



Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Scienze Biomediche

Corso di Laurea Magistrale in
Scienze e Tecniche dell'Attività Motoria Preventiva e Adattata

Tesi di laurea

*Il ruolo dell'attività fisica nel declino cognitivo:
interventi per riappropriarsi del proprio vivere*

Relatrice
Prof.ssa Moro Tatiana

Laureando
Dott. Barison Matteo

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

1. SCOPO DELLA TESI	1
2. LE FUNZIONI COGNITIVE	2
2.1. IL DECLINO COGNITIVO	2
2.2. VALUTAZIONE DEL DECLINO COGNITIVO	7
3. INVECCHIAMENTO E FATTORI DI RISCHIO NEL DECLINO COGNITIVO	8
4. I MECCANISMI BIOCHIMICI, NEURALI NEL DECLINO COGNITIVO NELL'ANZIANO	14
4.1. ANGIOGENESI	16
4.2. NEUROGENESI	16
4.3. SINAPTOGENESI	17
4.4. MITOCONDRI E STRESS OSSIDATIVO	18
4.5. <i>BRAIN DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR</i> (BDNF)	18
4.6. IGF-1	21
4.7. NEUROTRASMETTITORI	22
5. ESERCIZIO FISICO IN ETÀ GIOVANILE, UN INVESTIMENTO A LUNGO TERMINE	22
6. EFFETTI DELL'ESERCIZIO FISICO NELLA PREVENZIONE DEL DECLINO COGNITIVO	26
6.1. ANGIOGENESI	27
6.2. NEUROGENESI	28
6.3. SINAPTOGENESI	28
6.4. MITOCONDRI E STRESS OSSIDATIVO	28
6.5. <i>BRAIN DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR</i> (BDNF)	29
6.6. IGF-1	30
6.7. NEUROTRASMETTITORI	31
7. CONCLUSIONI	31
BIBLIOGRAFIA	33

RIASSUNTO

Il progresso scientifico degli ultimi 50 anni ha permesso all'uomo di debellare numerose patologie, migliorando le condizioni di vita e aumentando la speranza di vita; dall'altra ha portato alla luce patologie che prima "non avevano il tempo" di manifestarsi. Tra queste emergono in particolare il declino cognitivo e la demenza, con quasi 10 milioni di nuovi casi ogni anno. L'esercizio fisico che alla fine del secolo scorso era considerato quasi esclusivamente come un'attività ricreativa si è visto riconoscere una sua importanza per la salute generale delle persone, e, negli ultimi anni, anche nel contrastare le patologie neurodegenerative. L'attività fisica è infatti in grado di stimolare la produzione di fattori neurotrofici cerebrali, che sembrano avere un effetto neuroprotettivo cerebrale, oltre che a ridurre i fattori di rischio cerebrovascolari, come ipertensione, diabete e sovrappeso. Diversi studi hanno infatti evidenziato come la pratica di esercizio aerobico correli positivamente con punteggi cognitivi migliori, volumi ippocampali e memoria migliori rispetto a coetanei sedentari. Tuttavia, ad oggi non ci sono delle indicazioni precise sugli effetti delle differenti modalità di esercizio per prevenire e gestire l'insorgenza di demenza. L'obiettivo di questo lavoro è quello di mettere in luce le scoperte ad ora disponibili, evidenziando le peculiarità delle diverse modalità di esercizio e provando a dare una personale interpretazione sulla base della letteratura scientifica attualmente disponibile.

ABSTRACT

The scientific progress of the last 50 years has allowed man to eradicate numerous pathologies, improving living conditions and increasing life expectancy; on the other hand, he has brought to light pathologies that before "had no time" to manifest themselves. These include cognitive decline and dementia, with nearly 10 million new cases each year. Exercise, which at the end of the last century was considered almost exclusively a recreational activity, has been recognized as important for the general health of people and, in recent years, also in the fight against neurodegenerative diseases. Physical activity is in fact able to stimulate the production of neurotrophic brain factors, which seem to have a cerebral neuroprotective effect, as well as reducing cerebrovascular risk factors, such as hypertension, diabetes and overweight. Several studies have shown that the practice of aerobic exercise correlates positively with better cognitive scores, hippocampal volumes and better memory than sedentary peers. However, to date there are no precise indications on the effects of different modalities of exercise to prevent and manage the onset of dementia. The aim of this work is to highlight the discoveries now available, highlighting the peculiarities of the different modes of exercise and trying to give a personal interpretation based on the scientific literature currently available.

1. SCOPO DELLA TESI

Lo scopo di questa tesi è quello di mettere in luce le diverse possibilità che offre l'esercizio fisico nell'ambito dei processi neurodegenerativi con un focus verso il rallentamento del declino cognitivo in termini di prevenzione e controllo.

Essendo l'invecchiamento un processo fisiologico naturale, allo stato della letteratura attuale irreversibile e dato il progressivo aumento dell'età media di vita, soprattutto negli ultimi decenni, una delle conseguenze più evidenti è stata l'aumento dell'incidenza di patologie croniche degenerative, in particolare quelle legate al sistema nervoso. Sarebbe un errore pensare che alla fine degli anni Novanta questo pool di malattie non fosse presente, bensì è più corretto dire che l'essere umano non raggiungeva l'età sufficiente perché queste si esplicassero in modo chiaro (Budni et al, 2015).

È quindi giusto considerare la degenerazione del sistema nervoso come un evento inevitabile ma è altresì importante cercare di comprendere quali siano le migliori strategie da mettere in atto per rallentare questo processo ed ottenere quello che viene definito un "invecchiamento di successo". Se pensiamo ad alcune problematiche frutto dell'avanzare dell'età come la sarcopenia o l'osteoporosi la letteratura scientifica è ampiamente allineata su quelli che sono i benefici derivanti dalla pratica di esercizio fisico regolare e programmato secondo le linee guida (American College of Sport Medicine, 2019). La stessa importanza non è ancora stata ampiamente conferita per quanto riguarda il declino cognitivo per diversi motivi, tra questi evidenziamo in primis l'impossibilità di poter studiare in vivo il cervello umano in maniera approfondita, ma anche la difficoltà nel riconoscere quelli che sono i segnali di inizio di declino cognitivo perché spesso si è in grado di fare una diagnosi quando ormai il processo è conclamato e avviato, questo va a sovrapporsi con le demenze come possono essere quella di Alzheimer, la demenza dei corpi di Lewy o la demenza vascolare che hanno meccanismi di azione ben diversi.

2. LE FUNZIONI COGNITIVE

2.1. *Il declino cognitivo*

Lo studio della mente umana e dei processi che stanno alla base della capacità di relazionarsi con l'ambiente circostante sono argomenti tuttora motivo di studio di diversi ambiti dalla scienza alla psicologia alla filosofia.

Da un punto di vista psicologico i primi approcci per cercare di spiegare le rappresentazioni e gli stimoli provenienti dall'ambiente esterno furono portati da Wilhelm Wundt nel 1879 in Germania attraverso lo *strutturalismo*. La teoria portata avanti proponeva che le rappresentazioni che si formano altro non sono che un'elaborazione delle sensazioni elementari frutto dell'esperienza immediata.

Nel 1890 fu la volta di William James e del *funzionalismo* per il quale il comportamento umano è la conseguenza di un processo di adattamento dell'organismo all'ambiente (Nicoletti & Rumiati, 2011). Sull'onda di questo cambio di prospettiva, dallo studio dell'esperienza al comportamento, nasce il *comportamentismo* e quindi l'attenzione si sposta verso lo studio degli stimoli che provocano una certa risposta. Ecco perché il comportamentismo è definito anche "psicologia stimolo-risposta".

Solamente con il *cognitivismo* a partire dalla metà del '900 la psicologia sposta la sua attenzione ai processi cognitivi, parte fondamentale nell'elaborazione delle informazioni e della presa di decisioni (Nicoletti & Rumiati, 2011).

Negli ultimi decenni il progresso della ricerca scientifica ha portato a considerare definitivamente corpo e mente non più come unità separate ma ogni comportamento come il risultato di una funzione cerebrale. È stata altresì superata definitivamente la teoria per la quale le regioni cerebrali agiscano sulle singole facoltà cognitive in modo isolato, al contrario queste dipendono dall'interazione di molti meccanismi di analisi semplici, distribuite in parti diverse del cervello (Kandel et al. 2015). Ogni singola regione cerebrale costituisce una unità elementare di analisi. La percezione, il movimento, il linguaggio, il pensiero e la memoria sono il risultato di complesse interconnessioni poste sia in serie che in parallelo.

Infatti, una lesione che interessa una singola area non per forza è conseguenza di una perdita di un'intera funzione cognitiva perché il nostro cervello è in grado dopo un

periodo iniziale di ristabilire in parte o completamente le connessioni e riorganizzarsi in modo tale da sopperire alla lesione.

Da un punto di vista strutturale e organizzativo il cervello è molto complesso, possiamo descrivere sei parti: il bulbo, il ponte, il mesencefalo, il cervelletto, il diencefalo e gli emisferi cerebrali.

Nella regione degli emisferi cerebrali a sua volta possiamo riconoscere la corteccia cerebrale dove sono svolte le funzioni superiori. La componente fondamentale della corteccia è la neocortex caratterizzata da sei strati che si differenziano per popolazioni di cellule poste in colonna e diverse per dimensione, forma, afferenze ed efferenze.

- I strato, *strato molecolare*, contiene poche cellule, principalmente assoni, dendriti e sinapsi;
- II e III, neuroni piramidali creano uno scambio tra diverse aree della corteccia;
- IV strato, *strato granulare*, ricevono principalmente afferenze talamiche;
- V strato, *strato piramidale interno*, i neuroni presenti in questo strato danno luogo principalmente alle vie efferenti della corteccia e proiettano ad altre aree corticali;
- VI strato, *strato polimorfico*, è attiguo alla sostanza bianca. È attraversato da assoni diretti verso la corteccia o che escono.

La codifica delle informazioni di senso, dei segnali motori e dell'esecuzione dei movimenti occupano solamente una piccola parte della neocortex, circa il 75% rappresenta le aree corticali di associazione. Le informazioni che raggiungono le aree di associazione provengono da altre aree della corteccia cerebrale e da tre diversi nuclei talamici: pulvinar, nuclei laterali posteriori e nuclei mediali dorsali.

Le informazioni vengono raccolte dai nostri organi di senso e arrivano alla neocortex giungendo sotto forma di segnali nervosi. Non tutti gli stimoli vengono registrati perché il nostro corpo non è in grado di percepire tutte le intensità ma vi è la cosiddetta "soglia assoluta", cioè il valore minimo necessario perché venga colto nel 50% dei casi.

Tutti i segnali nervosi che raggiungono le aree di associazione vengono trasformate, elaborate, immagazzinate, recuperate e usate.

Le funzioni cognitive coprono diversi domini:

1) **Attenzione.** È definita come quel processo che permette di selezionare uno stimolo tra molti che in un determinato istante arrivano ai nostri sensi, consentendo solamente ad alcune informazioni di raggiungere gli stadi successivi di elaborazione. Parliamo di attenzione focalizzata quando è necessario riconoscere un oggetto secondo caratteristiche specifiche tra una quantità di stimoli simili, dall'altra quando le specificità di un oggetto emergono spontaneamente parliamo di pop-out.

I processi attentivi si possono distinguere in automatici che quindi non richiedono impiego di risorse e controllati, in questo caso i tempi di esecuzione sono rallentati per il processo di elaborazione e la serialità delle "azioni".

Un aspetto interessante e fondamentale rispetto all'attenzione selettiva è data dalla cecità al cambiamento (*change blindness*) per la quale vi è l'impossibilità da parte del soggetto di cogliere macroscopici cambiamenti in una scena nel caso in cui vi siano altri elementi di disturbo; è altrettanto interessante come una volta indirizzata l'attenzione sulle singole parti i cambiamenti vengano colti facilmente. Un effetto dato dall'età che si può evidenziare è rispetto a compiti complessi o nel caso di più azioni simultanee che non riescono ad essere svolte.

2) **Velocità di processamento.** Rappresenta la rapidità con cui si è in grado di svolgere un compito cognitivo o di mettere in atto una risposta motoria. Il progredire dell'età influenza negativamente questa capacità andando ad influenzare negativamente anche altri domini cognitivi.

3) **Apprendimento.** Rappresenta tutte quelle strategie e cambiamenti che sono messi in atto per meglio adattarsi all'ambiente esterno e che sono ripetuti nel tempo. Possiamo distinguere due forme: apprendimento esplicito e apprendimento implicito. La prima prevede un processo attivo e consapevole, la seconda invece passivo dove l'acquisizione è frutto della semplice esposizione allo stimolo. L'organizzazione delle informazioni e conoscenze apprese è favorito dalla metacognizione, processi di ordine superiore che mettono in relazione e regolano gli altri processi cognitivi coinvolti nell'apprendimento.

- 4) Memoria. È definita come la capacità di mantenere le informazioni acquisite dal sistema per più o meno tempo in modo da averle a disposizione per lo svolgimento di compiti. Possiamo distinguere due tipi di memoria, a breve termine e a lungo termine.
- 5) Linguaggio. Interviene in molte attività mentali e cognitive come pensiero, soluzione di problemi, giudizi.
- 6) Abilità visuo-spaziali. La capacità di comprendere l'ambiente circostante e gli oggetti, di assemblare parti di un oggetto comune insieme e riconoscere gli oggetti come tali posti nello spazio.
- 7) Funzioni esecutive. Rappresentano tutte quelle abilità che ci permettono di trovare una soluzione ai problemi che ci troviamo ad affrontare, tramite le strategie più efficaci, prove ed errori. Ad esempio le costruzioni astratte.

I processi di invecchiamento colpiscono l'essere umano in diversi modi, il corpo cambia, la postura cambia, la pelle cambia, le articolazioni si deteriorano. In tutti questi cambiamenti il cervello non è esentato, in particolare il sistema nervoso subisce delle alterazioni che possono influenzare negativamente il prosieguo della vita.

Questi cambiamenti colpiscono indistintamente tutta la popolazione anziana, possiamo notare alcune differenze nella velocità di degenerazione che varia sia a seconda delle caratteristiche genetiche che dello stile di vita.

In particolare, il declino delle facoltà mentali è legato ad un'alta variabilità che differisce nel livello e nella gravità.

Nonostante si manifesti un rallentamento mentale in tutte le persone questo può essere più o meno importante.

Da un'analisi longitudinale dei dati a disposizione risulta evidente come certe facoltà si riducano significativamente con il progredire dell'età mentre altre vengano risparmiate in questo processo. Non di meno il cervello di un soggetto anziano che non presenta particolari deficit cognitivi paragonato al cervello di un ventenne risulterà comunque ridotto nel volume. La perdita di peso del cervello si aggira intorno allo 0,2% annuo e raggiunge lo 0,5% dopo i 70 anni. La perdita di neuroni che si registra con l'avanzare dell'età, (ad esempio circa il 25% dei motoneuroni che innervano i muscoli muoiono

anche nei soggetti sani che infatti vanno incontro a sarcopenia), non colpisce in modo così importante il cervello, tale da giustificare una retrazione della massa cerebrale quindi i fattori che intervengono devono essere altri.

Dall'esame obiettivo si evidenziano delle alterazioni strutturali sia a carico dei neuroni che della glia. Infatti, la mielina si riduce determinando un cambiamento nella struttura della sostanza bianca. Al contempo le arborizzazioni dei neuroni corticali e degli altri neuroni si riduce determinando una riduzione del neuropilo (regione compresa tra i vari corpi cellulari dei neuroni della sostanza grigia dell'encefalo e del midollo spinale).

A livello dei neurotrasmettitori (dopamina, norepinefrina e acetilcolina) vi è una diminuzione della produzione con conseguente alterazione funzionale delle sinapsi che impiegano questi neurotrasmettitori e diminuzione del numero di sinapsi del neocortex e di molte altre regioni cerebrali.

Il declino cognitivo nella gran parte delle persone non raggiunge un livello patologico tale per cui è compromessa la qualità della vita. Rientrano in questo pool di persone quelle con un'alterazione cognitiva lieve (MCI, Mild Cognitive Impairment). Questa sindrome è caratterizzata da alterazioni della memoria che non inficiano significativamente il corso della vita, infatti la cognizione generale rimane intatta (Kandel et al. 2015).

Tuttavia, è importante riconoscere i processi degenerativi in queste persone perché le ultime ricerche longitudinali evidenziano come circa il 15-20% dei soggetti con MCI vada verso la demenza di Alzheimer in pochi anni.

Le funzioni cognitive come visto finora sono diversificate e intervengono nelle relazioni tra l'essere umano e l'ambiente circostante in molti modi e durante le fasi della vita subiscono dei cambiamenti, in positivo nei primi decenni di vita e in negativo con l'avanzare dell'età. L'invecchiamento porta ad un progressivo deterioramento delle capacità condizionali come forza, capacità aerobica, flessibilità, mobilità che sono di facile rilevamento attraverso analisi strumentali e test empirici. A livello del sistema neurologico avviene un declino altrettanto importante che non sempre è possibile riconoscere come può essere nel caso della demenza di Alzheimer, in cui si realizza un accumulo di proteina β -amiloide.

2.2. Valutazione del declino cognitivo

Esistono dei test che possono essere somministrati e che provano a quantificare il declino cognitivo.

La valutazione delle funzioni cognitive è assai complessa e non porta necessariamente ad un risultato certo, questo perché il cervello è in grado di adattarsi e di sopperire ad un'eventuale alterazione o lesione che incorre in una sede specifica.

I principali test neuropsicologici che abbiamo a disposizione sono il Montreal Cognitive Assessment (MoCA), il Mini-Mental State Examination (MMSE) e l'Addbrooke's Cognitive Examination (ACE).

Il Montreal Cognitive Assessment (MoCA) è stato ideato nel 1996 in Canada, si compone di diverse prove che vanno a valutare le funzioni visuo-spaziali/esecutive, denominazione, attenzione, linguaggio, astrazione, rievocazione differita, orientamento. Il punteggio massimo è di 30 punti. Un risultato inferiore a 15,5 punti indica la presenza di un decadimento cognitivo.

Il Mini-Mental State Examination (MMSE) sviluppato nel 1975 viene solitamente utilizzato per indagare la presenza di un decadimento cognitivo in soggetti con demenza. Questo test è costituito da 30 item che fanno riferimento a sette aree cognitive:

- Orientamento nel tempo e nello spazio;
- Registrazione di parole;
- Attenzione e calcolo;
- Rievocazione;
- Linguaggio;
- Prassia costruttiva

Il punteggio va da un minimo di 0 a un massimo di 30. Il cut-off è posizionato a 25 ed è indice di una grave compromissione delle abilità cognitive.

Questo test risulta molto debole nell'identificare un soggetto con decadimento cognitivo; infatti, soggetti con un'alta scolarizzazione riescono ad ottenere un punteggio elevato.

Addebrooke's Cognitive Examination (ACE), proposto nel 2000 e poi revisionato da cui la sigla ACE-R, è un aggiornamento del MMSE. È una batteria di test sviluppata per distinguere il MCI dai cambiamenti cognitivi legati all'invecchiamento e dai diversi tipi di demenza.

A differenza del MMSE, l'ACE-R esplora più domini cognitivi e offre una descrizione più completa del profilo cognitivo dei pazienti sia per quanto riguarda il punto di vista qualitativo che quantitativo. Il punteggio massimo è di 100 punti mentre il cut-off è stabilito in 66,92 punti. Uno studio del 2015 di Pigliautile e colleghi ha revisionato e stabilito per la popolazione italiana un cut-off di 79/100 per i soggetti di età inferiore ai 75 anni mentre per una popolazione anziana oltre i 75 anni di 60/100 (Pigliautile et al, 2015).

3. INVECCHIAMENTO E FATTORI DI RISCHIO NEL DECLINO COGNITIVO

L'invecchiamento è un processo che va considerato come una continua modificazione e diminuzione funzionale e morfologica del nostro organismo, che procede a diverse velocità nei diversi soggetti a causa di fattori genetici e fattori ambientali. Se da una parte i fattori genetici sono frutto del nostro corredo familiare e quindi sono una sequenza di geni determinati al momento della fecondazione, i fattori ambientali sono in gran parte modificabili attraverso quello che viene anche definito "stile di vita". Il processo di invecchiamento seppur in maniera molto lenta inizia già a partire dalla terza decade, anche per quanto riguarda la perdita neurale, sebbene il declino più evidente si manifesti con la vecchiaia (Cassilhas et al, 2007).

Nel definire il paradigma della vecchiaia sarebbe inoltre molto importante distinguere i danni dovuti alle malattie o allo stile di vita, dai processi propri dell'invecchiamento.

Esistono molte difficoltà nello stabilire quali modificazioni anatomiche e funzionali siano da attribuire all'invecchiamento in sé e quali siano invece la conseguenza degli insulti

patogeni più vari che hanno colpito nel corso della vita i vari organi ed apparati di un soggetto.

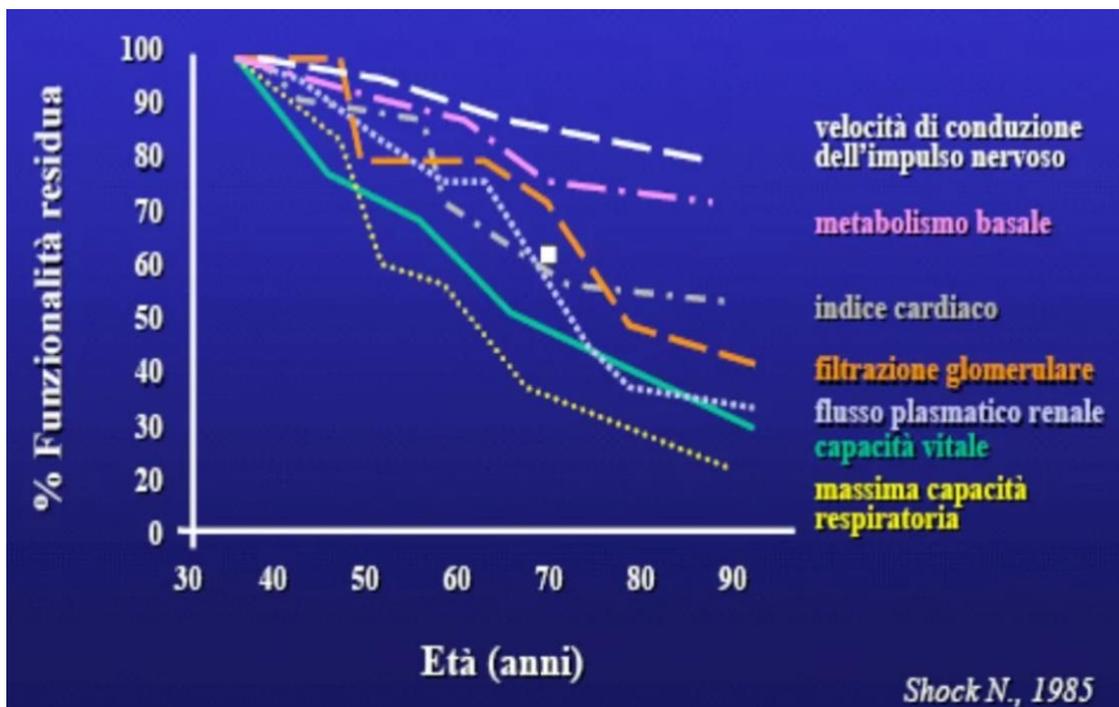
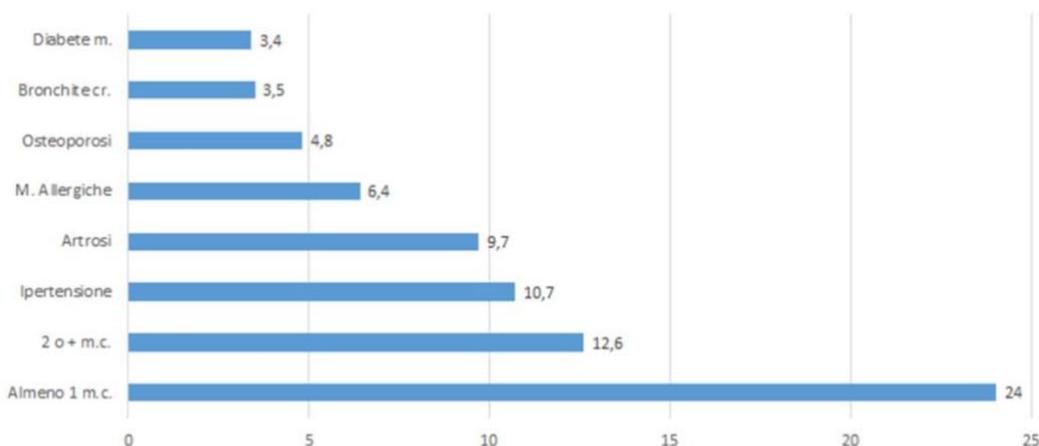


Figura 1. Descrizione del declino funzionale di diversi apparati in funzione dell'età. Shock N, 1985

Il grafico in Figura 1 descrive come le funzioni del nostro organismo si riducano con l'aumentare dell'età, con una pendenza e quindi una velocità diversa a seconda della funzione considerata. È questo calo continuo, che si rende visibile dopo i 30 anni, il fattore che rende il corpo della soggetto anziano qualitativamente e quantitativamente diverso da quello del giovane. La riduzione della riserva di funzionalità con l'età porta dapprima ad un disagio sociale, a cui seguono disagio sanitario, fragilità, malattia e morte. L'aumento della speranza di vita in generale è una diretta conseguenza del miglioramento delle condizioni ambientali, intesi come disponibilità di cibo e assistenza alla cura.

I miglioramenti sia nel campo della diagnosi che della prognosi di molte malattie hanno portato un aumento progressivo del numero di anni di vita ma al contempo nel numero di persone affette da diverse malattie croniche, per le quali un tempo morivano.

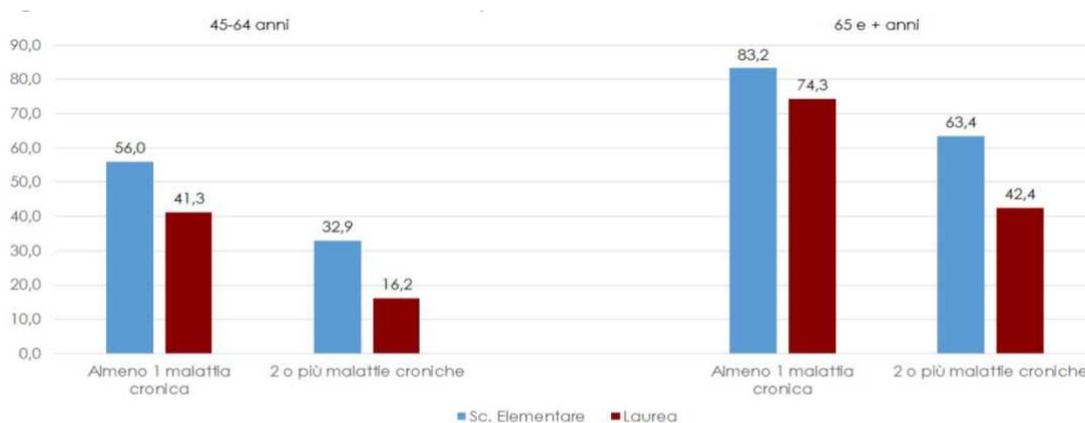
Se prendiamo in esame i dati Istat del 2018, in riferimento all'anno 2017 gli italiani affetti da almeno una patologia cronica erano 24 milioni.



Fonte: elaborazione su dati Istat "Indagine Aspetti della vita quotidiana. Anno 2017" contenuti nel Rapporto Osservasalute 2018.

Figura 2. Distribuzione delle principali patologie croniche nella popolazione italiana (Fonti Istat 2018)

Se andiamo poi a guardare la distribuzione per fascia d'età e scolarizzazione i dati ci mostrano un aumento repentino della prevalenza di malattie croniche con l'aumentare dell'età, il 74,3% delle persone di età >65 anni con un grado di istruzione alla laurea è affetto da almeno 1 malattia cronica, se l'istruzione si ferma alla scuola elementare la percentuale sale al 83,2% e la percentuale di persone che dichiarano di soffrire di 2 o più malattie croniche sono rispettivamente il 42,4% e il 63,4%.



Fonte: elaborazione su dati Istat "Indagine Aspetti della vita quotidiana. Anno 2017" contenuti nel Rapporto Osservasalute 2018.

Figura 3. Prevalenza delle patologie croniche per fascia d'età (Fonte Istat 2018).

L'anziano pertanto soffre di più malattie contemporaneamente che lo pongono a rischio nella perdita di autonomia, quindi in un costo per la famiglia e indirettamente per la società.

Le modificazioni fisiologiche indotte dall'invecchiamento facilmente osservabili riguardano:

- Dimensione e composizione corporea: (statura e peso; percentuale di massa grassa e massa magra; massa e qualità dell'osso);
- Funzione cardiovascolare;
- Funzione respiratoria;
- Funzione cerebrale.

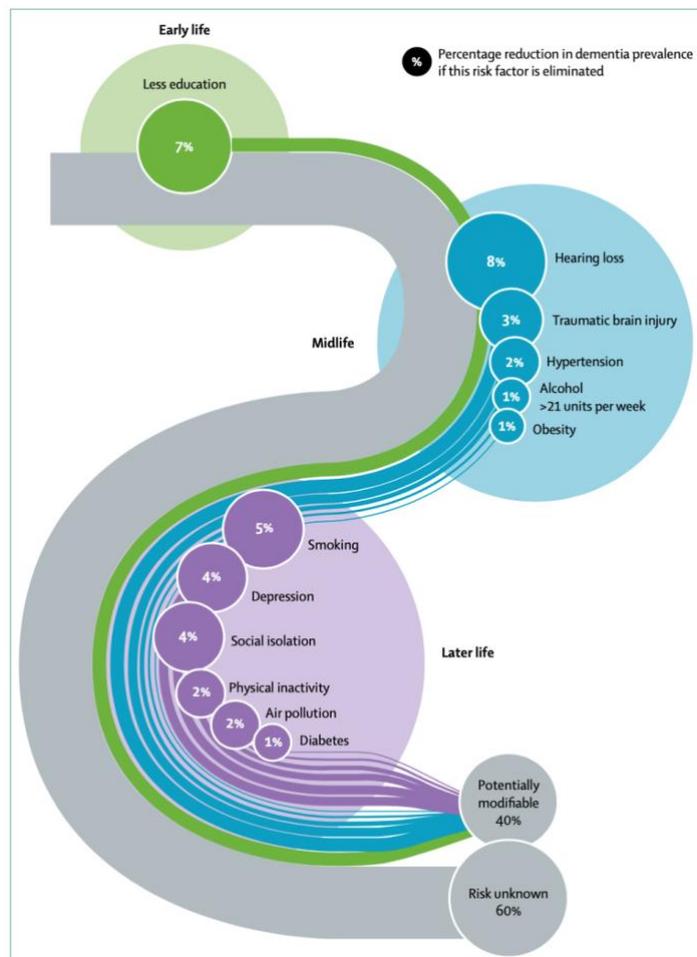
Oltre a queste modificazioni con l'invecchiamento, diverse capacità cognitive rallentano e diventano meno efficaci, ad esempio la memoria, l'attenzione o la capacità di concentrazione.

Il declino cognitivo è un processo degenerativo eterogeneo che dipende da diversi fattori e che non sempre si esplica in una demenza ma può risultare semplicemente in una bassa qualità della vita.

In assenza di una vera e propria cura a disposizione, stando alla letteratura attualmente disponibile, diventa fondamentale cercare di ridurre i fattori di rischio (Baumgart et al, 2015).

Una commissione del *Lancet* del 2017 ha evidenziato nove principali fattori di rischio potenzialmente modificabili quali: scarsa scolarizzazione, ipertensione, udito alterato, essere fumatore, obesità, depressione, sedentarietà, diabete e scarsa interazione sociale.

A distanza di tre anni la stessa commissione ha proposto di aggiungere a questi fattori anche l'eccessivo consumo di alcool, i



traumi cranici e l'inquinamento dell'aria.

La modifica di questi fattori di rischio potrebbe prevenire o *Figura 4. Influenza dei fattori di rischio in funzione dell'età. Livingston, 2020*

ridurre la comparsa di demenza del 40% (Livingston et al, 2020).

Stando ai dati raccolti più recenti sembra che l'incidenza nei paesi più sviluppati sia inferiore per via di una maggiore scolarizzazione, lo status socioeconomico medio più alto e soprattutto una maggiore attenzione e consapevolezza alla salute. Di contro in questi paesi stanno aumentando i casi di obesità, diabete e sedentarietà dovuti alla facilità nel reperire cibi processati e alla poca propensione all'esercizio fisico.

Tra i diversi fattori di rischio legati al sistema cardiovascolare abbiamo:

L'ipertensione, patologia per la quale un soggetto presenta una pressione sistolica >120 mmHg, è da intendersi come fattore di rischio diretto in quanto provoca nel tempo un danno dei vasi endoteliali aumentando la probabilità di eventi come infarti cerebrali e ictus. Nel Framingham Offspring, uno studio del 2017 ha registrato come una pressione sistolica >140 mmHg era associata in un aumentato rischio di sviluppare demenza del 60%.

L'aterosclerosi, ossia la parziale o totale occlusione del lume di un'arteria, la cui patogenesi è strettamente legata allo stato di salute di un soggetto in quanto generalmente è frutto di una quantità eccessiva di lipidi nel sangue. L'aterosclerosi può provocare una ipo-perfusione cerebrale o nei casi più sfortunati ischemia cerebrale, quindi la perdita di funzionalità di parti del cervello e conseguente deficit cognitivo.

L'obesità e quindi l'eccesso di tessuto adiposo sono un importante fattore di rischio, infatti, l'accumulo di tessuto adiposo bianco (WAT) comporta l'aumento del livello di adipochine in circolo. Questo porta ad una disregolazione dei sistemi omeostatici con l'aumento di citochine pro-infiammatorie come (IL)- 1β , IL-6, TNF α e leptina e di contro la diminuzione di quelle antinfiammatorie come l'adiponectina creano uno stato cronico di bassa infiammazione. Questa condizione aumenta il rischio per altre comorbidità come insulino resistenza e diabete di tipo 2, ipertensione, aterosclerosi e altri rischi cardiovascolari, e anche disturbi neurologici come depressione ed Alzheimer (Forny-Germano et al, 2019).

Per quanto riguarda il fattore obesità è interessante notare come vi sia un effetto avverso in proporzioni maggiori in relazione al sesso nel caso di soggetti maschi rispetto alle donne (Forny-Germano et al, 2019).

Il diabete di tipo 2 è un altro fattore di rischio importante in quanto provoca una riduzione nell'efficacia dell'insulina e dall'altra una riduzione dei livelli circolanti di adiponectina, questi sono associati con un possibile danno cognitivo. Infatti, l'insulina è necessaria per l'apprendimento, la memoria e la plasticità sinaptica in particolare nei soggetti anziani che sono più vulnerabili a bassi livelli di glucosio a livello cerebrale (Rizzo et al, 2020).

Un'altra patologia che viene associata al declino cognitivo è la sarcopenia, ovvero la diminuzione di massa muscolare e funzionalità. Quest'ultima in realtà stando ad una review del 2019 non sembra avere una relazione diretta con il declino cognitivo ma piuttosto essere una conseguenza parallela della diminuzione di attività fisica, la quale ha un effetto diretto sull'espressione di BDNF e IGF-1, come vedremo meglio in un capitolo successivo (Cabett Cipolli et al, 2019).

Una ricerca più recente del 2021 (Scisciola et al,2021) riporta uno studio cross-sectional fatto su 3025 donne nel quale hanno misurato la forza attraverso l'handgrip test e visto che a livelli più bassi di forza corrispondeva una funzione cognitiva alterata anche se l'utilizzo della massa muscolare come segno predittore del declino cognitivo necessita di ulteriori conferme.

Ed infine il Covid-19, stando alla poca letteratura a disposizione, sembra svolgere un ruolo nel declino cognitivo poiché va ad innescare un meccanismo di ipossia; infatti, regioni come l'ippocampo sono suscettibili a questa condizione ed a tal proposito è stato riscontrato un effetto protettivo dall'utilizzo dell'ossigeno terapia. Un altro effetto collaterale dato dal Covid-19 è il danno a livello vascolare, il quale potrebbe portare ad ischemia e quindi ad un danno funzionale, a supporto di questa ipotesi vi è un aumentato rischio di ictus (Liu et al, 2021).

Oltre ai fattori di rischio derivanti da patologie abbiamo quelli legati allo stile di vita, ad esempio l'essere fumatori, una scarsa qualità del sonno, la depressione (che spesso però è anche conseguenza del declino cognitivo), inquinamento dell'aria. È interessante come la questione del sonno segua una curva ad U per la quale un ridotto numero di ore di

sonno, inferiore alle 5 ma anche un eccessivo, superiore alle 10, aumentino il rischio per tutte le cause di demenza (Livingston et al, 2020).

Tuttavia, è possibile attraverso una serie di comportamenti migliorare quella che è la nostra condizione di salute nell'età adulta in un'ottica di "invecchiamento di successo". Tra questi atteggiamenti abbiamo la dieta, la quale è determinante nel prevenire tutta una serie di patologie legate al metabolismo e al sistema cardiovascolare, l'esercizio fisico regolare il quale allo stesso modo riduce l'insorgenza di tutte quelle problematiche legate al sistema circolatorio e metabolico ma anche osteoarticolare. A tal proposito considerando l'invecchiamento un processo di continua modificazione e diminuzione funzionale anche l'esercizio dovrà seguire la stessa logica di adattamento. L'American College of Sport Medicine in tal senso fornisce tutte le linee guida necessarie per la programmazione e gestione dei soggetti a seconda delle diverse patologie croniche (American College of Sport Medicine, 2019).

4. I MECCANISMI BIOCHIMICI, NEURALI NEL DECLINO COGNITIVO NELL'ANZIANO

Per comprendere quali sono i meccanismi che si instaurano a livello del sistema nervoso centrale durante l'invecchiamento è importante sapere come avviene la formazione e maturazione.

La formazione prende origine dall'*ectoderma*, uno dei tre strati germinativi, il quale è il precursore del sistema nervoso centrale e periferico. A partire da questo si forma una struttura tubulare, il *tubo neurale* che si svilupperà a formare l'encefalo e il midollo spinale.

Nelle prime fasi dello sviluppo embrionale vi è una proliferazione elevata delle cellule progenitrici della zona ventricolare. Per la maggior parte queste cellule hanno le stesse proprietà delle cellule staminali, tuttavia, possono intraprendere due modalità differenti di divisione cellulare: una asimmetrica per la quale si produce una cellula figlia differenziata e una che conserva le proprietà di una cellula staminale; l'altra, simmetrica, che invece garantisce due cellule staminali e quindi un ampliamento della popolazione cellulare.

La scelta e quindi l'incidenza di intraprendere una divisione mitotica rispetto all'altra è da attribuire a fattori ambientali relativi alla cellula stessa. Questi possono favorire un esito o permettere la sopravvivenza di una progenie in maniera quindi selettiva.

Le cellule gliali radiali che fino agli ultimi anni si ritenevano esclusivamente responsabili nella migrazione dei neuroni e nello sviluppo degli astrociti invece costituiscono le cellule progenitrici dei neuroni, quindi, possono andare incontro a divisioni cellulari anch'esse sia asimmetriche che autorigenerative.

La scelta da parte delle cellule gliali radiali di intraprendere una via rispetto ad un'altra risiede nel sistema di segnalazione costituito dal ligando Delta, una proteina transmembrana, e il suo recettore Notch. Inizialmente entrambi vengono espressi a livelli simili ma con il tempo l'attività Notch è potenziata o soppressa determinando il proprio destino. Per la generazione dei neuroni corticali è necessario da una parte che le cellule non siano esposte a segnali Notch, e questo è possibile grazie a Numb, una proteina citoplasmatica che antagonizza i segnali Notch; dall'altra proprio l'inibizione di Notch provoca l'espressione di alcuni fattori di trascrizione *bHLH* (*basic helix-loop-helix*) proneurali come Mash1, neurogenina-1 e neurogenina-2 che appunto stimolano la generazione di neuroni corticali (Kandel et al, 2015).

Lo sviluppo della corteccia cerebrale avviene attraverso tre principali stadi: pre-placca, placca corticale e disposizione a strati. I neuroni giunti nella placca corticale si organizzano in strati ben definiti secondo la loro "data di nascita", cioè quando la cellula ha terminato il proprio ciclo di divisione cellulare, e si posizionano a partire dallo strato più interno verso l'esterno.

La migrazione può avvenire secondo tre differenti programmi: *migrazione radiale*, utilizzando i processi privi di ramificazione delle cellule gliali radiali; *tangenziale*, attraverso i fasci di assoni e *libera*.

Raggiunta la posizione finale, lo sviluppo dei neuroni continua con la determinazione del neurotrasmettitore, influenzata in parte dai fattori ambientali che ha incontrato durante la migrazione e in parte dagli organi che vanno ad innervare. Durante lo sviluppo nervoso la produzione di cellule nervose è largamente superiore nel numero rispetto alla quota finale perché non tutti i neuroni sono destinati a sopravvivere, anzi per alcuni vi è una morte cellulare programmata che prende il nome di *apoptosi morfogenetica* (Ichim et al, 2012). Questa colpisce tra il 50 e l'80% dei neuroni sovrapprodotti o che non sono in grado

di innervare correttamente il loro bersaglio. Dall'altra abbiamo l'*apoptosi patologica* che può verificarsi in seguito a traumi, ischemia cerebrale o malattie neurodegenerative.

Questo secondo scenario si verifica soprattutto in età adulta e nell'anziano dove si instaurano tutti quei processi legati all'invecchiamento; se il decadimento in sé è inevitabile non vale lo stesso per il suo decorso ma come vedremo è aperto a modificazioni che possono rallentarlo ma anche accelerarlo. Ora vedremo quali cambiamenti si instaurano nell'anziano.

4.1. Angiogenesi

Tra i diversi aspetti che intervengono nel decadimento cognitivo un fattore importante che può migliorarne il decorso è l'angiogenesi, un meccanismo per il quale abbiamo la formazione di nuovi vasi sanguigni, perché permette di mantenere una buona perfusione e nutrimento dei tessuti cerebrali, avviene sia in risposta a fattori fisiologici che patologici (Lähteenvuo & Rosenzweig, 2012).

È essenziale nel recupero in caso di danni dei tessuti dovuti ad esempio ad ischemia o infarti; in risposta a questo tipo di eventi nell'anziano il processo è alterato e l'attività è rallentata. (Lähteenvuo & Rosenzweig, 2012).

4.2. Neurogenesi

In diverse specie animali a partire da quella murina, ma anche nei primati e nell'uomo è riconosciuto avvenire il fenomeno della neurogenesi ma solamente in alcune aree del cervello. Queste aree sono la subgranulare e lo strato di cellule granulari del giro dentato nell'ippocampo e la zona subventricolare del ventricolo laterale (Lista & Sorrentino, 2010). Come nel caso del giovane anche nell'adulto la neurogenesi è regolata da fattori ambientali e comportamentali (Babcock et al, 2021). Questo fenomeno

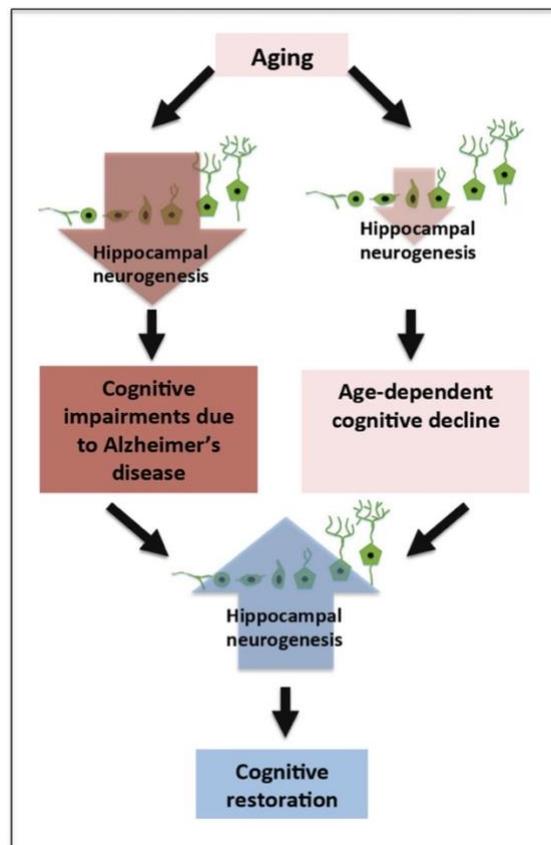


Figura 5 Schema del processo di neurogenesi. Lazarov, 2016

avviene in risposta ad eventi come ischemia o traumi ma anche per il semplice invecchiamento. La differenza principale riscontrata tra il modello murino e quello umano è che con l'invecchiamento nel primo abbiamo un calo importante della neurogenesi mentre nell'uomo la riduzione che si osserva è minore (Babcock et al, 2021). Altro interessante aspetto messo in luce in letteratura è quello che nell'uomo adulto avviene una sostituzione dei neuroni mentre nei topi i nuovi neuroni si aggiungono a quelli preesistenti; soprattutto nella fase adulta la neurogenesi non è in grado di mantenere in parità il ricambio con conseguente decadimento cognitivo (Lazarov & Hollands, 2016). Alla presenza di patologie neurodegenerative come il morbo di Alzheimer il rallentamento nel processo di neurogenesi viene esasperato ed in associazione ad una perdita significativa di neuroni e sinapsi si accentua il declino cognitivo (Babcock et al, 2021).

4.3. Sinaptogenesi

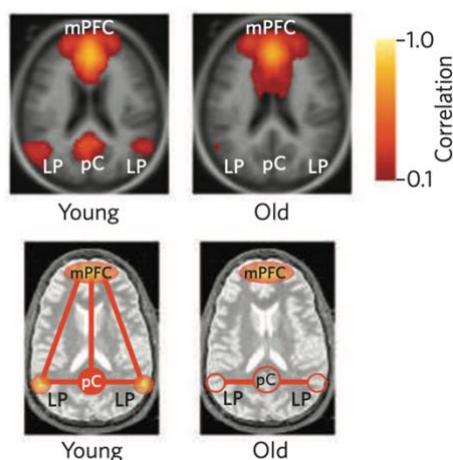


Figura 6 Differenza nell'attivazione cerebrale tra giovane e anziano. Bishop, 2010

Quando parliamo di sinaptogenesi facciamo riferimento ai processi attraverso i quali si vengono a formare nuove sinapsi, questo avviene ampiamente soprattutto nelle prime fasi di vita. Il principale fattore ad influenzare questo meccanismo è il BDNF, presente sia a livello pre-sinaptico che post-sinaptico (Waterhouse & Xu, 2009). Durante l'invecchiamento quello che si verifica a livello neurale è una decrescita nel numero delle sinapsi e del loro reclutamento.

Come possiamo vedere nella Figura 6 nell'anziano c'è una diminuita attività delle diverse aree del cervello, questo porta ad una ridotta performance cognitiva (Bishop et al, 2010).

Nella corteccia prefrontale con l'invecchiamento si verifica una downregulation dell'espressione di alcuni geni coinvolti nell'equilibrio tra segnali eccitatori e inibitori. Solamente a livello dell'ippocampo, in alcune aree specifiche, con la nascita di nuovi neuroni abbiamo la formazione di nuove sinapsi (Bishop et al, 2010).

4.4. Mitocondri e Stress Ossidativo

Il nostro organismo ed in particolare il cervello necessita di una grande quantità di energia, sotto forma di ATP. Abbiamo un consumo medio da parte dei neuroni di 4.7 miliardi di molecole di ATP al secondo e nonostante il cervello costituisca solo il 2% del corpo umano utilizza il 25% dell'energia a disposizione (Kaliszewska et al, 2021). Dunque, l'integrità dei mitocondri è fondamentale per mantenere un'adeguata funzionalità e dare nutrimento ai neuroni. Il cervello e i muscoli in particolare sono molto suscettibili in caso di malfunzionamento dei mitocondri; infatti, una loro riduzione di funzionalità si manifesta in una minore qualità e durata di vita (Bishop et al, 2010).

Ecco che i mitocondri per questa loro funzione di centrale energetica hanno una grande importanza ma come tali un loro malfunzionamento porta ad alterazioni cerebrali e conseguente declino cognitivo, più o meno severo (Kaliszewska et al, 2021).

Tra le molecole di cui abbiamo una sovrapproduzione nel caso di mitocondri danneggiati troviamo i ROS che altro non sono che specie reattive dell'ossigeno. Infatti, i ROS in una condizione fisiologica sono coinvolti in funzioni del sistema immunitario come anche nella plasticità sinaptica, la memoria e l'apprendimento. Il problema incorre quando appunto vi è una sovrapproduzione perché questa può portare ad una disfunzione delle cellule e quindi danneggiare anche i neuroni (Kaliszewska et al, 2021).

Studi portati dal mondo murino evidenziano una relazione tra l'aumento delle mutazioni a livello mitocondriale e una riduzione di efficienza nella catena di trasporto degli elettroni che si manifestano in un accelerato processo di invecchiamento.

4.5. Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)

La sopravvivenza dei neuroni è regolata da una specifica categoria di proteine, le neurotrofine, tra cui abbiamo il *nerve growth factor (NGF)*, il *brain derived neurotrophic factor (BDNF)* e *NT-3 e 4*.

Le neurotrofine sono state descritte per la prima volta come fattori di crescita negli anni '50 dall'italiana Rita Levi-Montalcini. Dalle successive ricerche è stato possibile riconoscere in loro differenti funzioni oltre la sopravvivenza neuronale, quali differenziazione, crescita e collegamento assonale del sistema nervoso periferico.

Attraverso un esperimento nel quale fu asportato un arto notarono la morte di un numero considerevole di neuroni piuttosto che la diminuzione nella loro produzione, questo perché veniva a mancare il segnale per la sopravvivenza degli stessi neuroni; uno dei meccanismi alla base di questo fenomeno venne ricondotto proprio ai fattori neurotrofici (Kandel et al, 2015).

Le neurotrofine possono essere secrete da diverse cellule, inclusi i neuroni ed attivare azioni paracrine e autocrine.

A livello del sistema nervoso centrale ed in particolare a livello del cervello si identifica la presenza di una neurotrofina specifica, il BDNF. Esso è fondamentale per l'apprendimento e la memoria, infatti regola Long Term Depression (LTD) e Long Term Potentiation (LTP), la plasticità sinaptica, la germinazione assonale, la proliferazione delle ramificazioni dendritiche e la differenziazione neuronale (Budni et al, 2015).

La proteina BDNF è sintetizzata nel reticolo endoplasmatico in forma di precursore come pre-pro BDNF da furina e proconvertasi. A seguito della traslocazione nell'apparato di Golgi viene scissa e abbiamo la formazione del pro-BDNF. Questa isoforma è rilasciata dai neuroni ed ulteriormente scissa arrivando ad avere la forma matura m-BDNF attraverso il sistema tPA/plasmina. La secrezione delle forme pro-BDNF e m-BDNF nello spazio extracellulare permette l'attivazione delle loro funzioni (Marosi & Mattson, 2014; Kowianski et al, 2018).

La secrezione dalle sinapsi eccitatorie di glutammato si lega alle membrane sinaptiche influenzando i canali Ca^{2+} e Na^{2+} . Ca^{2+} attiva CaMK, PKC e MAPKs che a loro volta attivano il fattore di trascrizione AMP_c CREB che induce la trascrizione da parte del gene *Bdnf*.

La proteina BDNF per esplicitare le sue funzioni ha necessità di legarsi ad un recettore: questo recettore è una tirosin-chinasi (Trk), nel caso specifico del BDNF la TrkB.

TrkB è la tirosin-chinasi più ampiamente espressa nel sistema nervoso centrale e la sua soppressione nel sistema nervoso adulto induce una retrazione dendritica e neurodegenerazione dei neuroni corticali (Gonzalez et al, 2016). Il TrkB all'attivazione si lega alla fosfolipasi C gamma (PLC- γ), fosfatidilinositolo-3 chinasi (PI3-K) e al MAPK che portano all'attivazione di fattori di trascrizione responsabili della sopravvivenza e plasticità dei neuroni.

La letteratura evidenzia una maggior presenza di pro-BDNF durante le prime fasi di vita suggerendo un ruolo più specifico nello sviluppo neuronale, dall'altro lato una

concentrazione maggiore di m-BDNF nell'adulto attribuendogli una funzione neuroprotettiva e di plasticità sinaptica.

Il BDNF presenta anche un altro recettore a cui si può legare, il recettore neurotrofico p75. Quest'ultimo fa parte della famiglia del fattore di necrosi tumorale (TNF), è in grado di legarsi non solo con il BDNF ma con tutte le neurotrofine, con una bassa affinità. È in grado di formare differenti complessi di segnalazione a seconda dell'interazione con i diversi co-recettori il che si esplica con la possibilità da parte dello stesso p75 di poter mediare la sopravvivenza o la morte cellulare.

Per indurre il processo di apoptosi la neurotrofina ha bisogno di legarsi alla sortilina, un adattatore al recettore, che in modo specifico riconosce il pro-dominio del BDNF.

Durante l'invecchiamento fattori biologici, ambientali e stile di vita influenzano il fenomeno dell'apoptosi, questo processo determina cambiamenti a livello degli organi e tessuti. Il sistema nervoso e le cellule che ne fanno parte, quindi, vanno incontro allo stesso modo ad un declino. Uno dei fenomeni che si osserva è l'alterazione dei meccanismi epigenetici che regolano l'espressione genica; infatti, c'è una downregulation di diversi geni presenti nell'ippocampo e nella corteccia prefrontale responsabili della plasticità neurale (Harman & Martin, 2018).

Uno studio di Buchman e colleghi del 2016 ha preso in esame i dati di 535 persone anziane mettendo in relazione il livello di espressione di BDNF con la percentuale di declino cognitivo. Ai soggetti coinvolti venivano somministrati annualmente dei test cognitivi per verificare il proprio livello. I risultati raccolti per una media di 6 anni per ogni soggetto hanno messo in luce come i soggetti con livelli del BDNF maggiore avevano un tasso di declino cognitivo più basso in diversi ambiti (globale, memoria, abilità visuo-spaziali, ...), questo effetto protettivo è risultato più evidente in particolare

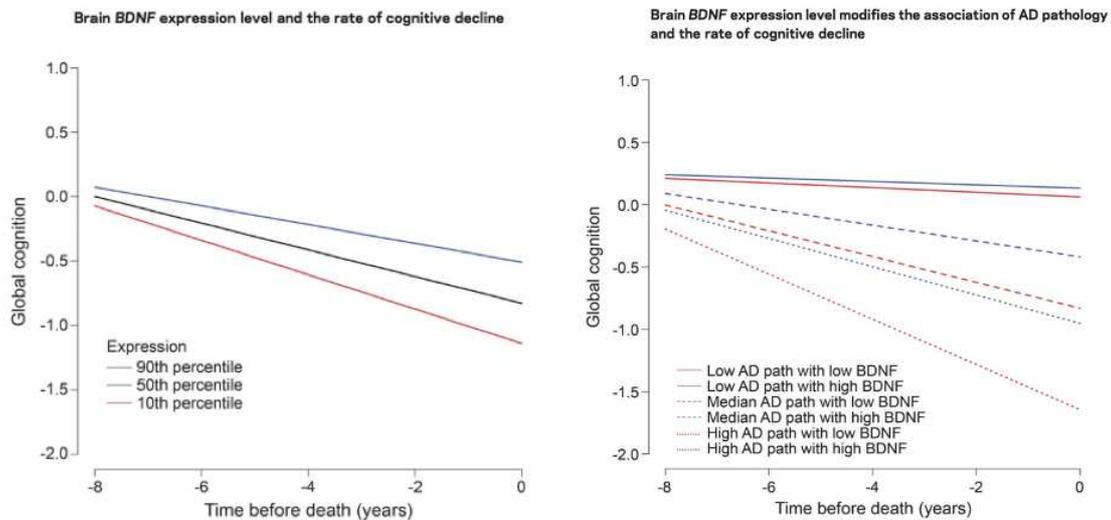


Figura 7 Influenza del BDNF nel declino cognitivo. Buchman, 2016

nei soggetti con una patologia neurodegenerativa conclamata (AD) probabilmente perché il declino cognitivo è più importante in questi soggetti (Buchman et al, 2016).

4.6. IGF-1

L'IGF-1 è un ormone di natura proteica che può essere prodotto in quasi tutte le cellule e avere funzioni paracrine o autocrine ma per il 75% avviene a livello del fegato (Frater et al, 2018). Riveste un ruolo consolidato per quanto riguarda quello che è lo sviluppo, la differenziazione e la proliferazione delle cellule neurali in età giovanile, media i cambiamenti nelle sinapsi nei neurotrasmettitori e in generale nel sistema nervoso centrale.

A livello cerebrale è secreto dalle cellule del sistema nervoso centrale come la corteccia cerebrale, l'ippocampo e il cervelletto; in queste aree il suo picco è raggiunto nelle fase perinatale e poi nel corso della vita decresce progressivamente (Dyer et al 2016). Proprio nella fase di sviluppo una sua sovra espressione comporta un aumento nel numero complessivo di neuroni nella corteccia cerebrale che, come detto precedentemente, è fondamentale perché non tutti i neuroni raggiungeranno lo stadio di maturazione finale. Durante l'invecchiamento abbiamo una riduzione dell'IGF-1 circolante ed una riduzione della densità del recettore dell'IGF-1 con una situazione di stabilità raggiunta intorno alla sesta decade (Frater et al, 2018). Nel periodo di vita del mantenimento assume un ruolo protettivo favorendo la sopravvivenza neuronale inibendo l'apoptosi (Bishop et al, 2010).

Muller e colleghi in seguito a dei lavori svolti sui topi hanno ipotizzato che potesse esservi una correlazione tra la diminuzione di IGF-1 e il declino cognitivo (Muller et al, 2012).

Un altro punto di vista interessante emerge dallo studio sull'uomo di Tumati e colleghi per i quali sia a concentrazioni basse di IGF-1 sia a concentrazioni alte essi presentavano una funzione cognitiva ridotta andando a prospettare un modello ad U dove un livello ottimale di IGF-1 è raggiunto nel mezzo (Tumati et al, 2016).

Infine, un paradosso emerge dalle osservazioni per le quali una riduzione nella segnalazione di IGF-1 e nel rapporto GH/IGF-1 risulta avere un effetto protettivo contro il cancro migliorando la spettanza di vita ma dall'altra portando ad una riduzione delle funzioni cognitive (Frater et al, 2018).

Nell'anziano non sono presenti dei biomarker chiari e definiti che permettono di individuare un decadimento intellettuale importante, tuttavia una carenza nell'IGF-1 è clinicamente associata con un'alterazione delle funzioni cognitive.

4.7. Neurotrasmettitori

L'invecchiamento oltre a portare ad atrofia cerebrale a livello macroscopico è causa come già detto di una riduzione nel numero di neuroni ma anche di neurotrasmettitori che passano i segnali elettrici. Questo si traduce in una ridotta coordinazione tra le diverse aree ed una ridotta performance cognitiva; per sopperire a questa mancanza nell'anziano vengono attivate diverse aree del cervello come si vede nella Figura 8 (Bishop et al, 2010).

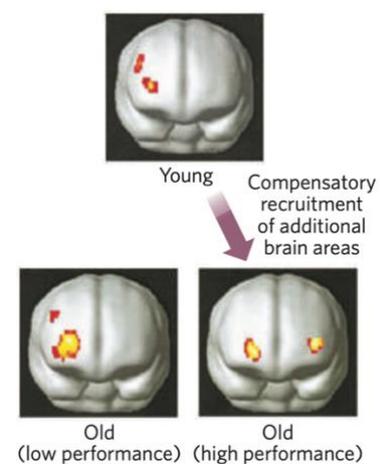


Figura 8 Attivazione del cervello durante un compito. Bishop, 2010

5. ESERCIZIO FISICO IN ETÀ GIOVANILE, UN INVESTIMENTO A LUNGO TERMINE

La letteratura scientifica negli ultimi decenni ha consolidato quella che è l'importanza di svolgere attività fisica già nei primi anni di vita; questo perché favorisce lo sviluppo delle capacità coordinative e motorie e permette di mantenere uno stile di vita sano. Infatti, con

l'urbanizzazione e la diffusione delle nuove tecnologie si è osservato un aumento della sedentarietà tanto che quelle che erano patologie "adulte" si manifestano già nell'adolescenza; abbiamo il 17% dei bambini tra i 2 e 19 anni etichettati come obesi; ed insieme alla sedentarietà aumentano il rischio di tutte quelle patologie strettamente collegate come diabete, sindrome metabolica, ... (Chaddock et al, 2011).

Questa situazione ambientale è stata favorita anche dal pensiero comune che l'attività fisica e lo sport avessero un valore educativo ridotto rispetto alle altre materie scolastiche più formali portando ad una riduzione del 25% delle ore di attività strutturate e addirittura del 50% di quelle libere (Chaddock et al, 2011).

L' 81% degli adolescenti tra gli 11 e 17 anni non completa la quantità di attività fisica raccomandata (Herting & Chu, 2017).

Oltre ad un aspetto strettamente motorio e di salute fisica, l'attività fisica ha ottenuto a livello scientifico un riconoscimento di grande importanza per quello che riguarda lo sviluppo del sistema nervoso. A causa del momento di grande plasticità del cervello nella fase giovanile i bambini e adolescenti potrebbero favorirne enormemente per sviluppare nuove skill, lo sviluppo dei circuiti neurali e la mielinizzazione; al contrario di quanto si pensava un tempo "i geni non determinano i tratti complessivi da soli. Piuttosto, i geni e l'ambiente interagiscono tra loro in un processo dinamico" (Myer et al, 2015). Ecco perché è fondamentale aumentare il numero di stimoli ed esperienze durante l'infanzia in modo che si formino il maggior numero di sinapsi perché come abbiamo detto in precedenza nella fase di sviluppo il nostro organismo ha una sovrapproduzione di neuroni e non tutti sopravviveranno.

Oltre all'aspetto puramente motorio l'attività fisica agisce migliorando diversi aspetti delle funzioni cognitive.

Uno stile di vita sedentario durante l'infanzia non solo influenza la salute fisica ma anche quella cognitiva e cerebrale, e bassi livelli di fitness sono associati ad un calo dei risultati scolastici, delle abilità cognitive e delle funzioni cerebrali (Chaddock et al, 2011).

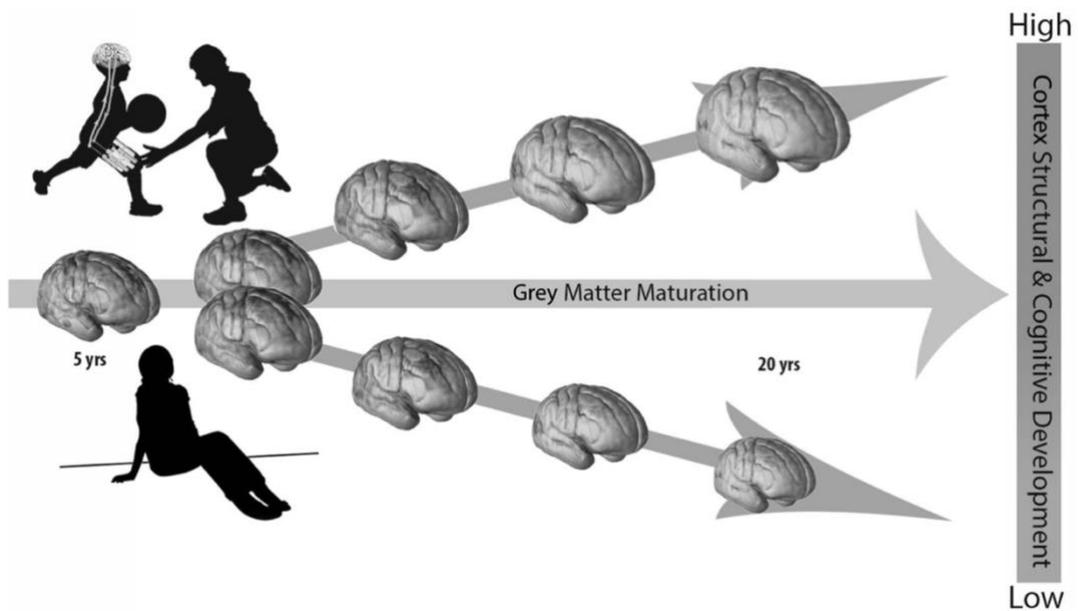


Figura 9 Differenza nello sviluppo in età giovanile. Myer, 2015

Infatti, l'attenzione migliora a partire da soli 12 minuti di attività fisica svolta, altri studi (Scudder et al, 2014; Scudder et al, 2014) confermano cambiamenti a livello della corteccia prefrontale anteriore destra, la quale è responsabile del controllo cognitivo; oltretutto è dimostrato come vi sia una relazione inversa tra il tempo trascorso davanti al computer e le funzioni esecutive (Verburgh et al, 2016). La capacità di ragionamento e di creatività migliorano attraverso la pratica di attività fisica, a tal proposito è interessante notare come gli effetti maggiori si evidenziano attraverso la pratica di attività motorie non strutturate, il cosiddetto "gioco libero", confermate dal fatto che queste capacità sono inferiori nei ragazzi sedentari.

A livello di capacità di apprendimento e memoria diversi studi hanno rilevato come i giovani più allenati presentino volumi maggiori sia per quanto riguarda i gangli della base, in particolare nella regione dello striato, importante nel controllo cognitivo, supportati da ricerche sugli animali, sia a livello dell'ippocampo, con un volume maggiore in entrambi gli emisferi e prestazioni di memoria migliori (Chaddock-Heyman et al, 2014).

La plasticità del cervello in questo periodo essendo molto elevata da una parte può favorire l'adattamento a nuove situazioni, dall'altro può essere alla base della sensibilità a tutti i tipi di stress e sostanze tossiche presenti nell'ambiente. Infatti, la letteratura ci dice che il funzionamento cognitivo efficiente non è solo frutto di un quoziente intellettivo elevato (QI), ma anche di un adeguato livello di sviluppo delle funzioni

esecutive (come la motivazione, la capacità di fissare degli obiettivi e l'autocontrollo) che viene favorita dallo sport (Bizdan-Bluma & Lipowska, 2018).

Se prendiamo ad esempio un altro aspetto dello sviluppo cognitivo come l'apprendimento di una seconda lingua notiamo come il cervello sia influenzato dalle esperienze in giovane età e come il cervello si riorganizzi in modo differente rispetto a quello di un adulto. Il processamento di una lingua richiede una grande coordinazione e interazione tra diverse aree del cervello e la sua acquisizione se avviene nei primi periodi di vita risulta in un diverso circuito neurale che coinvolge il giro frontale inferiore (Berken et al, 2016). La letteratura scientifica ci dice che a livello cerebrale abbiamo la formazione e l'attivazione di diverse aree del cervello, questo per quanto riguarda l'influenza che ha la pratica di attività fisica ha un diverso impatto e una difficoltà maggiore nel localizzarlo ma può essere un punto di vista interessante per valutare ancor più attentamente l'effetto che ha nello sviluppo se praticata fin dall'infanzia.

Ecco che allora non è improbabile pensare che la pratica di attività fisica fin dalla giovane età non possa avere questo tipo di impatto plastico tale da creare dei circuiti neurali differenti.

Se nella fase giovanile si osserva un rapido sviluppo cognitivo con l'età adulta si raggiunge una certa stabilità ed un picco delle performance cognitive oltre il quale non si può andare come avviene per la densità ossea ove il picco viene raggiunto intorno ai 30 anni.

Con l'invecchiamento per quanto sia stato condotto uno stile di vita sano e non siano presenti patologie si osserva in ogni caso una degenerazione delle funzioni cognitive (Paillard, 2015) ma si osserva anche un cambiamento nel paradigma di adattamento perché il cervello che nell'età adulta aveva raggiunto una stabilità prova a rimettere in atto alcuni dei processi come l'angiogenesi o la neurogenesi per cercare di rallentare il processo neurodegenerativo (Voss et al, 2011).

La letteratura ci dice che uno dei fattori protettivi in generale nelle malattie neurodegenerative è la scolarizzazione, avere un grado più elevato di istruzione permette di limitare gli effetti negativi o quanto meno di percepire in maniera ridotta tale problematica. Ecco che quindi favorire la pratica costante fin dalla giovane età di attività fisica permette di raggiungere un livello di formazione maggiore e quindi diventa

fondamentale cambiare il tipo di approccio e visione in primis delle ore di educazione fisica non più come passatempo ma come un mezzo di prevenzione, oltre che di tutte le malattie cardiovascolari anche di quelle del sistema nervoso. Questo perché si è visto che ragazzi e adolescenti attivi in età adulta avranno più facilmente uno stile di vita sano con tutte le conseguenze appena citate (Herting & Chu, 2017).

La letteratura non presenta studi diretti sull'essere umano che mettono in relazione la quantità di attività fisica svolta in età giovanile e le funzioni cognitive in età adulta, questo perché molto spesso ai soggetti presi in esame veniva chiesto un report retrospettivo e pensare di seguire dei giovani fin dall'infanzia richiederebbe un follow-up troppo lungo. Ecco che i risultati dal mondo murino diventano utili ed interessanti perché ci mostrano che l'attività fisica, in particolare aerobica, garantisce un ottimale sviluppo cognitivo garantendo poi in età adulta una riserva neurale che può essere utilizzata (Dik et al, 2002). In ultima istanza l'attività fisica è associata in modo inverso al declino cognitivo perché garantisce "un punto di partenza più alto", ecco perché la sua importanza diventa rilevante in tutte le fasi della vita (Dik et al, 2002).

6. EFFETTI DELL'ESERCIZIO FISICO NELLA PREVENZIONE DEL DECLINO COGNITIVO

L'American College of Sports Medicine (ACSM) promuove e integra la ricerca scientifica, l'istruzione e le applicazioni pratiche della medicina dello sport e della scienza dell'esercizio fisico per mantenere e migliorare le prestazioni fisiche, la forma fisica, la salute e la qualità della vita. Infatti, l'esercizio fisico e l'attività fisica in generale sono riconosciute dalla comunità scientifica per la loro importanza sia in ambito di prevenzione che di miglioramento e rallentamento nelle patologie croniche, oltre a migliorare lo stato di benessere generale. Se pensiamo per esempio ad una persona con problematiche di sovrappeso/obesità oppure con valori di pressione sanguigna fuori norma, tra le diverse indicazioni nelle linee guida date dalla comunità scientifica troviamo anche la pratica di esercizio fisico regolare. Ecco che quindi nel considerare il declino cognitivo come una degenerazione del sistema nervoso dato dall'avanzare dell'età e che può essere accelerato dall'insorgenza di traumi o patologie, è ragionevole considerare che l'esercizio fisico possa ricoprire un ruolo più o meno importante nel suo rallentamento. Come per altre patologie, croniche e non, sono diversi i fattori che intervengono nel processo di

invecchiamento e quindi sono molteplici anche gli aspetti sui quali è possibile pensare di poter intervenire per quello che è considerato un invecchiamento di successo.

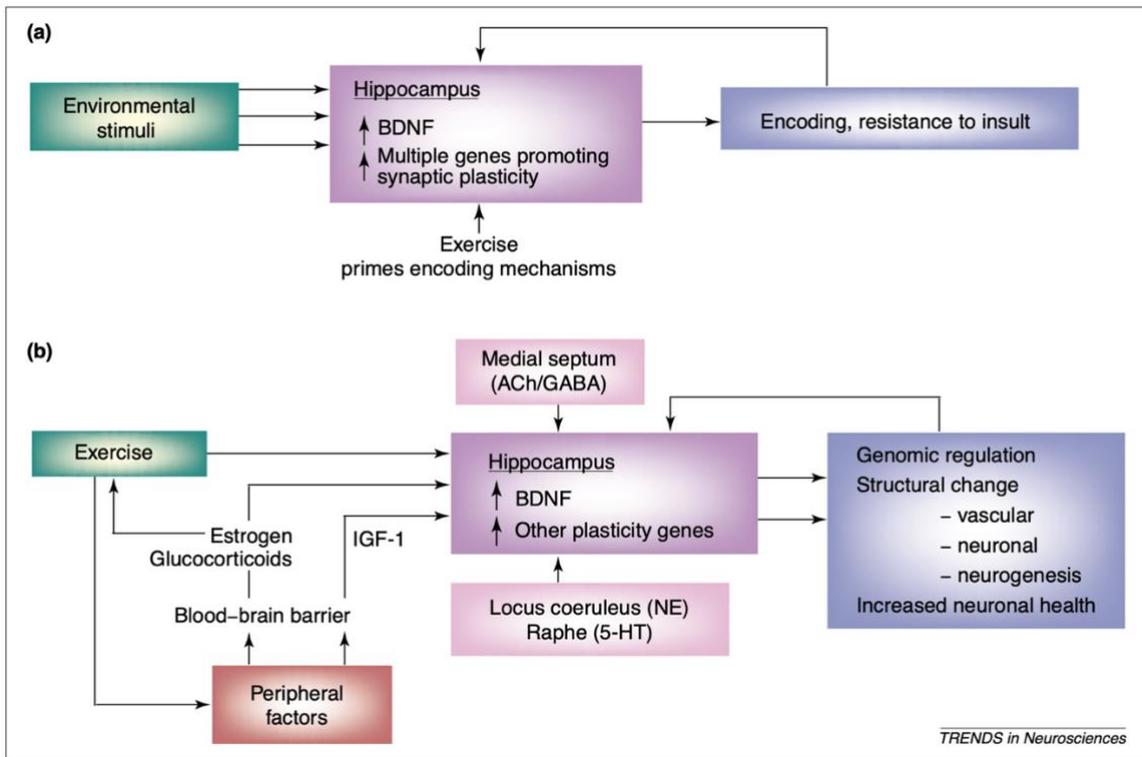


Figura 10, Processi stimolati dall'esercizio fisico e dall'ambiente nel sistema nervoso. Cotman, 2002

Come possiamo vedere alla figura 10 l'esercizio fisico è tra i possibili meccanismi che interagiscono con il sistema nervoso da una parte attraverso diverse molecole che agiscono direttamente, dall'altra agendo sulle strutture che sono coinvolte nel sistema nervoso come vedremo nel dettaglio.

6.1. Angiogenesi

In riferimento al sistema circolatorio, a livello cerebrale l'esercizio fisico può portare dei benefici aumentando la densità dei capillari, con la comparsa di nuovi vasi a partire da quelli preesistenti (Morland et al, 2017), questo da una parte potrebbe avere un impatto positivo nel mantenere il livello delle performance cognitive, dall'altra avere un effetto protettivo da eventuali eventi come ischemia o infarti.

La molecola maggiormente nota nell'intervenire in questo meccanismo è il *vascular endothelial growth factor* (VEGF); la sua produzione potrebbe essere stimolata da una situazione di ipossia cellulare, come può avvenire durante l'esercizio fisico anche se questi non aumenta il fattore ipossia-inducibile 1 α (HIF-1 α) e quindi l'ipotesi

sembrerebbe non essere confermata (Morland et al, 2017; Lista & Sorrentino, 2010). Oltre al VEGF si possono attivare le cellule endoteliali progenitrici che aumentano in risposta a zone di ipoperfusione come avviene nel caso di infarti del miocardio o ischemie (Callahan et al, 2020). Un aspetto importante quindi nel fenomeno dell'angiogenesi è il livello di fitness cardiovascolare.

6.2. Neurogenesi

Studi sui topi hanno messo in evidenza una buona correlazione tra esercizio fisico e aumento della neurogenesi e conseguente miglioramento delle performance cognitive (Lista & Sorrentino, 2010; Babcock et al, 2021). Infatti, la stimolazione prodotta dall'esercizio aerobico sull'ippocampo si riflette in un Long Term Potentiation (LTP) maggiore. Questo meccanismo sembra essere in parte stimolato dall'aumento del livello di BDNF che a sua volta stimola la sopravvivenza dei nuovi neuroni, la crescita e la formazione di nuove sinapsi (Sarauli et al, 2017).

Insieme al BDNF intervengono altri fattori trofici come VEGF ed IGF-1 che stimolando altri meccanismi come l'angiogenesi contribuiscono al processo di neurogenesi (Sarauli et al, 2017).

6.3. Sinaptogenesi

Ad oggi il ruolo che riveste l'esercizio fisico nel sollecitare la sinaptogenesi è ancora poco chiaro per quanto riguarda l'uomo; infatti, sembra essere maggiormente influenzata da stimoli ambientali come risposta necessaria di adattamento (Lista & Sorrentino, 2010). Allo stato dell'arte attuale gli unici esperimenti che riportano un effetto positivo dell'esercizio fisico sono stati svolti sul mondo murino nel quale vi è un miglioramento del LTP (Lista & Sorrentino, 2010).

6.4. Mitocondri e Stress Ossidativo

Quando la funzione antiossidante dell'organismo umano non è più in grado di contrastare la produzione di ROS questi inducono l'apoptosi e la necrosi cellulare alterando la permeabilità della membrana dei mitocondri e quindi influenzando la qualità di vita (Vatner et al, 2020).

Durante l'esercizio fisico la contrazione muscolare porta alla formazione dei ROS, quello che risulta importante non è tanto il tipo di esercizio quanto la durata e l'intensità, infatti in una sessione nella quale l'intensità aumenta nel tempo abbiamo una produzione dei ROS che porta ad un danno ossidativo (Thirupathi et al,2020). In cronico, tuttavia, la capacità di adattamento del corpo permette di contrastare lo stress ossidativo anche se nell'anziano questa capacità si riduce.

6.5. *Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)*

Una delle principali molecole se non la più importante che può influenzare il declino cognitivo è il BDNF. Questa proteina è stata trovata in grande quantità nel sistema nervoso centrale, in particolare nel cervello ma può essere prodotto anche dai tessuti periferici (Szuhany et al, 2015). Come detto in precedenza nelle fasi di sviluppo il BDNF è fondamentale, promuove lo sviluppo del cervello, la sopravvivenza delle cellule neuronali, la differenziazione, la migrazione, l'arborizzazione dendritica, la sinaptogenesi e la plasticità (Wrann et al, 2013); con l'invecchiamento diventa un fattore protettivo promuovendo la neurogenesi, infatti, una diminuzione dei livelli di BDNF in circolo si associa ad atrofia ippocampale (Stimpson et al, 2018).

Tra gli stimoli efficaci nell'aumentare la produzione del BDNF abbiamo l'esercizio fisico ma è stato osservato che, a differenza di quanto si potrebbe pensare, l'effetto del BDNF non si riflette sulle regioni coinvolte nel sistema motorio ma in quelle relative alle funzioni cognitive come appunto l'ippocampo (Lista & Sorrentino, 2010).

I benefici dell'esercizio sono da considerare da una parte legati ai meccanismi che aumentano i livelli del BDNF quindi attraverso i neurotrasmettitori, gli estrogeni e corticosteroidi e l'IGF-1 (Lista & Sorrentino, 2010) dall'altra si legano al concetto di fitness cardiovascolare, come visto in precedenza per gli stimoli di angiogenesi (Stimpson et al, 2018).

Diversi esperimenti sui topi hanno evidenziato l'importanza del BDNF, da una parte osservando che dopo 7 giorni di esercizio volontario vi era un'espressione maggiore dall'altra perché somministrando un antagonista del fattore neurotrofico non si

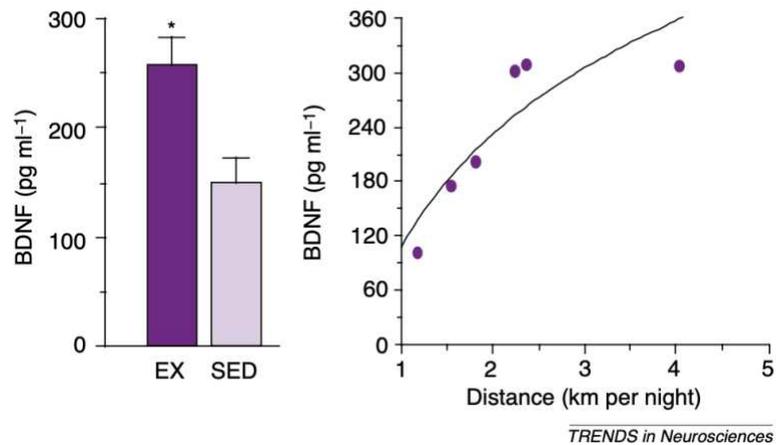


Figura 11 Effetto dell'esercizio fisico sull'espressione di BDNF. Cotman, 2002

verificava un effetto positivo a livello cerebrale (Cotman & Berchtold, 2002; Stimpson et al, 2018).

L'effetto che ha l'esercizio fisico sulla produzione del BDNF può essere distinto tra l'effetto in acuto e quello in cronico; tra l'aumento dei livelli circolanti di BDNF durante e immediatamente dopo la sessione, e lontano dalla seduta (Forti et al, 2015).

Due dei fattori più importanti per apprezzare l'effetto del BDNF sono la durata e l'intensità dell'esercizio, sembrerebbe infatti necessario un periodo prolungato di almeno 6-12 mesi di allenamento per poter apprezzarne gli effetti (Kirk-Sanchez & McGough, 2013).

La letteratura attuale si è concentrata molto sull'allenamento aerobico sia per la più semplice somministrazione che per la replicabilità nel mondo murino (Forti et al, 2015).

6.6. IGF-1

Dopo l'esercizio fisico i livelli di IGF-1 aumentano sia a livello periferico che del cervello e sembra partecipare nel ruolo neuroprotettivo andando a stimolare l'espressione del BDNF nel cervello (Cotman & Berchtold, 2002). Inoltre, l'esercizio fisico stimola l'assorbimento a livello cerebrale di IGF-1 il quale promuove la produzione di nuovi neuroni e l'espressione genica del BDNF a livello ippocampale.

Studi sul mondo animale hanno messo in evidenza un suo ruolo come mediatore nella neurogenesi; infatti, nei topi con un basso livello di IGF-1 la somministrazione mitigava gli effetti negativi dell'invecchiamento (Dyer et al, 2016).

6.7. Neurotrasmettitori

L'esercizio fisico stimola i centri dopaminergici, serotoninergici e noradrenergici alterando la sintesi e il metabolismo dei neurotrasmettitori. I principali neurotrasmettitori influenzati sono la dopamina, noradrenalina e serotonina e durante l'esercizio fisico aumenta il loro rilascio (Mahalakshmi et al, 2020).

La stimolazione di questi neurotrasmettitori si riflette in un aumento nella densità dei suoi recettori che può influenzare in positivo quello che è l'effetto del declino cognitivo legato all'invecchiamento.

Le conferme arrivano in gran parte dal mondo murino dove si è visto un aumento dei recettori muscarinici dell'acetilcolina nell'ippocampo post esercizio.

Oltre ad un effetto diretto sull'acetilcolina è stato visto un effetto mediato sul BDNF (Lista & Sorrentino, 2010).

7. CONCLUSIONI

Il declino cognitivo e tutte le patologie neurodegenerative hanno ottenuto negli ultimi decenni una grande rilevanza, questo da una parte si deve al miglioramento delle tecniche e strumentazioni diagnostiche, dall'altra all'aumentata aspettanza di vita.

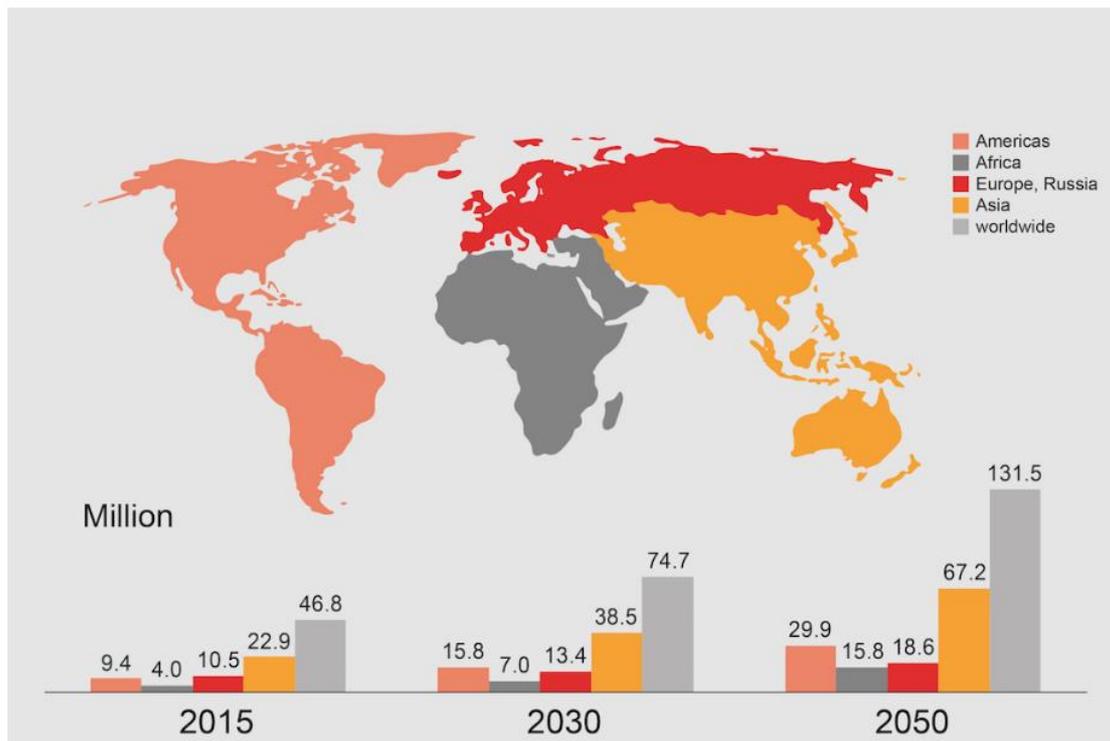


Figura 12 Evoluzione della diffusione di malattie neurodegenerative. Rhoda et al, 2017

Nei prossimi anni, infatti, ci si aspetta che la prevalenza di queste malattie legate al sistema nervoso aumentino ancora di più per l'incremento della popolazione anziana (Livingston et, 2020).

L'esercizio fisico che già ha ottenuto consensi per la gestione di diverse patologie croniche dovrà diventare sempre più uno strumento sia di prevenzione primaria che secondaria; infatti, la plasticità del sistema nervoso e del cervello emersa in fase avanzata è un aspetto di grande importanza per i suoi risvolti pratici (Paillard, 2015); ma anche l'importanza di una pratica regolare fin dalla giovane età.

Purtroppo, in questo ultimo caso i dati a disposizione hanno una scarsa attendibilità data dalla difficoltà nel momento del follow up perché a differenza dello studio nel mondo murino il tempo necessario è nettamente più lungo, infatti molti degli studi citati si sono basati sulla compilazione autonoma di questionari retrospettivi.

Allo stato attuale l'area cerebrale che ha mostrato i migliori risultati è l'ippocampo, fondamentale nei processi di memoria e apprendimento, ma anche la prima a manifestare segni di un decadimento cognitivo (Kleemeyer et al, 2016).

Il fattore principale nel rallentamento del declino cognitivo è il BDNF il quale risponde in modo positivo ad una modalità di esercizio di tipo aerobico, questi infatti, va sia a svolgere una funzione protettiva nei confronti dei neuroni e delle sinapsi esistenti e in collaborazione con l'IGF-1 a stimolare l'angiogenesi e la neurogenesi (Tari et al, 2019).

L'esercizio fisico oltre ad una funzione diretta di prevenzione è fondamentale per il controllo di tutti i fattori di rischio che possono aumentare le possibilità di sviluppare patologie neurodegenerative come l'ipertensione, l'obesità o il diabete. Infatti, tra le principali cause di decadimento cognitivo ricordiamo l'ischemia. Uno stile di vita sano che comprenda una quantità regolare di esercizio fisico dovrà essere tra i principali input in un futuro intervento.

Bibliografia

1. Budni J, Bellettini-Santos T, Mina F, Garcez ML, Zugno AI. *The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease*. Aging Dis. 2015 Oct 1;6(5):331-41.
2. Nicoletti, Rumiati. *I processi cognitivi*. 2. ed, il Mulino, 2011.
3. Kandel, Eric R., et al. *Principi di neuroscienze*. 4. ed. italiana sulla 5. ed. inglese / a cura di Virgilio Perri, Giuseppe Spidalieri, CEA, 2015.
4. Pigliautile M, Chiesi F, Rossetti S, Conestabile Della Staffa M, Ricci M, Federici S, Chiloiro D, Primi C, Mecocci P. *Normative data for the ACE-R in an Italian population sample*. Neurol Sci. 2015.
5. Ichim G, Tauszig-Delamasure S, Mehlen P. *Neurotrophins and cell death*. Exp Cell Res. 2012 Jul 1;318(11):1221-8.
6. Lähtenvuo J, Rosenzweig A. *Effects of aging on angiogenesis*. Circ Res. 2012 Apr 27;110(9):1252-64.
7. Lista I, Sorrentino G. *Biological mechanisms of physical activity in preventing cognitive decline*. Cell Mol Neurobiol. 2010 May;30(4):493-503.
8. Babcock KR, Page JS, Fallon JR, Webb AE. *Adult Hippocampal Neurogenesis in Aging and Alzheimer's Disease*. Stem Cell Reports. 2021 Apr 13;16(4):681-693.
9. Lazarov O, Hollands C. *Hippocampal neurogenesis: Learning to remember*. Prog Neurobiol. 2016 Mar-May;138-140:1-18.
10. Waterhouse EG, Xu B. *New insights into the role of brain-derived neurotrophic factor in synaptic plasticity*. Mol Cell Neurosci. 2009 Oct;42(2):81-9.
11. Bishop NA, Lu T, Yankner BA. *Neural mechanisms of ageing and cognitive decline*. Nature. 2010 Mar 25;464(7288):529-35.
12. Kaliszewska, A.; Allison, J.; Martini, M.; Arias, N. *The Interaction of Diet and Mitochondrial Dysfunction in Aging and Cognition*. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 3574.
13. Marosi K, Mattson MP. *BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges*. Trends Endocrinol Metab. 2014 Feb;25(2):89-98
14. Kowiański P, Lietzau G, Czuba E, Waśkow M, Steliga A, Moryś J. *BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity*. Cell Mol Neurobiol. 2018 Apr;38(3):579-593.

15. Gonzalez A, Moya-Alvarado G, Gonzalez-Billaut C, Bronfman FC. *Cellular and molecular mechanisms regulating neuronal growth by brain-derived neurotrophic factor*. Cytoskeleton (Hoboken). 2016 Oct;73(10):612-628.
16. Harman MF, Martín MG. *Epigenetic mechanisms related to cognitive decline during aging*. J Neurosci Res. 2020 Feb;98(2):234-246.
17. Chi GC, Fitzpatrick AL, Sharma M, Jenny NS, Lopez OL, DeKosky ST. *Inflammatory Biomarkers Predict Domain-Specific Cognitive Decline in Older Adults*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2017 Jun 1;72(6):796-803.
18. Muller AP, Fernandez AM, Haas C, Zimmer E, Portela LV, Torres-Aleman I. *Reduced brain insulin-like growth factor I function during aging*. Mol Cell Neurosci. 2012 Jan;49(1):9-12.
19. Frater J, Lie D, Bartlett P, McGrath JJ. *Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) as a marker of cognitive decline in normal ageing: A review*. Ageing Res Rev. 2018 Mar; 42:14-27.
20. Tumati S, Burger H, Martens S, van der Schouw YT, Aleman A. *Association between Cognition and Serum Insulin-Like Growth Factor-1 in Middle-Aged & Older Men: An 8 Year Follow-Up Study*. PLoS One. 2016 Apr 26;11(4):e0154450.
21. Dyer AH, Vahdatpour C, Sanfeliu A, Tropea D. *The role of Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) in brain development, maturation and neuroplasticity*. Neuroscience. 2016 Jun 14; 325:89-99.
22. Herting MM, Chu X. *Exercise, cognition, and the adolescent brain*. Birth Defects Res. 2017 Dec 1;109(20):1672-1679.
23. Scudder MR, Lambourne K, Drollette ES, Herrmann SD, Washburn RA, Donnelly JE, Hillman CH. *Aerobic capacity and cognitive control in elementary school-age children*. Med Sci Sports Exerc. 2014;46(5):1025-35.
24. Scudder MR, Federmeier KD, Raine LB, Direito A, Boyd JK, Hillman CH. *The association between aerobic fitness and language processing in children: implications for academic achievement*. Brain Cogn. 2014 Jun; 87:140-52.
25. Verburch L, Scherder EJ, van Lange PA, Oosterlaan J. *The key to success in elite athletes? Explicit and implicit motor learning in youth elite and non-elite soccer players*. J Sports Sci. 2016 Sep;34(18):1782-90.

26. Chaddock-Heyman L, Hillman CH, Cohen NJ, Kramer AF. III. *The importance of physical activity and aerobic fitness for cognitive control and memory in children*. *Monogr Soc Res Child Dev*. 2014 Dec;79(4):25-50.
27. Bidzan-Bluma I, Lipowska M. *Physical Activity and Cognitive Functioning of Children: A Systematic Review*. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Apr 19;15(4):800.
28. Dik M, Deeg DJ, Visser M, Jonker C. *Early life physical activity and cognition at old age*. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2003 Aug;25(5):643-53.
29. Buchman AS, Yu L, Boyle PA, Schneider JA, De Jager PL, Bennett DA. Higher brain BDNF gene expression is associated with slower cognitive decline in older adults. *Neurology*. 2016 Feb 23;86(8):735-41
30. Cassilhas RC, Viana VA, Grassmann V, Santos RT, Santos RF, Tufik S, Mello MT. The impact of resistance exercise on the cognitive function of the elderly. *Med Sci Sports Exerc*. 2007 Aug;39(8):1401-7. doi: 10.1249/mss.0b013e318060111f. PMID: 17762374.
31. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc*. 1985 Apr;33(4):278-85.
32. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement*. 2015 Jun;11(6):718-26. doi: 10.1016/j.jalz.2015.05.016. Epub 2015 Jun 1. PMID: 26045020.
33. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Larson EB, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. *Dementia prevention, intervention, and care*. *Lancet*. 2017 Dec 16;390(10113):2673-2734.
34. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Costafreda SG, Dias A, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Ogunniyi A, Orgeta V, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. *Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission*. *Lancet*. 2020 Aug 8;396(10248):413-446.

35. Forny-Germano L, De Felice FG, Vieira MNDN. *The Role of Leptin and Adiponectin in Obesity-Associated Cognitive Decline and Alzheimer's Disease*. Front Neurosci. 2019 Jan 14; 12:1027.
36. Rizzo MR, Fasano R, Paolisso G. *Adiponectin and Cognitive Decline*. Int J Mol Sci. 2020 Mar 16;21(6):2010.
37. Cabett Cipolli G, Sanches Yassuda M, Aprahamian I. *Sarcopenia Is Associated with Cognitive Impairment in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Nutr Health Aging. 2019;23(6):525-531.
38. Scisciola L, Fontanella RA, Surina, Cataldo V, Paolisso G, Barbieri M. *Sarcopenia and Cognitive Function: Role of Myokines in Muscle Brain Cross-Talk*. Life (Basel). 2021 Feb 23;11(2):173.
39. Liu YH, Wang YR, Wang QH, Chen Y, Chen X, Li Y, Cen Y, Xu C, Hu T, Liu XD, Yang LL, Li SJ, Liu XF, Liu CM, Zhu J, Li W, Zhang LL, Liu J, Wang YJ. *Post-infection cognitive impairments in a cohort of elderly patients with COVID-19*. Mol Neurodegener. 2021 Jul 19;16(1):48. doi: 10.1186/s13024-021-00469-w. PMID: 34281568; PMCID: PMC8287105.
40. American College of Sport Medicine. *ACSM's Clinical Exercise Physiology* 10 ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2019
41. Buie JJ, Watson LS, Smith CJ, Sims-Robinson C. Obesity-related cognitive impairment: The role of endothelial dysfunction. Neurobiol Dis. 2019 Dec; 132:104580.
42. Morland C, Andersson KA, Haugen ØP, Hadzic A, Kleppa L, Gille A, Rinholm JE, Palibrk V, Diget EH, Kennedy LH, Stølen T, Hennestad E, Moldestad O, Cai Y, Puchades M, Offermanns S, Vervaeke K, Bjørås M, Wisløff U, Storm-Mathisen J, Bergersen LH. *Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via the lactate receptor HCARI*. Nat Commun. 2017 May 23; 8:15557.
43. Callahan CM, Apostolova LG, Gao S, Risacher SL, Case J, Saykin AJ, Lane KA, Swinford CG, Yoder MC. *Novel Markers of Angiogenesis in the Setting of Cognitive Impairment and Dementia*. J Alzheimers Dis. 2020;75(3):959-969.
44. Saraulli D, Costanzi M, Mastrorilli V, Farioli-Vecchioli S. *The Long Run: Neuroprotective Effects of Physical Exercise on Adult Neurogenesis from Youth to Old Age*. Curr Neuropharmacol. 2017;15(4):519-533.

45. Vatner SF, Zhang J, Oydanich M, Berkman T, Naftalovich R, Vatner DE. *Healthful aging mediated by inhibition of oxidative stress*. Ageing Res Rev. 2020 Dec; 64:101194.
46. Thirupathi A, Pinho RA, Chang YZ. *Physical exercise: An inducer of positive oxidative stress in skeletal muscle aging*. Life Sci. 2020 Jul 1; 252:117630.
47. Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, Lin JD, Greenberg ME, Spiegelman BM. *Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway*. Cell Metab. 2013 Nov 5;18(5):649-59.
48. Forti LN, Van Roie E, Njemini R, Coudyzer W, Beyer I, Delecluse C, Bautmans I. *Dose-and gender-specific effects of resistance training on circulating levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in community-dwelling older adults*. Exp Gerontol. 2015 Oct; 70:144-9.
49. Cotman CW, Berchtold NC. *Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity*. Trends Neurosci. 2002 Jun;25(6):295-301.
50. Mahalakshmi B, Maurya N, Lee SD, Bharath Kumar V. *Possible Neuroprotective Mechanisms of Physical Exercise in Neurodegeneration*. Int J Mol Sci. 2020 Aug 16;21(16):5895.
51. Chaddock L, Pontifex MB, Hillman CH, Kramer AF. A review of the relation of aerobic fitness and physical activity to brain structure and function in children. J Int Neuropsychol Soc. 2011 Nov;17(6):975-85.
52. Myer GD, Faigenbaum AD, Edwards NM, Clark JF, Best TM, Sallis RE. Sixty minutes of what? A developing brain perspective for activating children with an integrative exercise approach. Br J Sports Med. 2015 Dec;49(23):1510-6.
53. Voss MW, Nagamatsu LS, Liu-Ambrose T, Kramer AF. Exercise, brain, and cognition across the life span. J Appl Physiol (1985). 2011 Nov;111(5):1505-13.
54. Berken JA, Chai X, Chen JK, Gracco VL, Klein D. Effects of Early and Late Bilingualism on Resting-State Functional Connectivity. J Neurosci. 2016 Jan 27;36(4):1165-72.
55. Paillard T. Preventive effects of regular physical exercise against cognitive decline and the risk of dementia with age advancement. Sports Med Open. 2015;1(1):20.
56. Tari AR, Norevik CS, Scrimgeour NR, Kobro-Flatmoen A, Storm-Mathisen J, Bergersen LH, Wrann CD, Selbæk G, Kivipelto M, Moreira JBN, Wisløff U. Are

- the neuroprotective effects of exercise training systemically mediated? *Prog Cardiovasc Dis.* 2019 Mar-Apr;62(2):94-101.
57. Kleemeyer MM, Kühn S, Prindle J, Bodammer NC, Brechtel L, Garthe A, Kempermann G, Schaefer S, Lindenberger U. Changes in fitness are associated with changes in hippocampal microstructure and hippocampal volume among older adults. *Neuroimage.* 2016 May 1; 131:155-61.
58. Stimpson NJ, Davison G, Javadi AH. Joggin' the Noggin: Towards a Physiological Understanding of Exercise-Induced Cognitive Benefits. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018 May; 88:177-186.