinali e obesità, stimolare la proliferazione di batteri che migliorano le funzioni di barriera e l'immunità della mucosa, contribuire a controllare il peso corporeo. È stimolata la produzione di batteri in grado di produrre sostanze che proteggono dai disturbi gastrointestinali.

Allo stesso modo, per mezzo di molti meccanismi, il microbiota intestinale influenza direttamente e indirettamente la pratica di attività fisica intesa come singola seduta di allenamento, ma si può dire che a lungo termine la composizione microbica intestinale influenza la capacità di praticare esercizio fisico in modo più o meno intenso.

Il nostro secondo cervello influenza infatti la biodisponibilità e la produzione di molecole utilissime nell'esercizio fisico e nel recupero da questo, come aminoacidi, vitamine e molecole neuroattive come glucocorticoidi e catecolamine. Interagisce anche con il sistema immunitario, addetto al ripristino dell'omeostasi dopo la pratica di attività

fisica intesa come singola seduta di allenamento.

Questi due mondi così apparentemente distanti dunque, sembrano in qualche modo toccarsi e influenzarsi vicendevolmente nelle loro funzioni in condizioni fisiologiche.

Ciò tuttavia non avviene sempre in quelle patologiche: esercizio fisico e microbiota, in altre parole, in alcune malattie, come nel caso di osteoporosi danno benefici al paziente ricavabili da meccanismi comuni, in altre occasioni, ad esempio malattie cardiovascolari, obesità, diabete mellito di tipo II e sarcopenia, contribuiscono al benessere del paziente in modo autonomo.

Il fatto che in alcune patologie non vi siano meccanismi benefici in comune tra microbiota intestinale sano e pratica di esercizio fisico, non preclude l'importanza che la loro azione presa singolarmente può assumere nell'ottica del benessere del paziente, della prevenzione e della terapia.

La scienza ha saputo dimostrare che sia il microbiota intestinale che l'esercizio fisico hanno la capacità di far dipendere da sé, e quindi dallo stato di eubiosi e dalla pratica di attività fisica, uno stato di salute generale più o meno buono. Infatti entrambi nutrono una grande lista di punti positivi nel garantire un invecchiamento in salute per mezzo di tutti i benefici di cui sono portavoce, avendo il merito di poter essere definibili come due punti su cui fare affidamento per la prevenzione di molti tipi di patologie diverse. A conferma di ciò, uno stato di disbiosi e l'inattività fisica hanno dimostrato di essere due dei principali imputati nel corso di molti stati patologici. Ecco che esercizio fisico ed eubiosi sono due fattori fondamentali nella prevenzione e nella terapia (ove possibile) di alcune patologie anche potenzialmente gravi.

Tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche per riuscire a comprendere pienamente i meccanismi che intercorrono tra microbiota ed esercizio fisico, che a loro volta vanno ad influenzare molti aspetti del corpo umano

nella salute e nella malattia; vista l'importanza e l'attenzione che hanno ricevuto negli ultimi anni, sarebbe utile quantomeno per ora prenderci cura di questi due fattori che possiamo riuscire a governare tra quelli che determinano in modo alquanto deciso uno stato di benessere o malattia, affidandoci a diete sane ed equilibrate e tenendoci fisicamente attivi, seguendo le linee guida che molti enti ed organizzazioni forniscono periodicamente.

“Gli stati di salute o di malattia sono l’espressione del successo o del fallimento sperimentato dall’organismo nei suoi sforzi per rispondere in modo adattivo alle sfide ambientali”

(René Dubos, 1965)

BIBLIOGRAFIA

- (1) Ministero della Salute, Dipartimento della sanità pubblica e dell'innovazione, direzione generale dei rapporti europei ed internazionali; *Informativa OMS: attività fisica*, Roma 2014.
- (2) Ministero della Salute, *Antibiotico Resistenza*, Roma 2019
- (3) Fabio Piccini, *Alla scoperta del microbioma umano: Flora batterica, nutrizione e malattie del progresso*. Edizione del Kindle.
- (4) Dominguez-Bello MG, Godoy-Vitorino F, Knight R, Blaser MJ. Role of the microbiome in human development. *Gut*. 2019; 68:1108-1114.
- (5) Engen, P. A., Green, S. J., Voigt, R. M., Forsyth, C. B., & Keshavarzian, A. (2015). The Gastrointestinal Microbiome: Alcohol Effects on the Composition of Intestinal Microbiota. *Alcohol research : current reviews*, 37(2), 223–236.
- (6) Rinninella, Emanuele, Pauline Raoul, Marco Cintoni, Francesco Franceschi, Giacinto Abele Donato Miggiano, Antonio Gasbarrini, and Maria Cristina Mele. 2019. "What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases" *Microorganisms* 7, no. 1: 14.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>
- (7) IDEM (6)
- (8) Abenavoli L, Scarpellini E, Colica C, et al. Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. *Nutrients*. 2019;11(11):2690. Published 2019 Nov 7.
doi:10.3390/nu11112690
- (9) Shin NR, Whon TW, Bae JW. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends Biotechnol*. 2015;33(9):496-503.
doi:10.1016/j.tibtech.2015.06.011
- (10) Heiman ML, Greenway FL. A healthy gastrointestinal microbiome is dependent on dietary diversity. *Mol Metab*. 2016;5(5):317-320. Published 2016 Mar 5.
doi:10.1016/j.molmet.2016.02.005
- (11) Karkman A, Lehtimäki J, Ruokolainen L. The ecology of human microbiota: dynamics and diversity in health and disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2017 Jul;1399(1):78-92. doi: 10.1111/nyas.13326. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28319653.
- (12) Caporaso, J. G., Lauber, C. L., Costello, E. K., Berg-Lyons, D., Gonzalez, A., Stombaugh, J., Knights, D., Gajer, P., Ravel, J., Fierer, N., Gordon, J. I., & Knight, R. (2011). Moving pictures of the human microbiome. *Genome biology*, 12(5), R50.
<https://doi.org/10.1186/gb-2011-12-5-r50>

- (13) Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011;334(6052):105-108.
doi:10.1126/science.1208344
- (14) Adlerberth I, Wold AE. Establishment of the gut microbiota in Western infants. *Acta Paediatr*. 2009;98(2):229-238. doi:10.1111/j.1651-2227.2008.01060.x
- (15) Wang S, Ryan CA, Boyaval P, Dempsey EM, Ross RP, Stanton C. Maternal Vertical Transmission Affecting Early-life Microbiota Development. *Trends Microbiol*. 2020;28(1):28-45. doi:10.1016/j.tim.2019.07.010
- (16) Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *CellMol Life Sci*. 2019;76(3):473-493. doi:10.1007/s00018-018-2943-4
- (17) Koenig JE, Spor A, Scalfone N, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4578-4585. doi:10.1073/pnas.1000081107
- (18) Gallè F, Valeriani F, Cattaruzza MS, et al. Exploring the association between physical activity and gut microbiota composition: a review of current evidence.
- (19) Marchesi JR, Adams DH, Fava F, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*.
- (20) Rowland I, Gibson G, Heinken A, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*. 2018;57(1):1-24.
doi:10.1007/s00394-017-1445-8
- (21) Macfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc*. 2003;62(1):67-72. doi:10.1079/PNS2002207
- (22) Kim MH, Kang SG, Park JH, Yanagisawa M, Kim CH. Short-chain fatty acids activate GPR41 and GPR43 on intestinal epithelial cells to promote inflammatory responses in mice. *Gastroenterology*. 2013;145(2):. doi:10.1053/j.gastro.2013.04.056
- (23) Arora T, Sharma R, Frost G. Propionate. Anti-obesity and satiety enhancing factor?. *Appetite*. 2011;56(2):511-515. doi:10.1016/j.appet.2011.01.016
- (24) Chow, J., Lee, S. M., Shen, Y., Khosravi, A., & Mazmanian, S. K. (2010). Host-bacterial symbiosis in health and disease. *Advances in immunology*, 107, 243–274.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381300-8.000083>
- (25) McGuckin, M., Lindén, S., Sutton, P. et al. Dinamica delle mucine e patogeni enterici. *Nat Rev Microbiol* 9 , 265–278 (2011).
- (26) Li H, Bowen A, Bowen R, Muhajarine N, Balbuena L. Mood instability, depression, and anxiety in pregnancy and adverse neonatal outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):583. Published 2021 Aug 25. doi:10.1186/s12884-021-04021-y
- (27) Mishra, Dr & Malhan, Aashish. (2023). Stress management through yoga in perspective of student. *Physical Education, Sport, Kinesitherapy Research Journal*. Volume 5. 23-35.

- (28) Kumar, Rahul & Sahu, Pramod & Zafar, Shahiduz & Kumar, Narendra & Sharma, Chhavi. (2022). Role of Yoga and Deep Breathing Exercises on Stress Management Among Young Adults. *International Journal of Special Education*.37. 3,2022.
- (29) Lopes, Eliza & Derivi, Sandra & Mendez, Maria. (1984). Importância da dieta na epidemiologia do câncer de colon e reto. *Revista De Saude Publica - REV SAUDE PUBL*. 18. 10.1590/S0034-89101984000500011.
- (30) Manera Stefano, *Cervello Intestino un legame indissolubile*. Città di Castello, Macro 2021
- (31) Francesco Suriano, Matthias Van Hul, Patrice D Cani, Gut microbiota and regulation of myokine-adipokine function, *Current Opinion in Pharmacology*, Volume 52, 2020, Pages 9-17, ISSN 1471-4892, <https://doi.org/10.1016/j.coph.2020.03.006>.
- (32) Piccini F., *"Microbioma intestino e salute"*. Milano, Edizioni LSWR; 2018
- (32) Lin L, Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunol*. 2017;18(1):2. Published 2017 Jan 6. doi:10.1186/s12865-016-0187-3
- (34) Thursby, E., & Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *The Biochemical journal*, 474(11), 1823–1836. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160510>
- (35) Cryan JF, O'Mahony SM. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(3):187-192. doi:10.1111/j.1365-2982.2010.01664.x
- (36) Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*. 2014;63(12):1913-1920. doi:10.1136/gutjnl-2013-306541
- (37) Alfaro, Carlo & Acampora, Emma & Cozzolino, Tommaso & Arco, Marialuisa. (2020). Il microbiota intestinale: un alleato della salute dell'uomo. *Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza*. 18. 92 - 100.
- (38) Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500(7464):541-546. doi:10.1038/nature12506
- (39) Duvallet C, Gibbons SM, Gurry T, Irizarry RA, Alm EJ. Meta-analysis of gut microbiome studies identifies disease-specific and shared responses. *Nat Commun*. 2017;8(1):1784. Published 2017 Dec 5. doi:10.1038/s41467-017-01973-8
- (40) Putignani Lorenza, *Disbiosi e alterazione della normale distribuzione e funzione delle popolazioni microbiche nel tratto gastrointestinale*. Ospedale pediatrico del bambino Gesù, 2022
- (41) Halfvarson J, Brislawn CJ, Lamendella R, et al. Dynamics of the human gut microbiome in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol*. 2017;2:17004. Published 2017 Feb 13. doi:10.1038/nmicrobiol.2017.4

- (42) Zaneveld JR, McMinds R, Vega Thurber R. Stress and stability: applying the Anna Karenina principle to animal microbiomes. *Nat Microbiol.* 2017;2:17121. Published 2017 Aug 24. doi:10.1038/nmicrobiol.2017.121
- (43) WHO, 05/10/2022, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
- (44) The Lancet, 19/11/2005, [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(05\)67725-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(05)67725-2/fulltext)
- (45) WHO, "World health statistics 2006", 2006, chrome extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43459/9241563214_eng.pdf?sequence=1
- (46) IDEM (43)
- (47) IDEM (1)
- (48) World Health Organization. "Global recommendations on physical activity for health"; 2010; <https://www.who.int/publications/i/item/9789241599979>
- (49) Bravata DM, Smith-Spangler C, Sundaram V, et al. Using pedometers to increase physical activity and improve health: a systematic review. *JAMA.* 2007;298(19):2296-2304. doi:10.1001/jama.298.19.2296
- (50) Carraro A e Gobbi E. *Muoversi per star bene.* Roma: Faber Editore; 2016.
- (51) Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(9 Suppl):S498-S504. doi:10.1097/00005768-200009001-00009
- (52) Scienzemotorie. "Equivalente metabolico: MET. Un indicatore importante.", 19/12/2019, <https://www.scienzemotorie.com/met-equivalente-metabolico-un-indicatore-fisiologico-importante/>
- (53) IDEM (48)
- (54) Beavers KM, Ambrosius WT, Rejeski WJ, et al. Effect of Exercise Type During Intentional Weight Loss on Body Composition in Older Adults with Obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2017;25(11):1823-1829. doi:10.1002/oby.21977
- (55) Muñoz-Vera, T. & Sanudo, Borja & del Pozo Cruz, Borja & Del Pozo-Cruz, Jesús & Lopez-Lluch, Guillermo & Sanchez-Oliver, Antonio. (2017). Influence of the level of physical activity on physical fitness, lipid profile and health outcomes in overweight/obese adults with similar nutritional status. *Science & Sports.* 32. 10.1016/j.scispo.2016.05.006.
- (56) Gutin B, Kasper MJ. Can vigorous exercise play a role in osteoporosis prevention? A review. *Osteoporos Int.* 1992;2(2):55-69. doi:10.1007/BF01623838
- (57) Strasser, B., & Schobersberger, W. (2011). Evidence for resistance training as a treatment therapy in obesity. *Journal of obesity,* 2011, 482564. <https://doi.org/10.1155/2011/482564>

- (58)** Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strasser B, et al. The relative benefits of endurance and strength training on the metabolic factors and muscle function of people with type 2 diabetes mellitus. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86(8):1527-1533. doi:10.1016/j.apmr.2005.01.007
- (59)** Hurley BF, Roth SM. Strength training in the elderly: effects on risk factors for age-related diseases. *Sports Med.* 2000;30(4):249-268. doi:10.2165/00007256-200030040-00002
- (60)** Hurley BF, Hanson ED, Sheaff AK. Strength training as a countermeasure to aging muscle and chronic disease. *Sports Med.* 2011;41(4):289-306. doi:10.2165/11585920-000000000-00000
- (61)** Owen, N., Sparling, P. B., Healy, G. N., Dunstan, D. W., & Matthews, C. E. (2010). Sedentary behavior: emerging evidence for a new health risk. *Mayo Clinic proceedings*, 85(12), 1138–1141. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0444>
- (62)** Subirats Bayego E, Subirats Vila G, Soteras Martínez I. Prescripción de ejercicio físico: indicaciones, posología y efectos adversos [Exercise prescription: indications, dosage and side effects]. *Med Clin (Barc).* 2012;138(1):18-24. doi:10.1016/j.medcli.2010.12.008
- (63)** Naidoo T, Konkol K, Biccard B, Dudose K, McKune AJ. Elevated salivary C-reactive protein predicted by low cardio-respiratory fitness and being overweight in African children. *Cardiovasc J Afr.* 2012;23(9):501-506. doi:10.5830/CVJA-2012-058
- (64)** Arikawa AY, Thomas W, Schmitz KH, Kurzer MS. Sixteen weeks of exercise reduces C-reactive protein levels in young women. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(6):1002-1009. doi:10.1249/MSS.0b013e3182059eda
- (65)** Daray LA, Henagan TM, Zanovec M, et al. Endurance and resistance training lowers C-reactive protein in young, healthy females. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2011;36(5):660-670. doi:10.1139/h11-077
- (66)** Silverman MN, Deuster PA. Biological mechanisms underlying the role of physical fitness in health and resilience. *Interface Focus.* 2014;4(5):20140040. doi:10.1098/rsfs.2014.0040
- (67)** IDEM (66)
- (68)** Monda V, Villano I, Messina A, et al. Exercise Modifies the Gut Microbiota with Positive Health Effects. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:3831972. doi:10.1155/2017/3831972
- (69)** IDEM (36)
- (70)** IDEM (68)
- (71)** Jang LG, Choi G, Kim SW, Kim BY, Lee S, Park H. The combination of sport and sport-specific diet is associated with characteristics of gut microbiota: an observational study. *J Int Soc Sports Nutr.* 2019;16(1):21. Published 2019 May 3. doi:10.1186/s12970-019-0290-y

- (72) Bressa C, Bailén-Andrino M, Pérez-Santiago J, et al. Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171352. Published 2017 Feb 10. doi:10.1371/journal.pone.0171352
- (73) Hampton-Marcell JT, Eshoo TW, Cook MD, Gilbert JA, Horswill CA, Poretsky R. Comparative Analysis of Gut Microbiota Following Changes in Training Volume Among Swimmers. *Int J Sports Med*. 2020;41(5):292-299. doi:10.1055/a-1079-5450
- (74) Estaki M, Pither J, Baumeister P, et al. Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions. *Microbiome*. 2016;4(1):42. Published 2016 Aug 8. doi:10.1186/s40168-016-0189-7
- (75) Moitinho-Silva L, Wegener M, May S, et al. Short-term physical exercise impacts on the human holobiont obtained by a randomised intervention study. *BMC Microbiol*. 2021;21(1):162. Published 2021 Jun 2. doi:10.1186/s12866-021-02214-1
- (76) Ticinesi A, Nouvenne A, Cerundolo N, et al. Gut Microbiota, Muscle Mass and Function in Aging: A Focus on Physical Frailty and Sarcopenia. *Nutrients*. 2019;11(7):1633. Published 2019 Jul 17. doi:10.3390/nu11071633
- (77) Cerdá B, Pérez M, Pérez-Santiago JD, Tornero-Aguilera JF, González-Soltero R, Larrosa M. Gut Microbiota Modification: Another Piece in the Puzzle of the Benefits of Physical Exercise in Health?. *Front Physiol*. 2016;7:51. Published 2016 Feb 18. doi:10.3389/fphys.2016.00051
- (78) Monda V, Villano I, Messina A, et al. Exercise Modifies the Gut Microbiota with Positive Health Effects. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:3831972. doi:10.1155/2017/3831972
- (79) Przewłócka K, Folwarski M, Kaźmierczak-Siedlecka K, Skonieczna-Żydecka K, Kaczor JJ. Gut-Muscle Axis Exists and May Affect Skeletal Muscle Adaptation to Training. *Nutrients*. 2020;12(5):1451. Published 2020 May 18. doi:10.3390/nu12051451
- (80) Peternelj TT, Coombes JS. Antioxidant supplementation during exercise training: beneficial or detrimental?. *Sports Med*. 2011;41(12):1043-1069. doi:10.2165/11594400-000000000-00000
- (81) Martarelli D, Verdenelli MC, Scuri S, et al. Effect of a probiotic intake on oxidant and antioxidant parameters in plasma of athletes during intense exercise training. *Curr Microbiol*. 2011;62(6):1689-1696. doi:10.1007/s00284-011-9915-3
- (82) Spyropoulos, BG, Misiakos, EP, Fotiadis, C. et al. Proprietà antiossidanti dei probiotici e loro effetti protettivi nella patogenesi dell'enterite e della colite indotte da radiazioni. *Dig Dis Sci* **56** , 285–294 (2011); <https://doi.org/10.1007/s10620-010-13071>
- (83) Cox AJ, Pyne DB, Saunders PU, Fricker PA. Oral administration of the probiotic *Lactobacillus fermentum* VRI-003 and mucosal immunity in endurance athletes. *Br J Sports Med*. 2010;44(4):222-226. doi:10.1136/bjism.2007.044628

- (84) Clark A, Mach N. The Crosstalk between the Gut Microbiota and Mitochondria during Exercise. *Front Physiol.* 2017;8:319. Published 2017 May 19.
doi:10.3389/fphys.2017.00319
- (85) Lin R, Liu W, Piao M, Zhu H. A review of the relationship between the gut microbiota and amino acid metabolism. *Amino Acids.* 2017;49(12):2083-2090.
doi:10.1007/s00726-017-2493-3
- (86) LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, Sesma F, van Sinderen D, Ventura M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol.* 2013;24(2):160-168. doi:10.1016/j.copbio.2012.08.005
- (87) Ministero della Salute. "La nutrizione giocando". Ministero della Salute,chromeextension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_opuscoliPoster_530_0_alleg.pdf
- (88) Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol.* 2014;28(8):1221-1238. doi:10.1210/me.2014-1108
- (89) Flack, K. D., Davy, K. P., Hulver, M. W., Winett, R. A., Frisard, M. I., & Davy, B. M. (2010). Aging, resistance training, and diabetes prevention. *Journal of aging research, 2011*, 127315. <https://doi.org/10.4061/2011/127315>
- (90) Marcell T. J. (2003). Sarcopenia: causes, consequences, and preventions. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 58(10), M911–M916. <https://doi.org/10.1093/gerona/58.10.m911>
- (91) Strasser, B., & Schobersberger, W. (2011). Evidence for resistance training as a treatment therapy in obesity. *Journal of obesity, 2011*, 482564. <https://doi.org/10.1155/2011/482564>
- (92) Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, Beckwée D, et al. Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17(12):1163.e1-1163.e17. doi:10.1016/j.jamda.2016.09.010
- (93) Pratley R, Nicklas B, Rubin M, et al. Strength training increases resting metabolic rate and norepinephrine levels in healthy 50- to 65-yr-old men. *J Appl Physiol (1985).* 1994;76(1):133-137. doi:10.1152/jappl.1994.76.1.133
- (94) Wayne L. Westcott , Richard A. Winett , James J. Annesi , Janet R. Wojcik , Eileen S. Anderson e Patrick J. Madden (2009) Prescrizione dell'attività fisica: applicazione dei protocolli ACSM per tipo di esercizio, intensità e durata in 3 Frequenze di allenamento, *Il medico e la medicina dello sport*, 37:2, 51-58, DOI:[10.3810/psm.2009.06.1709](https://doi.org/10.3810/psm.2009.06.1709)

- (95)** Sovran B, Hugenholtz F, Elderman M, et al. Age-associated Impairment of the Mucus Barrier Function is Associated with Profound Changes in Microbiota and Immunity. *Sci Rep*. 2019;9(1):1437. Published 2019 Feb 5. doi:10.1038/s41598-018-35228-3
- (96)** Buford TW, Carter CS, VanDerPol WJ, et al. Composition and richness of the serum microbiome differ by age and link to systemic inflammation. *Geroscience*. 2018;40(3):257-268. doi:10.1007/s11357-018-0026-y
- (97)** Thevaranjan N, Puchta A, Schulz C, et al. Age-Associated Microbial Dysbiosis Promotes Intestinal Permeability, Systemic Inflammation, and Macrophage Dysfunction [published correction appears in *Cell Host Microbe*. 2018 Apr 11;23(4):570]. *Cell Host Microbe*. 2017;21(4):455-466.e4. doi:10.1016/j.chom.2017.03.002
- (98)** Buigues C, Fernández-Garrido J, Pruijboom L, et al. Effect of a Prebiotic Formulation on Frailty Syndrome: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):932. Published 2016 Jun 14. doi:10.3390/ijms17060932
- (99)** Calvani R, Picca A, Lo Monaco MR, Landi F, Bernabei R, Marzetti E. Of Microbes and Minds: A Narrative Review on the Second Brain Aging. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:53. Published 2018 Mar 2. doi:10.3389/fmed.2018.00053
- (100)** Treccani;
<https://www.treccani.it/enciclopedia/obesita#:~:text=obesit%C3%A0%20Patologia%20cronica%20multifattoriale%20caratterizzata,e%20mortalit%C3%A0>.
- (101)** Weir CB, Jan A. Percentile di classificazione dell'IMC e punti limite. [Aggiornato il 26 giugno 2023]. In: StatPearls [Internet]. Isola del tesoro (FL): pubblicazione StatPearls; 2023 gennaio-. Disponibile da:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541070/>
- (102)** Meschia V. “Quanto ne sai sul tuo ‘grasso’? Bianco, bruno e beige: il ruolo protettivo del tessuto adiposo”. Policlinico di Milano, 20/10/2022, <https://www.policlinico.mi.it/news/2022-10-20/2118/quanto-ne-sai-sul-tuo-grasso-bianco-bruno-e-beige-il-ruolo-protettivo-del-tessuto-adiposo>
- (103)** Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005;366(9492):1197-1209. doi:10.1016/S0140-6736(05)67483-1
- (104)** Gregor, M. F., & Hotamisligil, G. S. (2011). Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual review of immunology*, 29, 415–445. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101322>
- (105)** Maggio CA, Pi-Sunyer FX. Obesity and type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003;32(4):805-viii. doi:10.1016/s0889-8529(03)00071-9
- (106)** IDEM (91)
- (107)** Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002;162(16):1867-1872. doi:10.1001/archinte.162.16.1867

- (108)** IDEM (99)
- (109)** Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports*. 2015;25 Suppl 3:1-72. doi:10.1111/sms.12581
- (110)** IDEM (91)
- (111)** Westcott, Wayne L. PhD . L'allenamento di resistenza è una medicina: Effetti dell'allenamento della forza sulla salute. Rapporti attuali sulla medicina sportiva 11(4):p 209-216, luglio/agosto 2012. | DOI: 10.1249/JSR.0b013e31825dabb8
- (112)** IDEM (98)
- (113)** Hackney KJ, Engels HJ, Gretebeck RJ. Resting energy expenditure and delayed-onset muscle soreness after full-body resistance training with an eccentric concentration. *J Strength Cond Res*. 2008;22(5):1602-1609. doi:10.1519/JSC.0b013e31818222c5
- (114)** Yarizadeh H, Eftekhar R, Anjom-Shoae J, Speakman JR, Djafarian K. The Effect of Aerobic and Resistance Training and Combined Exercise Modalities on Subcutaneous Abdominal Fat: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Adv Nutr*. 2021;12(1):179-196. doi:10.1093/advances/nmaa090
- (115)** Aguiar EJ, Morgan PJ, Collins CE, Plotnikoff RC, Callister R. Efficacy of interventions that include diet, aerobic and resistance training components for type 2 diabetes prevention: a systematic review with meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2014;11:2. Published 2014 Jan 15. doi:10.1186/1479-5868-11-2
- (116)** Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500(7464):541-546. doi:10.1038/nature12506.
- (117)** Armougom F, Henry M, Vialettes B, Raccah D, Raoult D. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in Lactobacillus in obese patients and Methanogens in anorexic patients. *PLoS One*. 2009;4(9):e7125. Published 2009 Sep 23. doi:10.1371/journal.pone.0007125
- (118)** Indiani CMDSP, Rizzardi KF, Castelo PM, Ferraz LFC, Darrieux M, Parisotto TM. Childhood Obesity and Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Gut Microbiota: A Systematic Review. *Child Obes*. 2018;14(8):501-509. doi:10.1089/chi.2018.0040
- (119)** Cani PD, Plovier H, Van Hul M, et al. Endocannabinoids--at the crossroads between the gut microbiota and host metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(3):133-143. doi:10.1038/nrendo.2015.211
- (120)** Barja-Fernández S, Folgueira C, Castela C, et al. ANGPTL-4 is Associated with Obesity and Lipid Profile in Children and Adolescents. *Nutrients*. 2019;11(6):1340. Published 2019 Jun 14. doi:10.3390/nu11061340

- (121) Murugesan S, Nirmalkar K, Hoyo-Vadillo C, García-Espitia M, Ramírez-Sánchez D, García-Mena J. Gut microbiome production of short-chain fatty acids and obesity in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(4):621-625. doi:10.1007/s10096-017-3143-0.
- (122) Lee JY, Zhao L, Hwang DH. Modulation of pattern recognition receptor-mediated inflammation and risk of chronic diseases by dietary fatty acids. *Nutr Rev*. 2010;68(1):38-61. doi:10.1111/j.1753-4887.2009.00259.x
- (123) Hehemann JH, Correc G, Barbeyron T, Helbert W, Czjzek M, Michel G. Transfer of carbohydrate-active enzymes from marine bacteria to Japanese gut microbiota. *Nature*. 2010;464(7290):908-912. doi:10.1038/nature08937
- (124) Bressa C, Bailén-Andrino M, Pérez-Santiago J, et al. Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171352. Published 2017 Feb 10. doi:10.1371/journal.pone.0171352
- (125) Mahdieh MS, Maryam J, Bitá B, et al. A pilot study on the relationship between *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* counts and inflammatory factors following exercise training. *Arch Physiol Biochem*. 2023;129(3):778-787. doi:10.1080/13813455.2021.1871763
- (126) Romanelli F., Fattorini G. Treccani, "Dizionario di medicina". Treccani 2010; https://www.treccani.it/enciclopedia/diabete_%28Dizionario-di-Medicina%29/#:~:text=Diabete%20mellito&text=sono%20molteplici%20e%20sostanze%20alimenti%20ricorrendo%20a%20tessuti%20bersaglio%20all'azione%20insulinica.
- (127) Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS Jr. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1991;325(3):147-152. doi:10.1056/NEJM199107183250302
- (128) Vijay R. Soman et Al ; "increased insulin sensitivity and insulin binding to monocytes after physical training". The New England Journal of Medicine.
- (129) Lynch J, Helmrich SP, Lakka TA, et al. Moderately intense physical activities and high levels of cardiorespiratory fitness reduce the risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in middle-aged men. *Arch Intern Med*. 1996;156(12):1307-1314.
- (130) Flack KD, Davy KP, Hulver MW, Winett RA, Frisard MI, Davy BM. Aging, resistance training, and diabetes prevention. *J Aging Res*. 2010;2011:127315. Published 2010 Dec 15. doi:10.4061/2011/127315
- (131) Gregor, M. F., & Hotamisligil, G. S. (2011). Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual review of immunology*, 29, 415–445. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101322>
- (132) Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490(7418):55-60. doi:10.1038/nature11450

- (133) Chen J, Guo Y, Gui Y, Xu D. Physical exercise, gut, gut microbiota, and atherosclerotic cardiovascular diseases. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):17. Published 2018 Jan 22. doi:10.1186/s12944-017-0653-9
- (134) Treccani, “Dizionario di medicina”. 2010; https://www.treccani.it/enciclopedia/ipertensione-arteriosa_%28Dizionario-di-Medicina%29/
- (135) Mattesini A et Al., “Dislipidemia e prevenzione secondarie del rischio cardiovascolare: dalle linee guida alla pratica clinica”. *Giornale Italiano di Cardiologia.* Settembre 2019, <https://www.giornaledicardiologia.it/archivio/3219/articoli/31967/>
- (136) Kelley, G., & McClellan, P. (1994). Antihypertensive effects of aerobic exercise. A brief meta-analytic review of randomized controlled trials. *American journal of hypertension*, 7(2), 115–119. <https://doi.org/10.1093/ajh/7.2.115>
- (137) Blair, S. N., Goodyear, N. N., Gibbons, L. W., & Cooper, K. H. (1984). Physical fitness and incidence of hypertension in healthy normotensive men and women. *JAMA*, 252(4), 487–490.
- (138) HALLE, MARTIN; BERG, ALOYS; VON STEIN, THOMAS; BAUMSTARK, MANFRED W.; KÖNIG, DANIEL; KEUL, JOSEPH. Lipoprotein(a) in endurance athletes, power athletes, and sedentary controls. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 28(8):p 962-966, August 1996.
- (139) IDEM (91)
- (140) IDEM (58)
- (141) IDEM (59)
- (142) IDEM (94)
- (143) Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(3):533-553. doi:10.1249/01.mss.0000115224.88514.3°
- (144) Syme AN, Blanchard BE, Guidry MA, et al. Peak systolic blood pressure on a graded maximal exercise test and the blood pressure response to an acute bout of submaximal exercise. *Am J Cardiol.* 2006;98(7):938-943. doi:10.1016/j.amjcard.2006.05.012
- (145) Quinn TJ. Twenty-four hour, ambulatory blood pressure responses following acute exercise: impact of exercise intensity. *J Hum Hypertens.* 2000;14(9):547-553. doi:10.1038/sj.jhh.1001106
- (146) Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res.* 2017;120(7):1183-1196. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.309715
- (147) Ascher S, Reinhardt C. The gut microbiota: An emerging risk factor for cardiovascular and cerebrovascular disease. *Eur J Immunol.* 2018;48(4):564-575. doi:10.1002/eji.201646879

- (148) Brown JM, Hazen SL. The gut microbial endocrine organ: bacterially derived signals driving cardiometabolic diseases. *Annu Rev Med*. 2015;66:343-359. doi:10.1146/annurev-med-060513-093205
- (149) Hug H, Mohajeri MH, La Fata G. Toll-Like Receptors: Regulators of the Immune Response in the Human Gut. *Nutrients*. 2018;10(2):203. Published 2018 Feb 13. doi:10.3390/nu10020203
- (150) Tang WHW, Li DY, Hazen SL. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(3):137-154. doi:10.1038/s41569-018-0108-7
- (151) Pluznick J. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation. *Gut Microbes*. 2014;5(2):202-207. doi:10.4161/gmic.27492
- (152) Battson ML, Lee DM, Weir TL, Gentile CL. The gut microbiota as a novel regulator of cardiovascular function and disease. *J Nutr Biochem*. 2018;56:1-15. doi:10.1016/j.jnutbio.2017.12.010
- (153) Micah L. Battson, Dustin M. Lee, Tiffany L. Weir, Christopher L. Gentile, The gut microbiota as a novel regulator of cardiovascular function and disease, The Journal of Nutritional Biochemistry, Volume 56, 2018, Pages 1-15, ISSN 0955-2863, <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.12.010>.
- (154) Treccani, "Tossine", 1995, https://www.treccani.it/enciclopedia/tossine_%28Enciclopedia-Italiana%29/
- (155) Treccani, "Immunologia", 2007, https://www.treccani.it/enciclopedia/immunologia_%28Enciclopedia-Italiana%29/
- (156) Ministero della Salute. "Salute della donna; osteoporosi". 01/03/2023, <https://www.salute.gov.it/portale/donna/dettaglioContenutiDonna.jsp?area=Salute+donna&id=4491&menu=patologie>
- (157) Kerr D, Ackland T, Maslen B, Morton A, Prince R. Resistance training over 2 years increases bone mass in calcium-replete postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2001;16(1):175-181. doi:10.1359/jbmr.2001.16.1.175
- (158) Kato T, Terashima T, Yamashita T, Hatanaka Y, Honda A, Umemura Y. Effect of low-repetition jump training on bone mineral density in young women. *J Appl Physiol* (1985). 2006;100(3):839-843. doi:10.1152/jappphysiol.00666.2005
- (159) Bevier WC, Wiswell RA, Pyka G, Kozak KC, Newhall KM, Marcus R. Relationship of body composition, muscle strength, and aerobic capacity to bone mineral density in older men and women. *J Bone Miner Res*. 1989;4(3):421-432. doi:10.1002/jbmr.5650040318
- (160) Cussler EC, Lohman TG, Going SB, et al. Weight lifted in strength training predicts bone change in postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(1):10-17. doi:10.1097/00005768-200301000-00003
- (161) IDEM (162)

- (162) Nelson ME, Fiatarone MA, Morganti CM, Trice I, Greenberg RA, Evans WJ. Effects of high-intensity strength training on multiple risk factors for osteoporotic fractures. A randomized controlled trial. *JAMA*. 1994;272(24):1909-1914. doi:10.1001/jama.1994.03520240037038
- (163) Gutin B, Kasper MJ. Can vigorous exercise play a role in osteoporosis prevention? A review. *Osteoporos Int*. 1992;2(2):55-69. doi:10.1007/BF01623838
- (164) Takimoto T, Hatanaka M, Hoshino T, et al. Effect of *Bacillus subtilis* C-3102 on bone mineral density in healthy postmenopausal Japanese women: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Biosci Microbiota Food Health*. 2018;37(4):87-96. doi:10.12938/bmfh.18-006
- (165) Lucas S, Omata Y, Hofmann J, et al. Short-chain fatty acids regulate systemic bone mass and protect from pathological bone loss. *Nat Commun*. 2018;9(1):55. Published 2018 Jan 4. doi:10.1038/s41467-017-02490-4
- (166) Suzuki T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions. *Anim Sci J*. 2020;91(1):e13357. doi:10.1111/asj.13357
- (167) Redlich K, Smolen JS. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(3):234-250. Published 2012 Mar 1. doi:10.1038/nrd3669
- (168) Domazetovic V, Marcucci G, Iantomasi T, Brandi ML, Vincenzini MT. Oxidative stress in bone remodeling: role of antioxidants. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2017;14(2):209-216. doi:10.11138/ccmbm/2017.14.1.209
- (169) Hsu E, Pacifici R. From Osteoimmunology to Osteomicrobiology: How the Microbiota and the Immune System Regulate Bone. *Calcif Tissue Int*. 2018;102(5):512-521. doi:10.1007/s00223-017-0321-0
- (170) Xu Z, Xie Z, Sun J, et al. Gut Microbiome Reveals Specific Dysbiosis in Primary Osteoporosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:160. Published 2020 Apr 21. doi:10.3389/fcimb.2020.00160

IMMAGINI:

- (IMG1) Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis [published correction appears in *Age Ageing*. 2019 Jul 1;48(4):601]. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. doi:10.1093/ageing/afy169
- (IMG2) Green M, Arora K, Prakash S. Microbial Medicine: Prebiotic and Probiotic Functional Foods to Target Obesity and Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2890. Published 2020 Apr 21. doi:10.3390/ijms21082890
- (IMG3) <https://www.biomedicenter.com/it/sintomi-e-patologie-di-cui-ci-occupiamo/diabete/>
- (IMG4) Boskey AL, Coleman R. Aging and bone. *J Dent Res*. 2010;89(12):1333-1348. doi:10.1177/0022034510

