



RAPPORTI ISTISAN 17|7

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Attività fisica come supporto nella prevenzione delle malattie cronico-degenerative

A.V. Stazi



AMBIENTE
E SALUTE

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Attività fisica come supporto nella prevenzione
delle malattie cronico-degenerative**

Anna Velia Stazi
Dipartimento di Ambiente e Salute

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Rapporti ISTISAN
17/7

Istituto Superiore di Sanità

Attività fisica come supporto nella prevenzione delle malattie cronico-degenerative.

Anna Velia Stazi

2017, 30 p. Rapporti ISTISAN 17/7

Le malattie cronico-degenerative sono caratterizzate da un lungo tempo di sviluppo e colpiscono prevalentemente donne e uomini più anziani. Sono tra le malattie più invalidanti e mortali che interessano molti Paesi, sono considerate malattie multifattoriali a causa della presenza di fattori di rischio endogeni non modificabili e di fattori di rischio esogeni modificabili. Tra i fattori di rischio esogeni, l'inattività fisica gioca un ruolo cruciale. L'attività fisica, al contrario fornisce vantaggi sia al singolo individuo, sia al Servizio Sanitario Nazionale riducendo l'ospedalizzazione e l'uso di farmaci. Inoltre, esiste un meccanismo comune alla base di numerose malattie cronico-degenerative incentrato dai danni indotti dello stress ossidativo. Mediatori critici pro-infiammatori di stress ossidativo sono: le specie reattive dell'ossigeno, le specie reattive dell'azoto e i prodotti finali della glicazione avanzata che reagiscono positivamente ad attività fisica lieve e duratura. Scopo di questo rapporto è di presentare una rassegna delle evidenze e delle conoscenze scientifiche sul ruolo dell'attività fisica nella prevenzione delle malattie cronico-degenerative e di sottolineare l'importanza di uno stile di vita non sedentario come efficace strategia di prevenzione attuabile a livello personale.

Parole chiave: Malattie cronico-degenerative; Osteoporosi; Fratture; Fattori di rischio; Stile di vita; Esercizio fisico

Istituto Superiore di Sanità

Physical activity as support for the prevention of chronic-degenerative disease.

Anna Velia Stazi

2017, 30 p. Rapporti ISTISAN 17/7 (in Italian)

Chronic-degenerative diseases are characterized by a long development time, predominantly affecting older women and men. They are among the most disabling and deadly diseases that affect many countries, they are considered multifactorial diseases due to the presence of both non-modifiable endogenous and modifiable exogenous risk factors. Among these risk factors, physical inactivity plays a crucial role in the progression of many chronic-degenerative diseases. Conversely, physical activity provides significant advantages both to individuals health and to the national health system by reducing costs related to hospitalizations and use of medications. Furthermore, there is a common mechanism underlying many chronic-degenerative diseases triggered by damages induced of oxidative stress. Pro-inflammatory critical mediators of oxidative stress are: reactive oxygen species, reactive nitrogen species and advanced glycation end-products, which react positively to mild and lasting physical activity. Aim of this report is to review the evidences on the role of physical activity in the prevention of chronic-degenerative diseases and to underline the importance of a not sedentary lifestyle as effective individual prevention strategy.

Key words: Chronic-degenerative disease; Osteoporosis; Fractures; Risk factors; Lifestyle; Exercises

Per informazioni su questo documento scrivere a: annavelia.stazi@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Stazi AV. *Attività fisica come supporto nella prevenzione delle malattie cronico-degenerative*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2017. (Rapporti ISTISAN 17/7).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Gualtiero Ricciardi*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Paola De Castro e Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.



INDICE

Introduzione	1
Esercizio fisico e attività fisica	3
Malattie cronic-degenerative e attività fisica	5
Diabete mellito di tipo 2	5
Diminuzione del grasso viscerale	6
Aumento della densità di GLUT4	8
Riduzione dell'HbA1c.....	8
Miglioramento dell'insulino-resistenza	12
Malattie cardiovascolari.....	14
CVD e osteoporosi	15
Dislipidemie.....	16
Considerazioni finali.....	17
Malattie cronic-degenerative, radicali liberi e stress ossidativo	19
Stress ossidativo e attività fisica	20
Antiossidanti di origine non enzimatica	20
Antiossidanti di origine enzimatica	21
ROS e attività fisica	21
Conclusioni	24
Bibliografia	26

INTRODUZIONE

Le malattie cronic-degenerative sono caratterizzate da progressivi e degenerativi mutamenti di molti tessuti e organi. Sono le malattie più diffuse invalidanti e mortali che colpiscono prevalentemente i Paesi ricchi e trattano un ampio gruppo di malattie che, nella loro complessità, vanno dall'osteoporosi, malattie cardiovascolari (*Cardio-Vascular Diseases*, CVD), diabete, dislipidemie, sovrappeso/obesità, malattie respiratorie croniche, ictus e cancro, alle malattie mentali e patologie che colpiscono la vista e l'udito (1).

Tali patologie, con l'aumento significativo della vita media della popolazione, sono diventate più evidenti a causa della progressione della loro gravità che cresce con l'invecchiamento dell'individuo ed hanno in comune molte caratteristiche tra cui:

- originare, generalmente, in età giovanile ma che richiedono anche molti anni prima di manifestarsi clinicamente;
- risultare pauci-asintomatiche;
- presentare complicanze soprattutto tra la popolazione adulta;
- richiedere un'assistenza a lungo termine avendo un lungo decorso;
- mostrare diverse opportunità di prevenzione (2).

Da quanto elencato si comprende che, nell'ambito della medicina preventiva, combattere le malattie croniche deve rappresentare una priorità anche con l'adozione di strategie di prevenzione e di controllo di tali patologie, non solo nei Paesi industrializzati in cui sono molto legate allo stile di vita, ma anche nei Paesi non industrializzati.

Alla base delle principali malattie croniche ci sono vari fattori di rischio che possono essere distinti in esogeni (es. dieta, fumo di sigarette, abuso di alcol, inattività fisica) ed endogeni (es. età, corredo genetico e familiarità, razza, sesso/etnicità, ormoni, citochine).

Una particolare ma importante distinzione è, mentre i fattori di rischio esogeni possono essere mitigati o corretti, i fattori di rischio endogeni non possono essere corretti (3). Questi fattori di rischio, pur avendo meccanismi d'azione differenti, possono, in linea di principio, controllare la funzionalità delle cellule dei vari tessuti in modo indipendente od in sinergia tra loro. Questo spiega sia la patogenesi multifattoriale di molte malattie croniche (4), sia che, alcune di esse, possono manifestarsi in associazione tra loro (5) (più avanti verranno elencati alcuni esempi di malattie cronic-degenerative che si possono trovare insieme).

I fattori di rischio associati agli stili di vita, sono principalmente:

- consumo di alcol;
- alimentazione scorretta;
- fumo di sigarette;
- inattività fisica.

Adottare, perciò, stili di vita idonei come evitare il fumo di sigarette, avere una sana alimentazione, limitare il consumo di alcol e fare una regolare attività fisica sono una misura semplice di prevenzione che può aiutare ad affrontare le malattie cronic-degenerative.

Anche se è ben riconosciuto il ruolo importante dell'esercizio fisico come prevenzione e cura dell'osteoporosi per i suoi effetti positivi diretti sul tessuto osseo (6), il lavoro vorrebbe fornire

un contributo informativo sui benefici dell'attività fisica come supporto nella prevenzione di altre malattie cronico-degenerative come: diabete, CVD e dislipidemie.

Inoltre, è interessante evidenziare che i benefici che si ottengono, anche se sono relazionati all'età, comprendono tutte le fasce di età, che vanno dai giovani di età compresa tra i 20 e i 30 anni, gli adulti di età compresa tra i 40 e i 50 anni e gli anziani di età superiore ai 60 anni (7).

ESERCIZIO FISICO E ATTIVITÀ FISICA

Prima di esaminare il ruolo dell'attività fisica come supporto nella prevenzione delle patologie cronico-degenerative, è opportuno chiarire la differenza del significato dei termini "esercizio fisico" e "attività fisica":

- *esercizio fisico*
prevede i movimenti ripetitivi, programmati e strutturati specificamente destinati al miglioramento della forma fisica e della salute che possono comprendere il nuoto, il camminare a ritmo sostenuto, l'andare in bicicletta, fare ginnastica aerobica e hobby di natura attiva;
- *attività fisica*
prevede tutti i movimenti del corpo che comportano un normale dispendio energetico come il camminare in modo regolare, svolgere le normali attività quotidiane domestiche e lavorative.

Per completezza, è da differenziare lo sport dall'attività fisica e dall'esercizio fisico che comporta, invece, situazioni competitive, strutturate e sottoposte a regole (8).

Generalmente, per la malattia osteoporotica, pur essendo una malattia cronico-degenerativa, può essere meglio adottare gli esercizi fisici mentre per le altre malattie cronico-degenerative l'attività fisica può essere più vantaggiosa.

Tuttavia, questa distinzione deve essere valutata caso per caso secondo le necessità, lo stato di salute, il sesso e l'età del singolo paziente, sia se si tratta della patologia osteoporotica che delle altre malattie-cronico-degenerative.

In considerazione di questo, è utile sottolineare che esistono due gruppi importanti di esercizi fisici:

- *Resistance training exercises*
Si tratta di allenamenti contro la resistenza, sono esercizi che usano la forza muscolare per migliorare la massa muscolare e rafforzare le ossa.
Tali esercizi, sollecitando i tendini, inducono i muscoli a contrarsi contro una resistenza esterna in modo tale che l'osso aumenta il tono, la massa e la forza. Questi esercizi per prevenire l'osteoporosi, sono adatti particolarmente per soggetti in buono stato di salute in quanto utilizzano flessioni, pesi (es. pesi liberi, macchine per pesi) e attrezzature (es. manubri, sbarre, assi, corde) di una palestra (9).
In particolare, in una palestra, in base ai tipi di allenamento che utilizzano i pesi, gli esercizi possono essere anche descritti come:
 - allenamento con i pesi (*weight training*),
 - sollevamento pesi (*weight lifting*)
 - allenamento di forza (*strength training*) (10).

Da questa distinzione si comprende come gli allenamenti fisici contro la resistenza sono di tipo anaerobico che, essendo esercizi di potenza, si sviluppano in un breve lasso di tempo.

- *Weight-bearing exercises*
Si tratta di allenamenti peso-rapporto che, al contrario dei precedenti, sono allenamenti con un'attività a bassa intensità e di lunga durata che hanno lo scopo di garantire un'ottimale gestione dei substrati energetici in quanto migliorano la capacità di trasporto

ed utilizzo dell'ossigeno. Essi comprendono esercizi in cui si sostiene, mediante i piedi e le gambe, il proprio peso in opposizione alla forza di gravità. Questa opposizione stimola i muscoli e i tendini a tirare sul tessuto osseo, permettendo l'attivazione delle cellule osteoblastiche al fine di produrre, a sua volta, più tessuto osseo. Si comprende come passeggiare, correre, ballare, saltare o fare *jogging*, permette di mettere un piede con forza sul terreno che, sollecitando il muscolo, consente di attivare le cellule ossee (9).

MALATTIE CRONICO-DEGENERATIVE E ATTIVITÀ FISICA

Negli ultimi decenni, molte ricerche hanno raccolto moltissimi dati in base ai quali si può affermare decisamente che un'attività fisica regolare e di intensità adeguata è un fattore importante, non solo per il tessuto osseo, ma anche per il mantenimento di un buono stato generale di salute dell'individuo. Questo è particolarmente evidente per la prevenzione di numerose malattie croniche di rilevanza socio-sanitaria come diabete mellito di tipo 2, CVD, dislipidemie e sovrappeso/obesità (11).

Ancora di più che per l'osteoporosi, per le malattie cronic-degenerative, la tipologia e l'intensità dell'attività fisica consigliata, dipendono sia dall'età (es. bambini, adulti) e dalle abitudini di vita delle persone (es. soggetti sedentari, soggetti attivi) che dallo stato di salute delle persone in quanto tali malattie possono portare ad uno stato debilitante ed inaggravante soprattutto tra gli anziani.

Come già indicato, l'attività fisica da sottoporre al paziente con malattia cronic-degenerativa può essere individuata nella categoria indicata con il termine di *weight-bearing exercises*, cioè allenamenti che richiedono un'attività a bassa intensità e più duratura. Inoltre, un'attività fisica come camminare, pedalare, salire le scale a piedi e ballare può costituire un buona prevenzione, non solo per le malattie croniche ma anche per il riassorbimento del tessuto osseo; studi hanno evidenziato che per tutti i pazienti è importante camminare per 30-60 minuti al giorno (12).

È bene poi ricordare che, per ciò che riguarda il nuoto, questo esercizio è molto utile per le alcune malattie croniche, ma non per l'osteoporosi. È stato dimostrato che questo movimento, pur facendo bene a muscoli, cuore, articolazioni, non è particolarmente utile per l'osso, poiché in acqua non viene sostenuto il peso per mancanza dello stimolo della forza gravitazionale (13).

Per l'importanza che stanno assumendo le malattie cronic-degenerative nella salute pubblica di molti Paesi, in questo paragrafo verranno trattate le seguenti patologie: diabete mellito, CVD e dislipidemie. Si vuole, poi, sottolineare l'importanza dell'attività fisica come utile strumento preventivo di supporto nella gestione di tali patologie. Si deve però ribadire sempre che, l'utilizzo dell'attività fisica deve accompagnare lo stato di salute e le esigenze individuali, le differenze di sesso e l'avanzare dell'età. Inoltre, deve comprendere la valutazione del rischio relativo per ogni fascia di popolazione come per esempio le donne in post-menopausa sembrano essere più a rischio di sviluppare, oltre all'osteoporosi, le CVD (14). Questo esempio indica che una idonea attività fisica, può essere un utile strumento preventivo sia nella gestione delle CVD che dell'osteoporosi per la quale l'inattività fisica risulta essere un importante fattore di rischio.

Diabete mellito di tipo 2

Il diabete mellito è un disordine metabolico dovuto a uno squilibrio lipidico, proteico e del metabolismo dei carboidrati con conseguente iperglicemia strettamente associata alla carenza d'insulina. L'insulina è un ormone prodotto dal pancreas che ha l'importante compito di regolare il traffico del glucosio attraverso la membrana che, permettendo alle cellule di essere utilizzato come fonte d'energia, crea l'omeostasi dello zucchero in tutto il corpo.

Il diabete mellito può avere due cause in cui questo meccanismo di regolazione della glicemia non funziona più correttamente, dando luogo a due tipi di diabete che possono essere così riassunti:

- *Diabete mellito di tipo 1*
in cui vi è una insufficiente secrezione di insulina e risulta essere una forma abbastanza rara di diabete di cui è affetto il 3–5% dei pazienti diabetici colpendo prevalentemente i giovani come gli adolescenti e i bambini in età scolare/prescolare;
- *Diabete mellito di tipo 2*
a differenza del diabete mellito di tipo 1, l'insulina viene prodotta dal pancreas ma l'organismo diventa progressivamente sempre più resistente (assuefatto) e sempre più insensibile all'azione dell'insulina.

Il diabete mellito di tipo 2 è la forma più comune di diabete, da cui è affetto il 95-97% dei pazienti diabetici. Questa malattia, essendo strettamente legata all'obesità (più del 90% dei pazienti con diabete di tipo 2 è in sovrappeso o obeso), è spesso associata a scorretti regimi alimentari e alla inattività fisica. Questa forma di diabete colpisce prevalentemente gli adulti, soprattutto gli anziani, ma può manifestarsi potenzialmente anche nei bambini risultando, in quest'ultimi, in preoccupante ascesa a causa dell'aumento dei casi di obesità infantile e giovanile spesso dovuti alla loro sedentarietà (15).

Ormai, molte ricerche hanno evidenziato una chiara correlazione tra inattività fisica e diabete avvalorando l'ipotesi che gli esercizi fisici possono essere validi sostegni nel monitorare l'andamento del diabete e conseguentemente dell'osteoporosi vista l'importante associazione tra le due patologie. Infatti, è ben stabilito che l'osteoporosi e il diabete, patologie, oltre ad essere entrambi malattie cronico-degenerative, sono malattie diffuse con una significativa associazione di morbilità e mortalità; pazienti con diabete mellito mostrano un aumento del rischio di fratture dell'osso (16). Negli adulti l'inattività induce, ogni dieci anni, una perdita del 3-8% della massa muscolare accompagnata da una ridotta attività metabolica ed accumulo di grasso.

Studi hanno evidenziato che in individui sani, ma tendenti ad essere obesi, bastano solo dieci settimane di *resistance training exercises* per avere buoni recuperi sia sull'aumento del peso magro di 1,4 kg e del tasso metabolico a riposo del 7% sia sulla riduzione del peso del grasso di 1,8 kg. Inoltre, negli adulti diabetici gli effetti benefici da attività fisica determinano una azione importante, sia sulla gestione di persone che soffrono già di diabete mellito di tipo 2, sia sulla prevenzione di persone che sono a rischio di sviluppare la patologia diabetica. Anche in questo caso, per le persone affette da diabete, il tipo di allenamento deve essere sempre correlato all'età e allo stato di salute e, in caso di bisogno, essere associato alla terapia farmacologica.

Gli effetti dell'attività fisica sul diabete si esplicano con:

- diminuzione del grasso viscerale;
- aumento della densità dei trasportatori di glucosio di tipo 4 (Glucose Transporter Type 4, GLUT4);
- riduzione dell'HbA1c;
- miglioramento dell'insulino-resistenza (17).

Diminuzione del grasso viscerale

Il grasso viscerale, noto anche come grasso addominale, è la parte di tessuto adiposo concentrata all'interno della cavità addominale ed è distribuito tra gli organi interni ed il tronco, risulta essere il tipo di grasso più pericoloso per la salute. Questo è importante in quanto l'obesità, colpendo sempre più adolescenti e bambini, risulta una delle maggiori sfide sanitarie affrontate dai Paesi sviluppati. Il tessuto adiposo viscerale, non solo è correlato in misura

significativa all'insulino-resistenza, ma anche al rischio cardiovascolare, arteriosclerosi, steatosi epatiche non alcolica e a varie complicanze metaboliche.

Tali correlazioni hanno portato il tessuto adiposo ad essere valutato, non solo come un deposito passivo di riserve energetiche, ma come un organo endocrino funzionale secernente, dalle cellule adipocitiche, molteplici fattori bioattivi chiamati adipochine con effetti metabolici in tutto il corpo. Questo è importante dal momento che, nei soggetti obesi, vi è un aumento del numero e del volume degli adipociti soprattutto a livello del tessuto adiposo viscerale; l'aumentata quantità di tessuto adiposo altera la secrezione delle adipochine, aumentando alcune di esse e riducendone altre. Infatti, nel plasma di soggetti obesi sono presenti incrementi dei livelli di mediatori pro-infiammatori, come la leptina e la restina e ridotti livelli di adipochine anti-infiammatorie come l'adiponectina (18) che dimostra effetti contrari a quelli delle due citochine pro-infiammatorie leptina e restina.

In particolare, ricerche hanno considerato la presenza dell'adiponectina che, essendo anche la citochina più abbondante prodotta dal tessuto adiposo, ha un ruolo importante nella regolazione delle *pathway* che conducono all'obesità.

Le ricerche hanno evidenziato che:

- *downregulation* dell'adiponectina causata dalla presenza di aumenti di citochine come il fattore di crescita (*Tumor Necrosis Factor- α* , TNF- α) e le citochine (*Interleukin-6*, IL-6) e (*Interleukin-18*, IL-18) può determinare l'avvio delle complicanze conseguenti all'obesità;
- *upregulation* dell'adiponectina indotta da vari fattori, oltre che da citochine e fattori di trascrizione come PPAR- γ (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ*), da farmaci che costituiscono un promettente *target* farmacologico da usare come terapia (19).

Le ricerche, inoltre, hanno evidenziato che, anche in età pediatrica, sono presenti molte adipochine ad azione pro-infiammatoria; in particolare, nei bimbi obesi è stato riscontrato un significativo aumento di citochine come TNF- α , IL6 e IL18. La presenza di queste citochine fa emergere, chiaramente, la correlazione tra obesità ed infiammazione con conseguente avvio a un processo di flogosi cronica. La cronicità sarà alla base dell'insorgenza delle principali complicanze dell'obesità come, oltre al diabete mellito, anche l'aterosclerosi e l'insulino-resistenza (20), che si potranno evidenziare col trascorrere dell'età. Pertanto, l'aumento dei livelli serici di citochine pro-infiammatorie potrebbe rappresentare un *marker* predittivo importante da monitorare nel follow-up del piccolo paziente obeso.

Da qui l'importanza di monitorare la presenza delle adipochine seriche secrete dal tessuto adiposo, in quanto, oltre a fornire un collegamento diretto tra adipochine e accumulo di lipidi nel tessuto adiposo, permette di controllare gli effetti di queste citochine sul metabolismo di altri tessuti come fegato, muscoli e osso.

Per ciò che riguarda l'osso, studi hanno indicato che il monitoraggio della adiponectina è necessario, non solo per regolare la presenza dell'obesità, ma anche per i suoi effetti diretti ed indiretti sul tessuto osseo e sull'assorbimento del calcio. Questo suggerisce che l'obesità può aumentare il rischio di fratture, anche se nel passato si pensava che l'obesità poteva essere vantaggiosa per mantenere le ossa sane, a causa della maggiore densità di massa ossea (*Bone Mass Density*, BMD) osservata in individui in sovrappeso (21).

In tale contesto, è utile anche sottolineare l'importanza della correlazione tra la dieta restrittiva calorica (*Caloric Restriction*, CR) e l'obesità; la CR intende la diminuzione del 10-35% delle calorie introdotte senza creare deficienze nutrizionali. La correlazione tra la CR e l'obesità è uno degli interventi più efficaci sia per ridurre l'adipe che per ritardare l'invecchiamento e l'insorgenza di molte malattie associate all'età. Per esempio, come nel caso

dell'osteoporosi, modificando la dieta ed eseguendo attività fisica, si può ottenere sia la riduzione della perdita dell'osso sia la riduzione del peso. Tuttavia, pur considerando unicamente il fattore obesità il solo modificare lo stile di vita attraverso la CR e l'attività fisica sono i trattamenti di prima linea di questo importante fattore. In caso di necessità, si deve tenere presente, che ci sono nuove terapie farmacologiche che riducono significativamente il peso (es. la combinazione di phentermine/topiramate a rilascio prolungato) (22).

Aumento della densità di GLUT4

Il glucosio è un combustibile vitale per la salute; lo zucchero entra nelle cellule per diffusione facilitata regolata dal trasportatore del glucosio GLUT4 presente sulla membrana cellulare; l'attività del GLUT4 avviene solo in presenza dell'insulina.

Le cellule che presentano maggiore accumulo di GLUT4 sono quelle del tessuto adiposo e del muscolo striato cardiaco e scheletrico. In circostanze normali, l'insulina facilita l'assorbimento del glucosio nel tessuto adiposo e nel muscolo scheletrico stimolando la traslocazione e l'attività di GLUT4; tale attività risulta direttamente correlata sia alla capacità di eliminare l'eccesso di glucosio nel sangue sia alla sensibilità all'insulina. Nel diabetico, l'eccesso di energia e l'iperinsulinemia prolungata sopprimono la risposta delle cellule muscolari e delle cellule adipose all'insulina, in parte attraverso la riduzione dei livelli di GLUT4 nella membrana (23).

L'esercizio fisico è lo stimolo più potente per aumentare l'espressione del GLUT4 nel muscolo scheletrico, un effetto che può contribuire a migliorare sia l'azione dell'insulina e l'eliminazione del glucosio, sia il maggiore accumulo di glicogeno muscolare dopo un esercizio fisico sia in persone in salute che non in salute.

Questo è molto importante se consideriamo che il muscolo scheletrico è quantitativamente il più importante tessuto coinvolto nel mantenimento dell'omeostasi degli zuccheri, captando circa l'80% del glucosio disponibile in seguito alla sua ingestione. Il meccanismo, mediante il quale si verifica la captazione del glucosio del muscolo scheletrico, avviene con l'induzione sia dall'insulina che dalla contrazione muscolare, con meccanismi che coinvolgono in modo differente le *pathway* dei segnali di Ca²⁺. L'esercizio fisico, intervenendo positivamente su tali *pathway*, determina sia un decremento della resistenza all'insulina che un aumento della presenza dell'insulina per la traslocazione di GLUT4 nei muscoli scheletrici (24).

Riduzione dell'HbA1c

La HbA1c è un tipo di emoglobina (Hb) prodotta dalla reazione di Maillard, una reazione che, in realtà, fa parte di un processo di reazioni più complesso in cui entrano a far parte i prodotti finali della glicazione avanzata (*Advanced Glycation End Products*, AGE); importanti prodotti che determinano danno cellulare. Gli AGE derivano da una reazione chimica non enzimatica (glicazione) che permette alle molecole di zucchero di reagire sia con le proteine del sangue sia con le proteine intra ed extra cellulari, dando luogo alla formazione di glicoproteine deformate e mal funzionanti. Per ciò che riguarda le proteine del sangue, come la globina dell'Hb, la HbA1c si forma in soggetti che, pur avendo valori normali di Hb, presentano alte concentrazioni di glucosio plasmatico (25). I valori normali di Hb di riferimento medio per donne, uomini e bambini sono: 12,00-16,00 g/dL (26).

Gli AGE, possedendo una reattività superiore rispetto allo zucchero di provenienza, interagiscono con i loro recettori di membrana (*Receptor for Advanced Glycation End-products*, RAGE) presenti su differenti tipi di cellule. L'interazione AGE-RAGE induce l'attivazione del

fattore nucleare $K1\beta$ (*Nuclear Factor-Kappa 1 β* , NF- $K1\beta$) presente nei RAGE delle cellule recanti tali recettori come per esempio le cellule che partecipano al turnover osseo. Questa attivazione, si traduce in un aumento dell'espressione di citochine (Interleukin- 1β , IL- 1β) e TNF- α e molecole di adesione dando luogo al processo infiammatorio che conduce ad uno squilibrio delle cellule ossee ovvero ad uno squilibrio tra gli osteoclasti (cellule del assorbimento osseo) e osteoblasti (cellule della formazione ossea) (27).

Nella Figura 1 viene schematizzato il processo infiammatorio che accade nelle cellule ossee dopo l'interazione AGE-RAGE.

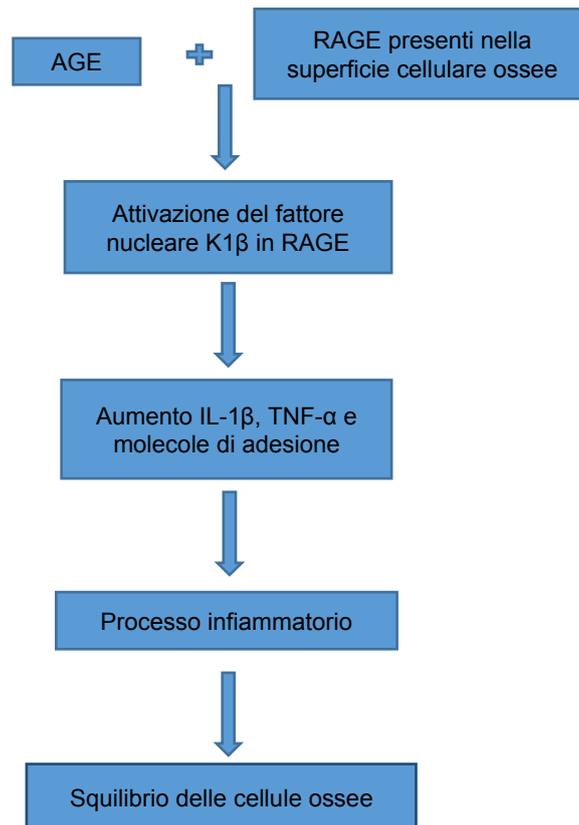


Figura 1. Processo infiammatorio nelle cellule ossee dopo l'interazione AGE-RAGE

È interessante evidenziare che i prodotti della reazione di Maillard e perciò dell'HbA1c, oltre a derivare dai prodotti glicosilati, si formano anche a partire da intermedi di derivazione lipidica, da cui poi, si generano i prodotti finali della lipossidazione avanzata (*Advanced Lipoxidation End-products*, ALE); la dislipidemia è un fenomeno molto frequente, che costituisce un'ulteriore importante fonte di alterazione proteica (28).

La presenza sia di AGE che di ALE si accresce con il trascorrere dell'età che, accumulandosi specialmente nella matrice extracellulare, determinano l'avvio del processo infiammatorio nei tessuti le cui cellule presentano i RAGE. Questo aumenta il rischio di sviluppare, non solo l'osteoporosi, ma anche altre malattie cronic-degenerative nelle cui cellule sono presenti tali recettori.

Qui di seguito, verranno elencati esempi degli effetti dannosi causati dall'accumulo cronico di AGE all'interno della matrice extracellulare:

1. I macrofagi attivati sono una fonte notevole di AGE e il loro conseguente accumulo in presenza di albumina determina l'interazione AGE-albumina; l'accumulo degli AGE è importante in quanto l'albumina, prodotta dal fegato, costituisce circa il 60% delle proteine plasmatiche. L'interazione AGE-albumina viene indicata come una *pathway* comune che agisce sia nella progressione di malattie come il diabete e l'aterosclerosi sia come causa di mutamenti patologici di molte malattie croniche come la malattia di Alzheimer, la malattia di Parkinson e il danno cerebrale alcolico (29).
2. La stimolazione della formazione di legami incrociati covalenti con le proteine biomeccaniche del tessuto osseo come: BGP (*Serum bone Gla Protein* o osteocalcina, BSP (*Bone SialoProtein* o sialoproteina) e collagene. La glicazione delle proteine ossee disturbando l'equilibrio del processo di rimodellamento del tessuto osseo favorisce la perdita dell'osso; tale squilibrio è un fattore di rischio basilare di osteoporosi. Nella Figura 2 viene rappresentata la possibile reazione fisiologica tra gli AGE e il collagene presente nella matrice extra-cellulare del tessuto osseo.

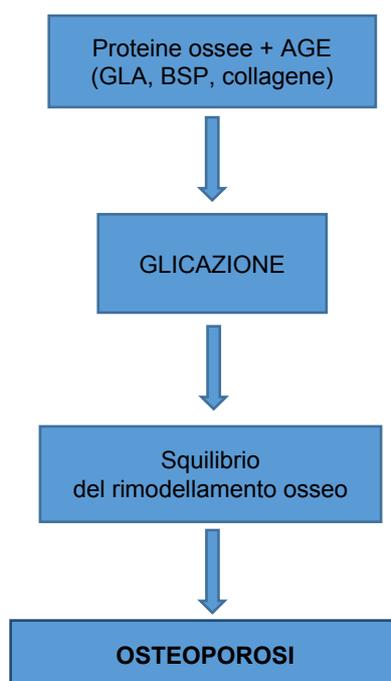


Figura 2. Possibile reazione fisiologica tra AGE e collagene presente nella matrice extracellulare del tessuto osseo

3. La scarsa produzione di collagene da parte dei fibroblasti con successivo invecchiamento della pelle (30); inoltre, è da ricordare che il collagene è la proteina più abbondante nell'uomo e negli animali, costituendo circa il 30% delle proteine corporee totali, da qui l'importanza di questi eventi soprattutto nelle ossa dove il collagene è contenuto più del 60% del totale (6).
4. L'irrigidimento dei tessuti con l'induzione o dell'aumento della pressione sanguigna o dell'insufficienza cardiaca diastolica conducenti alle CVD (30).

Pertanto, si comprende l'importanza dei legami AGE-RAGE in quanto contribuisce sia allo stato infiammatorio sia alla patogenesi delle malattie croniche (31). Inoltre, essendo l'interazione AGE-RAGE un comune fattore di queste malattie può spiegare che, in alcuni casi, le malattie croniche si possono presentare in associazione tra loro. Questo dà maggiore rilevanza al monitoraggio dell'accumulo dei AGE che, attraverso il solo controllo dell'HbA1c, può aiutare a valutare il decorso della malattia. Un esempio è quello che accade nei pazienti con diabete mellito; in questi pazienti il controllo dell'HbA1c può facilitare a comprendere:

- se cambiando solo gli stili di vita, come ad esempio fare una alimentazione corretta ed attività fisica regolare, sono sufficienti a stabilizzare il diabete;
- se invece non è sufficiente il solo cambiamento degli stili di vita, si debba ricorrere anche al trattamento insulinico al fine di stabilizzare il diabete;
- se si devono considerare altre strategie se non sono sufficienti i cambiamenti degli stili di vita e il trattamento con la sola insulina al fine di non arrivare agli effetti collaterali del diabete (32).

Il monitoraggio del diabete attraverso HbA1c è particolarmente seguito negli Stati Uniti; molti pazienti con diabete mellito di tipo 2 vengono monitorati valutando l'HbA1c; l'*American Diabetes Association* ha stabilito che l'obiettivo terapeutico da raggiungere deve essere almeno di HbA1c < 7%. I soggetti diabetici che riescono a raggiungere e mantenere i loro livelli di HbA1c entro il 7% e che partecipano loro stessi attivamente a conseguire tali obiettivi, hanno molte più possibilità di ritardare o prevenire le complicanze diabetiche rispetto ai soggetti con un valore pari o superiore all'8% (34).

Anche se nei pazienti diabetici il controllo della sola HbA1c può dare indicazioni importanti sul decorso della malattia, ricerche hanno evidenziato che se tale controllo è unito al dosaggio della glicemia a digiuno (*Fasting Plasma Glucose*, FPG) e della glicemia postprandiale (*Postprandial Glucose*, PPG) si può contribuire, non solo alla valutazione della glicemia complessiva, ma anche delle sue complicanze (33).

Due studi di meta analisi di 12 mesi su adulti e bambini rispettivamente, hanno valutato in modo sistemico l'efficacia degli interventi sullo stile di vita (la dieta o l'attività fisica o entrambi) sulla regolazione del glucosio usando come indicatori HbA1c, FPG, insulina a digiuno (fasting insulin FI) e peso corporeo:

- *Primo studio*
 eseguito su adulti di età \geq di 18 anni che presentavano o il diabete o non presentavano tolleranza al glucosio alterata (*Impaired Glucose Tolerance*, IGT). Gli interventi con entrambe l'attività fisica e la dieta hanno avuto i maggiori effetti positivi sulla riduzione del glucosio, migliorando notevolmente FPG, HbA1c, FI e il peso corporeo. Tali miglioramenti, riscontrandosi sia tra gli adulti senza IGT che tra quelli diabeti, potrebbero ridurre la progressione della iperglicemia nel diabete mellito tipo 2 (35).

– *Secondo studio*

eseguito su bambini e giovani adolescenti di età \leq di 18 anni che presentavano tutti il diabete, con la sola l'attività fisica si avevano effetti benefici sulla HbA1c e conseguentemente sul diabete mellito (36).

Inoltre, studi clinici hanno dato indicazioni sul tipo di esercizi fisici che risulta idoneo per il raggiungimento e mantenimento dei buoni livelli di HbA1c. Gli interventi efficaci nei pazienti diabetici sembrano essere, oltre la dieta a basso contenuto di carboidrati, la combinazione tra i due tipi di allenamenti *weight-bearing exercises* e *resistance training exercises*. Infatti, un allenamento aerobico combinato con un allenamento di resistenza aumenta la capacità del paziente di sostenere a lungo un certo sforzo, senza che si determini un calo del livello prestativo. Pertanto, nel paziente diabetico si struttureranno programmi dietetici e di allenamenti in relazione alla durata, all'intensità e al gesto motorio richiesto. Allo stesso tempo, anche il paziente stesso con l'auto-monitoraggio del glucosio nel sangue, monitorerà l'impatto di tale programmazione sulla sua glicemia (37).

Inoltre, è interessante evidenziare che, il diabete mellito di tipo 2 essendo caratterizzato da attivazione endoteliale le cui particolarità sono una ridotta vasodilatazione (già in presenza di insulino-resistenza), un'umentata aggregazione piastrinica e un incremento dell'adesività leucocitaria alla parete arteriosa, un recente studio su 137 pazienti diabetici, ha indicato che l'esercizio fisico per 12 mesi, riduce l'attivazione endoteliale associata con un miglioramento HbA1c. Inoltre, la riduzione della attivazione endoteliale con gli esercizi fisici avviene, non solo nei pazienti diabetici, ma anche nei pazienti che presentano malattie dell'arteria coronarica (38). Questo indica maggiormente come le malattie cronico-degenerative possono essere associate tra loro e che l'attività fisica può condurre a effetti benefici per entrambi le malattie.

Miglioramento dell'insulino-resistenza

Anche se si è già parlato dell'insulino-resistenza nel corso della discussione sul diabete, per l'importanza che ha, questo argomento merita un'attenzione particolare. Il diabete di tipo 2 si sviluppa più comunemente con insulino-resistenza progressiva in quanto le cellule dell'organismo diminuiscono la propria sensibilità all'azione dell'insulina.

Ricordando che l'insulina stimola il trasporto di glucosio dal sangue ai vari tessuti, nel tessuto muscolo-scheletrico il glucosio viene utilizzato per avere energia sotto forma di ATP, al fine di compiere tutte le attività salutari per l'organismo dal semplice movimento allo sport. Con l'insulino-resistenza si ha una permanenza del glucosio nel sangue e conseguente innalzamento della glicemia e dell'insulina ematica. Pertanto, non fare abbastanza attività fisica e mangiare cibi ricchi di zuccheri raffinati sono indicate tra le cause importanti dell'instaurarsi dell'insulino-resistenza. Questo porta che gli individui in sovrappeso hanno un maggiore rischio di sviluppare insulino-resistenza e, perciò, di sviluppare il diabete di tipo 2. In questi soggetti si evidenzia maggiormente, che la distribuzione del grasso corporeo, particolarmente quello addominale, è così strettamente correlato all'insulino-resistenza che l'obesità addominale viene spesso considerata come un *marker* clinico per questo disequilibrio metabolico (39).

Il meccanismo mediante il quale l'insulino-resistenza progressiva può sviluppare il diabete di tipo 2 si può spiegare attraverso tre percorsi principali che possono essere così riassunti:

1. un accumulo di intermedi lipidici nel muscolo-scheletrico determina un sostenuto surplus energetico compromettendo il segnale dell'insulina prima di legarsi al suo recettore;

2. lo stress ossidativo (di cui si parlerà in seguito) e l'inattività fisica inducono insulino-resistenza, creando un ambiente che interferisce con il segnale insulinico;
3. molti mediatori infiammatori hanno mostrato di influenzare negativamente il segnale dell'insulina e l'espressione genica dei trasportatori del glucosio (40).

Per comprendere le interferenze negative nel segnale insulinico si deve ricordare che il meccanismo mediante il quale l'insulino-resistenza progressiva determina lo sviluppo del diabete di tipo 2 è un meccanismo complesso che implica l'attivazione di numerosi segnali all'interno della cellula potenzialmente suscettibili a numerose interferenze; le cellule particolarmente sensibili sono le cellule muscolari e le cellule adipose. I segnali di attivazione sostanzialmente possono essere riassunti in tre passi:

– *Segnale A*

L'insulina si lega al suo recettore localizzato sulla superficie cellulare e attiva in primo luogo il “segnale A”, responsabile della traslocazione dei GLUT sulla superficie cellulare. Una volta che si sono posizionati sulla membrana plasmatica questi trasportatori costituiscono dei veri e propri canali che consentono l'ingresso del glucosio nella cellula;

– *Segnale B*

Il metabolismo del glucosio a livello cellulare è regolato anche dal secondo segnale “segnale B”, responsabile della trasformazione del glucosio in glicogeno attraverso l'azione di alcuni enzimi tra cui la esochinasi (fosforila il glucosio in glucosio 6-fosfato) e la glicogeno-sintetasi (interviene nel legare una molecola di glucosio all'estremità non riducente della catena di glicogeno);

– *Segnale C*

L'insulina ha effetti importanti sulla trascrizione genica in quanto può regolare la biosintesi dei trasportatori del glucosio attraverso un aumento dei livelli di mRNA dei GLUT, anche questo processo è regolato dall'attivazione di uno specifico segnale prodotto dall'insulina “segnale C”.

È importante sottolineare che la piena azione insulinica sul metabolismo del glucosio è costituita dal risultato della integrazione di tutti i segnali. Affinché l'insulina possa trasmettere pienamente il suo messaggio biologico alla cellula, i tre segnali devono essere attivati in maniera efficace e bilanciata. Se non accade questo, l'organismo risponderà con l'aumento della resistenza all'insulina e della glicemia (41).

L'attività fisica può migliorare la sensibilità all'insulina opponendosi a ciascuno di questi tre meccanismi di insulino-resistenza, oltre a fornire una via per consumare il glucosio assorbito dal tessuto muscolare bypassando l'insulina; in tale condizioni, l'attività fisica può avere la capacità di servire come misura preventiva.

Inoltre, nelle persone con diabete di tipo 2 la capacità di contrazione muscolare per stimolare l'assorbimento del glucosio, indipendentemente dalla insulina, indica come l'allenamento fisico può essere considerato una “medicina” da usare sia come prevenzione che come trattamento del diabete di tipo 2 (40).

Malattie cardiovascolari

In accordo con *The National Coalition for Women's Health Research's 10Q Report*, il termine CVD viene indicato per descrivere le malattie del cuore e/o dei vasi del sangue.

La presenza di tali patologie è evidente negli USA dove è la principale causa di morte delle donne rispetto agli uomini; negli Stati Uniti è stato calcolato che più di 420.000 donne muoiono ogni anno di CVD (42). Per queste malattie, oltre ad essere riconosciute le differenze di sesso riguardo la mortalità, esiste anche la diversità dei sintomi tra maschi e femmine.

Per il benessere degli individui è necessario che il sistema cardiovascolare, supportato da un idoneo stile di vita, sia in buono stato di salute in quanto da tale sistema dipende la salute degli altri sistemi.

Per esempio, l'impostazione individuale di una dieta equilibrata nella salute cardiovascolare è utile poiché permette di utilizzare al meglio l'ossigeno, sulla base della comparazione della percentuale del valore del massimo consumo d'ossigeno (VO₂max) e della frequenza cardiaca. Conoscere il VO₂max per alimento, durante la vita dell'individuo, è particolarmente vantaggioso con l'invecchiamento a causa del lento e progressivo deterioramento del sistema arterioso. Il danneggiamento dei vasi arteriosi (fatta eccezione per le arterie polmonari e per le arterie ombelicali) è la principale causa di infarto del miocardio sia negli uomini che nelle donne, soprattutto nei Paesi con alimentazione ricca di prodotti animali (43).

Studi hanno evidenziato che, per ambedue i sessi, gli esercizi fisici aerobici controllati, mantenendo il buono stato del VO₂max, migliorano la qualità della vita e, conseguentemente, riducono le cause di mortalità e morbilità cardiovascolare soprattutto nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica e con sintomi da lieve a moderati. In questi casi, si deve sempre evidenziare che, basterebbero 30 minuti di attività fisica giornaliera ed un equilibrio alimentare per migliorare la salute del cuore e, conseguentemente, per potenziare la forza muscolare ed il benessere delle ossa. Inoltre, diminuendo la ospedalizzazione, si limitano sia i costi della spesa pubblica sia i processi di immobilismo che conducono, a loro volta, al danno del tessuto osseo (44).

Tuttavia, è bene ricordare che l'attività fisica non può sostituire un'eventuale terapia farmacologica ma può servire da supporto per il trattamento medico delle CVD, trattamento che risulta essere non sostanzialmente diverso tra maschi e femmine pure con la presenza di differenze nella sintomatologia (14).

La conoscenza della eventuale esistenza di trattamenti diversi potrebbe dare maggiore enfasi a nuovi studi di correlazione tra: CVD e osteoporosi (45); CVD e diabete mellito (46); CVD e dislipidemie/ipercolesterolemia (47); osteoporosi e dislipidemie (48); anche mediante il riconoscimento di diete e esercizi fisici adeguati per queste malattie.

Questo riconoscimento è interessante da valutare, se consideriamo che alcune ricerche sulle nuove terapie farmacologiche, hanno evidenziato che una terapia per una malattia cronica può avere effetti positivi su un'altra malattia cronica soprattutto se associata a buoni stili di vita come accade per esempio tra dislipidemie e diabete mellito. Pazienti adulti con ipercolesterolemia primaria associata a dislipidemia, la somministrazione della pitavastatina, (statina tra i farmaci di elezione per questo tipo di patologie) e in combinazione con esercizi fisici e alimentazione corretta, determina una significativa riduzione della progressione del rischio di sviluppare IGT e perciò di sviluppare il diabete di tipo 2 (46); da qui l'importanza di ricercare terapie sempre più rivolte in tale direzione.

CVD e osteoporosi

Per l'importanza dell'associazione tra CVD e osteoporosi, tale argomento merita un'attenzione particolare. Per anni, si è pensato che l'osteoporosi e le CVD erano malattie croniche indipendenti che aumentavano notevolmente con l'avanzare dell'età. Studi hanno stabilito però, con crescente evidenza, l'associazione tra l'osteoporosi e CVD; la salute vascolare sembra avere un forte effetto sulla salute dello scheletro e viceversa. Tanto è vero che tali studi hanno indicato che gli aumenti dei livelli di osteoprotegerina (Osteoprotegerin, OPG), sclerostina, e fattore di crescita dei fibroblasti 23 (*Fibroblast Growth Factor-23* FGF-23), possono spiegare e predire l'occorrenza sia delle fratture osteoporotiche che degli eventi cardiovascolari, essendo importanti indicatori per le due patologie (49).

L'associazione tra CVD e osteoporosi è anche spiegata dai comuni meccanismi fisiopatologici come:

- l'infiammazione cronica svolge un ruolo importante nello sviluppo di entrambi le patologie per l'aumento della presenza di citochine pro-infiammatorie come IL-6 e TNF- α essendo presenti sia nelle malattie vascolari che nell'incremento del riassorbimento osseo;
- l'aumento delle stesse citochine pro-infiammatorie IL-6 e TNF- α è presente anche nel tessuto adiposo di soggetti obesi, da qui l'importanza dell'associazione tra obesità e CVD e conseguentemente tra obesità e osteoporosi;
- la presenza di steroidi sessuali interessano, sia le ossa che il sistema vascolare, per esempio, gli estrogeni svolgono un ruolo nelle CVD ed osteoporosi attraverso i loro effetti su: IL-6, TNF- α , OPG;
- la condivisione tra CVD ed osteoporosi dei meccanismi che coinvolgono, oltre l'inattività fisica, altri fattori di rischio modificabili come per es.: il fumo, l'età, l'uso di bevande alcoliche e il post-menopausa (50);
- non solo negli adulti con CVD, ma anche nei bambini ed adolescenti tra i 5 e 17 anni di età con problemi cardiocircolatori si riscontra un effetto benefico dell'esercizio, come viene anche indicato dal test 6MWT (*Six-minute Walk Test*). Il 6MWT è un semplice e sicuro test ben consolidato sia tra le varie fasce di età sia tra le diverse popolazioni che presentano abitudini differenti.

Per esempio, nei giovani pazienti con CVD e malattie respiratorie tale test permette di valutare e quantificare la capacità funzionale di una camminata di 6 minuti rispetto a bambini ed adolescenti sani sottoposti allo stesso test (51). Pertanto, passeggiare anche per questa fascia di età, non solo migliora le CVD e le malattie respiratorie nei giovani pazienti, ma può essere un valido aiuto per il buon raggiungimento del picco di massa ossea (*Bone Mass peak*, BMP) e di conseguenza, per il consolidamento della struttura ossea in fase di sviluppo.

Questo sottolinea l'importanza che l'attività fisica abituale può essere considerata una strategia efficace di prevenzione e/o terapeutica, non solo per l'osteoporosi primaria (non si può identificare una causa) e secondaria (si può identificare una causa), ma anche per le CVD sia nei maschi che per le femmine nelle varie fasce di età (52).

Dislipidemie

Il termine generico di dislipidemia indica una qualsiasi condizione clinica nella quale sono presenti nel sangue elevate concentrazioni di lipidi come: colesterolo, trigliceridi e fosfolipidi.

Le dislipidemie possono essere:

- *primarie*
se geneticamente determinate e possono già manifestarsi durante l'infanzia;
- *secondarie*
se in relazione ad altre patologie (es. diabete mellito, ipotiroidismo, sindrome nefrosica, insufficienza renale cronica, colestasi, sindrome di Cushing, acromegalia), all'assunzione di farmaci (es. estroprogestinici, glicocorticoidi, beta-bloccanti, diuretici) o allo stile di vita e si possono presentare più in avanti nel corso della vita.

Anche se le varie forme di dislipidemie hanno origine diversa, conseguenze differenti sulla salute dell'individuo e avere vari trattamenti farmacologici, il trattamento preventivo e/o terapeutico comune risulta essere l'attività fisica (53).

Alcuni studi hanno evidenziato l'importanza di effettuare attività fisica in presenza di dislipidemia che si evidenzia particolarmente con gli aumenti ematici dei lipidi.

La necessità di effettuare attività fisica è dovuta al fatto che le dislipidemie sono uno dei principali fattori di rischio modificabili cardiovascolari. In particolare, uno studio ha valutato che:

- L'aumento di intensità delle prestazioni fisiche favorisce non solo il metabolismo energetico che conduce alla riduzione del colesterolo e trigliceridi con diminuzione della pressione arteriosa, ma facilita anche il metabolismo lipidico con conseguente diminuzione di accumulo del grasso corporeo, determinando un minore peso e perciò un minor danno alle ossa, soprattutto se soggette a fragilità.
- L'intensità della ginnastica che favorisce un minore deposito di grasso, potrebbe essere correlata all'incremento del metabolismo energetico post-esercizio mediato da stimolazione β 1-adrenergica. I β -adrenergici sono i recettori adrenergici di membrana che interagiscono con l'adrenalina e altre catecolamine e, in base all'accoppiamento tra stimolatore e recettore, sono classificati in α 1, α 2, β 1, β 2, β 3. L'attività fisica promuovendo, un aumento della temperatura corporea e del consumo di energia da parte delle cellule, stimolano i recettori β 1-adrenergici di tipo eccitatorio delle cellule. Questa stimolazione favorisce così un incremento dell'eccitabilità delle cellule per cui, le cellule stesse, aumentano il consumo di energia. A livello degli adipociti accade che la stimolazione dei recettori β 1-adrenergici favorisce l'aumento della lipolisi, incrementando la liberazione degli acidi grassi nella circolazione sanguigna. Questi grassi sono in seguito utilizzati dalle altre cellule come fonte di energia; in particolare, nelle cellule muscolari la stimolazione dei β 1-adrenergici aumenta l'ossidazione dei grassi nei mitocondri, gli organelli cellulari dove l'ossigeno viene utilizzato per produrre energia (54).

È da sottolineare sempre, che la gestione degli esercizi fisici sistemici deve essere accompagnata, oltre che da uno stile di vita idoneo (es. l'astensione dal fumo di sigaretta), dagli accertamenti clinici (es. pressione arteriosa, glicemia) e dalla verifica del mantenimento e/o riduzione del peso corporeo.

Numerosi studi riportano, come nel caso del raggiungimento/mantenimento dei buoni livelli di HbA1c (di cui si è già discusso), che l'esercizio aerobico combinato con la perdita di peso riduce significativamente il colesterolo totale nel sangue, con una riduzione di HDL-C (*Low-Density Lipoprotein Cholesterol*) e un miglioramento di LDL-C (*High-Density Lipoprotein Cholesterol*), accompagnato ad un calo dei trigliceridi.

I benefici ottenuti con gli esercizi si possono vedere semplicemente con gli esami del sangue che evidenziano l'incremento del rapporto HDL/LDL plasmatico.

Per maggiore chiarezza, il rapporto HDL/LDL viene indicato come aumento del colesterolo HDL (è il colesterolo utilizzato per rimuovere il colesterolo LDL in eccesso portandolo al fegato dove viene eliminato) e riduzione del colesterolo LDL (è il colesterolo che tende a depositarsi sulle pareti delle arterie, contribuendo a formare placche aterosclerotiche).

Gli studi hanno individuato che la combinazione tra gli allenamenti aerobici con quelli anaerobici hanno prodotto una riduzione del non-HDL-C (è il colesterolo totale meno HDL-C) indipendentemente dalle variazioni del peso corporeo, mentre il solo esercizio aerobico ha mostrato effetti benefici transitori per la lipemia post-prandiale che si osserva di frequente nel diabete tipo 2 (55).

Tuttavia, per valutare i limiti di normalità per i lipidi plasmatici si deve tenere conto che questi, variano anche in base al sesso ed all'età.

È stato dimostrato che la consistenza della riduzione della lipemia post-prandiale, oltre che dal tipo di esercizio fisico, dal sesso e dall'età, è influenzata dal deficit di energia che si riscontra dopo l'attività fisica. Ridurre, poi, la lipemia post-prandiali vuol dire anche ridurre il rischio di CVD (56).

Nelle CVD, l'esercizio fisico di tipo aerobico, mediante meccanismi che influenzano positivamente l'equilibrio endocrino-metabolico, induce modifiche favorevoli in senso antiaterogeno del metabolismo lipidico, cioè prevedendo e/o riducendo la chiusura e l'indurimento delle arterie.

I meccanismi di azione che vengono coinvolti possono essere così riassunti:

- calo dell'insulinemia;
- aumento del GH (*Growth Hormone*), cortisolo e catecolamine;
- aumento dell'attività della LPL (*Lipoprotein Lipase*), con incremento della lipolisi;
- aumento di attività dell'enzima LCAT (*Lecithin-Cholesterol Acyl Transferase*) e ridotta attività della HTGL (*Hepatic Triglyceride Lipase*);
- calo dei trigliceridi e delle principali lipoproteine che li veicolano (es. VLDL, *Very Low Density Lipoprotein*).

È bene specificare che tutti questi effetti sull'assetto lipidico si possono ottenere con l'esecuzione di lavoro aerobico di moderata intensità per 3 volte alla settimana; un aumento di intensità e/o di frequenza non comporta ulteriori miglioramenti (57).

Considerazioni finali

Da quanto descritto si sottolinea che, l'attività fisica regolare associata ad una terapia nutrizionale idonea sono il fulcro del *management* del paziente con CVD e/o dislipidemico che permettono di aiutare a gestire anche le altre malattie cronico-degenerative come il diabete mellito e l'osteoporosi.

È necessario sempre evidenziare che, se per tali patologie l'attività fisica e l'equilibrio nutrizionale sono insufficienti, si devono associare le cure farmacologiche sia negli adulti che nei giovani. Questo è particolarmente indicativo nel caso delle terapie osteoporotiche, in cui nei casi gravi di osteoporosi che conducono a fratture, si usano farmaci anti-riassorbimento (es. bisfosfonati, denosumab) (58) o farmaci anabolici (es. teriparatide) (59) essendo, con meccanismi differenti, importanti e potenti inibitori del turnover dell'osseo.

MALATTIE CRONICO-DEGENERATIVE, RADICALI LIBERI E STRESS OSSIDATIVO

Molte ricerche hanno considerato che esiste un meccanismo comune alla base di numerose patologie associate all'invecchiamento che colpisce organi e tessuti diversi; tra queste patologie quelle maggiormente accreditate sono le malattie cronic-degenerative in quanto si evidenziano soprattutto con l'avanzare dell'età.

Questa ipotesi è incentrata sul ruolo primario svolto dai radicali liberi e fornisce un possibile modello comune per spiegare il processo dell'invecchiamento. La premessa iniziale di tale ipotesi è che, l'invecchiamento e alcune malattie a esso correlate sono la conseguenza di danni indotti dal fenomeno dello stress ossidativo (60).

Pertanto, in tale rapporto verrà discusso il ruolo dei radicali liberi e dello stress ossidativo nella presenza di malattie cronic-degenerative e si vuole anche evidenziare l'importanza dell'attività fisica quale possibile prevenzione nella loro presenza.

I *radicali liberi* si formano normalmente come conseguenza del metabolismo cellulare e come tali, sono eliminati da ogni singola cellula attraverso meccanismi specifici.

I radicali liberi, vengono prodotti in modo endogeno o in modo esogeno.

Le cause endogene di produzione dei radicali liberi sono:

- processi di respirazione cellulare;
- reazioni immunitarie;
- reazioni enzimatiche;
- processi infiammatori.

Le cause esogene di produzione di radicali liberi sono:

- fumo;
- radiazioni;
- agenti inquinanti;
- alcol;
- pasti ipercalorici e ad alto carico glicemico;
- pasti in disequilibrio acido-base.

In condizioni fisiologiche normali, vi è uno stato di equilibrio tra la produzione endogena di radicali liberi e la loro neutralizzazione da parte di meccanismi dell'organismo che agiscono cedendo, ai radicali liberi, l'elettrone che a loro manca. Quando, invece, prevale la produzione dei radicali liberi si viene a determinare un danno all'interno della cellula, interessando soprattutto il DNA ed i mitocondri. I conseguenti effetti sono: le anomalie cromosomiche, il danno cellulare, l'apoptosi e la necrosi.

Questi effetti, alla fine, si manifestano sotto forma di deterioramento dell'organismo e sono particolarmente manifesti con l'avanzare dell'età in quanto si associano, sempre più, ad una prevalenza dei sistemi ossidativi su quelli antiossidanti di difesa (61). Questo porta ad evidenziare che l'invecchiamento e le malattie croniche associate sono attivate dal danno ossidativo procurato alle macromolecole biologiche.

Il danno causato dai radicali liberi a tali macromolecole è dovuto all'essere molecole instabili poiché presentano un singolo elettrone non accoppiato localizzato nell'orbita esterna dell'atomo, che è pronto a reagire con altre molecole di cellule adiacenti. L'energia generata da tale configurazione è instabile e viene trasferita a queste molecole che, a loro volta, perdono la loro stabilità e funzione (62).

Stress ossidativo e attività fisica

L'importanza del ruolo svolto dai radicali liberi nel processo dell'invecchiamento e nelle malattie ad esso correlate, è ormai evidenziato da studi; la premessa iniziale di tale correlazione è la conseguenza dei danni indotti dal fenomeno dello stress ossidativo (63).

Il termine stress ossidativo viene associato ad uno sbilanciamento (squilibrio redox) fra l'eccessiva produzione di fattori ossidanti (soprattutto di radicali liberi come indicato sopra) e la diminuzione delle difese antiossidanti.

Gli antiossidanti possono avere:

- *Origine non enzimatica*
come i composti organici (coenzima Q10, acido urico, bilirubina) e le carenze di micronutrienti (selenio, zinco, rame, magnesio, vitamina A, vitamina C, vitamina E) c
- *Origine enzimatica*
come glutatione, superossido-dismutasi, catalasi, perossiredossine.

Antiossidanti di origine non enzimatica

Tra gli antiossidanti di origine non enzimatica si evidenzia il coenzima Q10, dove Q è chinone o chinone e 10 è numero di unità isopreniche presenti nella catena degli coenzimi.

Durante l'invecchiamento il coenzima Q10, pur essendo sintetizzato da tutte le cellule dell'organismo, la sua produzione diminuisce fisiologicamente; per tale motivo questo può essere una causa diretta o indiretta delle malattie croniche o dei problemi di salute legati all'età. Numerose ricerche biologiche e cliniche hanno evidenziato un effetto positivo della somministrazione orale di coenzima Q10 che ristabilisce i livelli fisiologici ematici e tissutali, migliorando la sintomatologia clinica.

Alcuni studi hanno indicato che il coenzima Q10 può essere utilizzato:

- a dosaggi che vanno da 30 mg a 100 mg
per contrastare il processo di invecchiamento generale e nei fenomeni legati al declino senile, cioè utilizzato come *anti-aging*;
- a dosaggi più elevati
per contrastare il danneggiamento di alcuni tessuti nelle patologie degenerative, particolarmente nelle CVD (64).

Nelle CVD la somministrazione di dosaggi elevati risulta molto utile in quanto a livello cardiaco il coenzima Q10 è assai concentrato poiché le cellule cardiache consumano alti livelli di grassi a scopo energetico a tal punto che, in queste cellule, sono presenti mitocondri numerosi e di grosse dimensioni.

In tali condizioni, il meccanismo d'azione dei maggiori apporti di coenzima Q10 è quello di migliorare l'efficienza della catena di trasporto degli elettroni, aumentando l'energia disponibile per l'attività cardiaca, alleviando così i sintomi della malattia (65).

Inoltre, la correlazione tra le CVD e la disponibilità del coenzima Q10 è particolarmente rilevante del momento che, negli ultimi anni, studi hanno indicato associazioni importanti tra CVD e osteoporosi (66); questo pone maggiormente la necessità di effettuare una idonea attività fisica a scopo preventivo.

Effettuare una idonea attività fisica è ancora più importante dal momento che ricerche hanno considerato che, gli effetti del coenzima Q10 risentono dal tipo di attività fisica.

Un esercizio ad alta intensità induce un'alta produzione di radicali liberi con reazioni infiammatorie e danno muscolare ripercuotendosi sull'organismo con dolore muscolare, gonfiore, perdita della funzione muscolare e riduzione delle proteine muscolari ematiche (es. la creatina-chinasi, la mioglobina).

Mentre, un'attività fisica breve e moderata non influisce sullo stato di equilibrio tra la produzione endogena di radicali liberi e la loro neutralizzazione da parte dei meccanismi antiossidanti dell'organismo (67).

Antiossidanti di origine enzimatica

Tra gli antiossidanti di origine enzimatica il glutatone riveste un ruolo molto importante in quanto è il più potente fra gli antiossidanti prodotti dall'organismo ed è presente in tutte le cellule, soprattutto nelle cellule epatiche degli esseri viventi (68).

Oltre per causa dell'invecchiamento, in cui vi è un lento declino della capacità naturale del corpo di sintetizzare il glutatone, esistono altre cause che determinano un decremento dei livelli di glutatone nelle cellule come: lo stress, i traumi, le infezioni, le degenerazioni cellulari e gli stili di vita non idonei come le variazioni nell'intensità dell'esercizio fisico.

Analogamente al coenzima Q10, l'attività fisica se praticata in modo energico, come nel caso di uno sport o di un esercizio fisico intenso, può diventare stressogena. In questo caso vi è un aumento di calorie utilizzate come energia che incrementa il bisogno di glutatone intracellulare; tale incremento contribuisce alla riduzione del glutatone, con dirette e negative conseguenze sul benessere dell'individuo. Mentre con una attività moderata, il glutatone viene utilizzato per combattere i radicali liberi prodotti dai muscoli durante l'esercizio fisico (69).

Da quanto descritto, pur sottolineando la necessità di eseguire attività fisica per conservare le proprietà degli antiossidanti sia di origine enzimatica che non enzimatica, è fondamentale che l'attività fisica sia leggera e di breve durata al fine di non attivare l'aumento dei radicali liberi. Tali aumenti potrebbero innescare, a loro volta, mediante meccanismi diversi, ulteriori danni a organi e tessuti differenti.

Pertanto, per gli individui molto attivi, sarebbero ancora più necessarie le supplementazione di antiossidanti (o di alimenti ricchi di tali molecole) durante la loro attività fisica (70).

Anche in tale contesto, è importante ribadire sempre che:

- l'attività fisica moderata deve essere sempre valutata come prevenzione e/o coadiuvante nei programmi terapeutici delle malattie croniche-degenerative considerate;
- l'inserimento di tale attività nei programmi di prevenzione deve valutare l'età, il sesso e lo stato di salute dell'individuo.

ROS e attività fisica

Quando viene indicato il termine di stress ossidativo, in realtà, si intendono le specie reattive dell'ossigeno (*Reactive Oxygen Species*, ROS); questa sigla viene usata per indicare composti dell'ossigeno ad elevata attività ossidante e con spiccata tendenza a donare atomi di ossigeno ad altre sostanze.

Infatti, i ROS sono rappresentati maggiormente da radicali liberi centrati sull'ossigeno (es. il radicale idrossilico -OH, il radicale nitrossido NO-, l'anione superossido O₂), ma anche da altre specie non radicaliche, (es. il perossido di idrogeno: H₂O₂; l'ozono: O₃). La formazione, per via enzimatica o non enzimatica, di alcuni ROS nell'organismo avviene di continuo durante i normali processi metabolici che coinvolgono macromolecole come: lipidi, proteine, carboidrati, acidi nucleici.

In particolare, durante l'ossidazione dei lipidi, la formazione di radicali liberi centrati sull'ossigeno è facilitata dalla presenza di doppi legami nella molecola degli acidi grassi. Perciò, gli acidi polinsaturi, sotto l'azione dei radicali liberi, risultano più suscettibili alla perossidazione che può innescare una vera e propria catena di reazioni radicaliche. È bene ancora evidenziare che, se non vengono inattivati dai sistemi antiossidanti, i radicali liberi con la loro estrema reattività chimica possono danneggiare qualsiasi tipo di macromolecola cellulare, accrescendo il rischio di lesioni degenerative anche di natura neoplastica.

Tuttavia, nel corso degli anni sono intervenute nuove conoscenze che hanno modificato, almeno in parte, il concetto di negatività dei ROS. In certe condizioni i ROS/RNS (*Reactive Nitrogen Species*) consentono al nostro corpo di produrre, come reazione, delle sostanze anti-ROS/RNS che proteggono il nostro organismo; questo conferisce ai radicali liberi una potenzialità di funzioni che permea quasi tutti i fenomeni biologici.

Le evidenze disponibili mostrano che il ruolo più positivo dei ROS sta nella segnalazione cellulare che regola la quantità di ROS necessaria per il funzionamento delle cellule senza che accadano gli effetti deleteri che un eccesso di ROS potrebbe provocare (71).

Il meccanismo dell'effetto positivo dello stress ossidativo moderato potrebbe essere spiegato dal coinvolgimento dell'*imprinting* dei segnali molecolari di lipidi e proteine attraverso la formazione di prodotti da perossidazioni lipidiche e di addotti da proteine ossidate.

Questi prodotti e addotti di formazione potrebbero essere rappresentativi per la valutazione del ruolo dello stress ossidativo positivo nei vari stati evolutivi delle patologie, dimostrando che tale stress potrebbe essere un approccio preventivo e/o terapeutico nell'andamento dell'invecchiamento e nelle malattie associate all'età (72).

Sulla base di questo approccio, studi hanno posto l'attenzione sul ruolo della attività fisica misurata, come ulteriore misura di prevenzione che potrebbe essere utilizzata nelle malattie croniche associate all'invecchiamento; tale attività, potrebbe essere utile per prevenire i danni dello stress ossidativo che accadono particolarmente con il trascorrere dell'età.

Infatti, recenti ricerche hanno valutato gli effetti di una attività fisica intensiva e di breve durata (già descritta come *resistance training exercises*) rispetto a quella moderata (già descritta come *weight-bearing exercises*) sul processo di stress ossidativo nei soggetti anziani in salute. I dati hanno mostrato che l'attività intensiva aumenta la produzione dei ROS/RNS ed il danno dello stress ossidativo negli adulti più anziani, mentre l'attività moderata può proteggere i soggetti più anziani dallo stress ossidativo e rinforzare le loro difese antiossidanti.

Il meccanismo d'azione durante l'attività fisica, può essere spiegato dall'istaurarsi dei processi perossidativi lipidici e proteici che interessano sia le fibre muscolari scheletriche in attiva contrazione che la matrice extracellulare.

Gli esercizi prolungati o gli esercizi intensivi e di breve durata promuovono un maggiore rischio di produzione di radicali liberi nei muscoli scheletrici attivando la maggiore formazione di macromolecole ossidate (73).

Con una attività intensa e di breve durata o con una attività duratura le conseguenze del danno ossidativo si ripercuotono, non solo sul muscolo predisponendo alle lesioni traumatiche, flogistiche e da usura, ma anche sul tessuto connettivo dell'apparato locomotorio dando luogo a flogosi articolari e periarticolari, tendiniti e borsiti.

Il danno si può ripercuotere anche sulle cellule ematiche che possono migrare e/o andare fuori dai vasi sanguigni, con conseguente riduzione dell'efficacia delle difese immunitarie e una riduzione della capacità di trasporto dell'ossigeno al sistema muscolo-scheletrico coinvolgendo anche l'attività cardiaca.

CONCLUSIONI

Negli ultimi anni si è evidenziato che l'attività fisica, non è solo un efficace strumento di prevenzione per l'osteoporosi, ma può essere una precisa strategia da inserire nei programmi d'intervento terapeutico nei confronti di persone affette da malattie cronicogenerative tali come: il diabete mellito di tipo 2, le CVD, le dislipidemie e il sovrappeso/obesità. Questo è importante in quanto l'attività fisica, non solo, di per se, ha effetti positivi diretti sul metabolismo osseo ma, agendo anche sulle malattie cronicodegenerative (7), può aiutare a gestire indirettamente l'osteoporosi in cui l'inattività fisica è un importante fattore di rischio.

Studi hanno poi evidenziato che la patogenesi e lo sviluppo di molte malattie cronicodegenerative, inclusa l'osteoporosi, implicano la presenza di un meccanismo comune che interessa una incontrollata e continua esposizione a stress ossidativo (74).

Tuttavia, l'attività fisica a secondo come viene praticata può essere più o meno di supporto per le malattie cronicodegenerative. Recenti ricerche hanno, infatti, evidenziato che gli esercizi descritti come *resistance training exercises* promuovono un rischio maggiore di produzione di radicali liberi nei muscoli scheletrici attivando la formazione di lipidi e proteine ossidate. Mentre gli esercizi descritti come *weight-bearing exercises* possono proteggere dallo stress ossidativo e rinforzano le difese antiossidanti (70).

Inoltre, con un'attività intensa e di breve durata le conseguenze del danno ossidativo si ripercuotono, non solo sul muscolo scheletrico predisponendo alle lesioni traumatiche, flogistiche e da usura, ma anche su altri tipi di cellule e tessuti. Perciò una corretta attività fisica migliora la qualità della vita contribuendo a ridurre la morbilità e la mortalità in individui predisposti a tali malattie, mentre un esercizio incongruo altera il normale bilancio ossidativo predisponendo all'invecchiamento precoce (75).

È bene, però, sottolineare che, anche se è poco probabile che lo stress ossidativo rappresenti sempre l'evento primario di un processo patologico degenerativo, nel corso della malattia si possono verificare processi ossidativi che partecipano in modo sostanziale alla progressione del danno; tali processi possono essere sempre controllati da una attività fisica dolce e regolare (76).

Ciò, pone la necessità che l'esercizio fisico dovrebbe essere inserito nel normale *iter* preventivo; inoltre, la consapevolezza che non ci sono attualmente farmaci preventivi al rischio delle malattie croniche, rende l'esercizio fisico molto importante da praticare fin dall'adolescenza. Infatti, il crescente numero dei bambini e/o adolescenti obesi, indica maggiormente la necessità di un regolare programma di attività fisica nelle scuole. Inoltre, le evidenze suggeriscono che molte di queste malattie è più facile da prevenire che da curare anche in presenza di terapie farmacologiche migliorative e/o di terapie farmacologiche che le possono tenere sotto controllo (21).

Questo è molto importante dal momento che la cronicità di queste malattie porta alla necessità di cure continue e di trattamenti con costi elevati; perciò, la loro prevenzione garantisce considerevoli vantaggi sia alle singole persone, sia al Sistema Sanitario Nazionale riducendo le ospedalizzazioni e l'uso dei farmaci.

La gestione dell'attività fisica è importante da intraprendere soprattutto da quando, dopo vari anni, alle patologie cronicodegenerative è stata attribuita una giusta rilevanza clinica relazionata alla loro ingravescenza resa anche possibile dall'aumento significativo della vita media della popolazione. L'allungamento della vita ha dato loro maggiore visibilità, tanto da essere considerate un serio problema di sanità pubblica e socio-economico (77).

L'importanza della attività fisica è stata anche evidenziata dalla *World Health Organization* (WHO) che stima che circa 1,9 milioni di decessi in tutto il mondo sono attribuibili alla

inattività fisica e che almeno 2,6 milioni di morti sono dovuti al sovrappeso od all'obesi (78); in questi decessi spesso si sono riscontrati danni anche al tessuto osseo (79).

Inoltre, la WHO ha reso noto che l'inattività fisica interviene per il 10-16% nel cancro del seno, colon e retto e nel diabete di tipo 2, e per il 22% nelle CVD; il peso di queste e di altre malattie croniche, inclusa l'osteoporosi, è rapidamente aumentato negli ultimi decenni (78).

In conclusione, un'importante strategia di prevenzione è il perseguire giusti e sani stili di vita fin dalla adolescenza che possono essere attuati anche prima che si manifestino le patologie e eseguire l'attività fisica, può essere considerata una delle più importanti strategie attuabile a livello personale.

BIBLIOGRAFIA

1. Giella D. *Lezione V. Cenni sulle principali malattie cronico-degenerative*. Napoli: Pegaso Università Telematica.
2. Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute. *Malattie croniche*. Il Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. Disponibile all'indirizzo: <http://www.epicentro.iss.it/temi/croniche/croniche.asp>; ultima consultazione 4/8/2017.
3. Jakobsen A, Laurberg P, Vestergaard P, Andersen S. Clinical risk factors for osteoporosis are common among elderly people in Nuuk, Greenland. *Int J Circumpolar Health*. 2013;72:19596. doi: 10.3402/ijch.v72i0.19596.
4. El-Tawil A. Different prevalence of chronic-non-infectious diseases. *Iran J Public Health*. 2010;39:96-9.
5. Starup-Linde J, Vestergaard P. Management of endocrine disease: Diabetes and osteoporosis: cause for concern? *Eur J Endocrinol*. 2015;173:R93-9.
6. Stazi AV. *Attività fisica nella prevenzione dell'osteoporosi*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (Rapporti ISTISAN 15/39).
7. Woolf K, Reese CE, Mason MP, Beaird LC, Tudor-Locke C, Vaughan LA. Physical activity is associated with risk factors for chronic disease across adult women's life cycle. *J Am Diet Assoc* 2008;108(6):948-59.
8. Caspersen CJ, Powell KE, and G M Christenson GM Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* 1985;100:126-31.
9. Siegrist M. Role of physical activity in the prevention of osteoporosis. *Med Monatsschr Pharm* 2008;31:259-64.
10. Langford GA, McCurdy KW, Ernest JM, Doscher MW, Walters SD. Specificity of machine, barbell, and water-filled log bench press resistance training on measures of strength. *J Strength Cond Res* 2007;21:1061-66.
11. Gómez R, Monteiro H, Cossio-Bolaños MA, Fama-Cortez D, Zanesco A. Physical exercise and its prescription in patients with chronic degenerative diseases. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2010;27:379-86.
12. Lusenti C. Premessa. In: Regione Emilia-Romagna. *L'esercizio fisico come strumento di prevenzione e trattamento delle malattie croniche: l'esperienza dell'Emilia-Romagna nella prescrizione dell'attività fisica*. Bologna: Regione Emilia-Romagna; 2014. (Contributi 78). p. 5-6 .
13. Bergmann P, Body JJ, Boonen S, Boutsen Y, Devogelaer JP, Goemaere S, Kaufman J, Reginster JY, Rozenberg S. Loading and skeletal development and maintenance. *J Osteoporos* 2010;2011:786752.
14. Warburton D, Crystal Whitney N, Stephanie N, Gatto SN, Bredin S. Cardiovascular disease and osteoporosis: balancing risk management. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3:673-89.
15. Palermo A, D'Onofrio L, Eastell R, Schwartz AV, Pozzilli P, Napoli N. Oral anti-diabetic drugs and fracture risk, cut to the bone: safe or dangerous? A narrative review. *Osteoporos Int* 2015;26:2073-89.
16. Shanbhogue VV, Mitchell DM, Rosen CJ, Bouxsein ML. Type 2 diabetes and the skeleton: new insights into sweet bones. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:159-73.

17. Westcott WL. Resistance Training is Medicine: Effects of Strength Training on Health. *Curr Sports Med Rep* 2012;11:209-16.
18. McGown C, Birerdinc A, Younossi ZM. Adipose tissue as an endocrine organ. *Clin Liver Dis* 2014;18:41-58.
19. Hino K, Nagata H. Screening for adiponectin secretion regulators. *Vitam Horm.* 2012;90:125-41.
20. Arrigo T, Chirico V, De Vivo D, Valenti S, D'Amico G, Fede C, Munafò C, Salpietro C. Cytokine profile in children with obesity. *Italian Journal of Genetic and Pediatric Immunology* 2012;4(3).
21. Shapses SA, Sukumar D. Bone metabolism in obesity and weight loss. *Annu Rev Nutr* 2012;32:287-309.
22. Nathan DM. Diabetes: advances in diagnosis and treatment. *JAMA.* 2015;314:1052-62.
23. Gannon NP, Conn CA, Vaughan RA. Dietary stimulators of GLUT4 expression and translocation in skeletal muscle: A mini-review. *Mol Nutr Food Res* 2015;59:48-64.
24. Park DR, Park KH, Kim BJ, Yoon CS, Kim UH. Exercise ameliorates insulin resistance via Ca²⁺ signals distinct from those of insulin for GLUT4 translocation in skeletal muscles. *Diabetes* 2015;64:1224-34.
25. Robert L, Labat-Robert J. Role of the Maillard reaction in aging and age-related diseases. Studies at the cellular-molecular level. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:5-10.
26. Perria P. I valori normali dell'emoglobina negli adulti e le tabelle di riferimento. *Scienza e Salute* 2013.
27. Hein GE. Glycation endproducts in osteoporosis--is there a pathophysiologic importance? *Clin Chim Acta* 2006;371:32-6.
28. Vistoli G, De Maddis D, Cipak A, Zarkovic N, Carini M, Aldini G. Advanced glycoxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): an overview of their mechanisms of formation. *Free Radic Res* 2013;47 Suppl 1:3-27.
29. Byun K, Yoo Y, Son M, Lee J, Jeong GB, Park YM, Salekdeh GH, Lee B. Advanced glycation end-products produced systemically and by macrophages: A common contributor to inflammation and degenerative diseases. *Pharmacol Ther* 2017;pii: S0163-7258(17)30044-X.
30. Simm A, Müller B, Nass N, Hofmann B, Bushnaq H, Silber RE, Bartling B. Protein glycation - Between tissue aging and protection. *Exp Gerontol* 2015;68:71-5.
31. Reynaert NL, Gopal P, Rutten EP, Wouters EF, Schalkwijk CG. Advanced glycation end products and their receptor in age-related, non-communicable chronic inflammatory diseases; Overview of clinical evidence and potential contributions to disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2016;81(Pt B):403-18.
32. Kilpatrick E, Bloomgarden Z, Zimmet P. Is haemoglobin A1c a step forward for diagnosing diabetes? *BMJ.* 2009;339:b4432.
33. Rochester CD, Akiyode O. Novel and emerging diabetes mellitus drug therapies for the type 2 diabetes patient. *World J Diabetes.* 2014;5:305-15.
34. Aronoff SL. Rationale for treatment options for mealtime glucose control in patients with type 2 diabetes. *Postgrad Med.* 2017;129(2):231-41.
35. Zhang X, Imperatore G, Thomas W, Cheng YJ, Lobelo F, Norris K, Devlin HM, Ali MK, Gruss S, Bardenheier B, Cho P, Garcia de Quevedo I, Mudaliar U, Saaddine J, Geiss LS, Gregg EW. Effect

- of lifestyle interventions on glucose regulation among adults without impaired glucose tolerance or diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;123:149-64.
36. Quirk H, Blake H, Tennyson R, Randell TL, Glazebrook C. Physical activity interventions in children and young people with Type 1 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Diabet Med*. 2014;31:1163-173.
 37. Cox DJ, Gill Taylor A, Dunning ES, Winston MC, Luk Van IL, McCall A, Singh H, Yancy WS Jr. Impact of behavioral interventions in the management of adults with type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2013;13:860-68.
 38. Byrkjeland R, Njerve IU, Arnesen H, Seljeflot I, Solheim S. Reduced endothelial activation after exercise is associated with improved HbA1c in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diab Vasc Dis Res* 2017;14:94-103.
 39. Zambon A, Marchiori M, Manzato E. Dyslipidemia in visceral obesity: pathophysiological mechanisms, clinical implications and therapy. *G Ital Cardiol* 2008;9(Suppl 1-4):29S-39S.
 40. Buresh R. Exercise and glucose control. *J Sports Med Phys Fitness* 2014;54:373-82.
 41. Giorgino F. Il segnale intracellulare dell'insulina: complessità e interferenze nella trasmissione del messaggio. *Il Diabete* 2008;20:111-125.
 42. Wenger Nk, Hayes SN, Pepine C J, Roberts WC. Cardiovascular care for women: The 10-Q report and beyond. *Am J Cardiology* 2013;112:S2.
 43. Batacan RB Jr, Duncan MJ, Dalbo VJ, Tucker PS, Fenning AS. Effects of high-intensity interval training on cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Br J Sports Med* 2017;51(6):494-503.
 44. Fernhall B. Long-term aerobic exercise maintains peak VO₂, improves quality of life, and reduces hospitalisations and mortality in patients with heart failure. *J Physiother* 2013;59:56.
 45. Schacter GI, Leslie WD. Endocrinol Metab Diabetes and Bone Disease. *Clin North Am*. 2017;46:63-85.
 46. Wong SL, Donaghue KC. Traditional cardiovascular risk factors in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev* 2017 Jan 23. PMID: 28120713.
 47. Hoy SM. Pitavastatin: a review in hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2017;17(2):157-68.
 48. Wong SK, Chin KY, Suhaimi FH, Ahmad F, Ima-Nirwana S. The relationship between metabolic syndrome and osteoporosis: a review. *Nutrients* 2016;7:8.
 49. Laroche M, Pécourneau V, Blain H, Breuil V, Chapurlat R, Cortet B, Sutter B, Degboe Y; GRIO scientific committee. Osteoporosis and ischemic cardiovascular disease. *Joint Bone Spine* 2016;pii: S1297-319X(16)30177-4.
 50. Abramson BL, Melvin RG. Cardiovascular Risk in Women: Focus on Hypertension. *Can J Cardiol* 2014;30:553-9.
 51. Ulrich S, Hildenbrand FF, Treder U, Fischler M, Keusch S, Speich R, Fasnacht M. Reference values for the 6-minute walk test in healthy children and adolescents in Switzerland. *BMC Pulm Med* 2013;5:13-49.
 52. Lello S, Capozzi A, Scambia G. Osteoporosis and cardiovascular disease: an update. *Gynecol Endocrinol* 2015;25:1-5.

53. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011;217S:S1-S44.
54. Yoshioka M, Doucet E, St-Pierre S, Alm eras N, Richard D, Labrie A, Despr es JP, Bouchard C, A Tremblay A. Impact of high-intensity exercise on energy expenditure, lipid oxidation and body fatness. *International Journal of Obesity* 2001;25:332-9.
55. Gordon B, Chen S, Durstine JL. The effects of exercise training on the traditional lipid profile and beyond. *Curr Sports Med Rep.* 2014;13:253-9.
56. Freese EC, Gist NH, Cureton KJ. Effect of prior exercise on postprandial lipemia: an updated quantitative review. *J Appl Physiol.* 2014;116:67-75.
57. Baldini L, Anedda A, Fusconi G, Bernardi G, Laghi G, Babini A. Effects du sport pour tous sur les modifications du Style de vie: Sport e Obesità. Livre des résumés 10e Congrès Mondial du Sport pour Tous 2004. Rome, Italie 11-14 novembre 2004:36.
58. Weinerman S, Usera GL. Antiresorptive therapies for osteoporosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2015;27:555-60.
59. Cohen A. Premenopausal osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46:117-33.
60. Robert L, Labat-Robert J. Stress in biology and medicine, role in aging. *Pathol Biol (Paris)* 2015;63:230-34.
61. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev* 2010;4:118-26.
62. Giorgio M. Oxidative stress and the unfulfilled promises of antioxidant agents. *Ecancermedicalscience* 2015;9:556.
63. Powers SK, Radak Z, Ji LL. Exercise-induced oxidative stress: past, present and future. *J Physiol* 2016;594:5081-92.
64. Saha SP, Wayne TF. Coenzyme Q-10 in human health: supporting evidence? *South Med J* 2016;109:17-21.
65. Flowers N, Hartley L, Todkill D, Stranges S, Rees K. Co-enzyme Q10 supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD010405.
66. Sprini D, Rini GB, Di Stefano L, Cianferotti L, Napoli N. Correlation between osteoporosis and cardiovascular disease. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2014;11:117-9.
67. Sarmiento A, Diaz-Castro J, Pulido-Moranb M, Kajarabille N, Guisado R, Ochoa JJ. Coenzyme Q10 supplementation and exercise in healthy humans: a systematic review. *Curr Drug Metab.* 2015;16:1-14.
68. Indo HP, Yen HC, Nakanishi I, Matsumoto K, Tamura M, Nagano Y, Matsui H, Gusev O, Cornette R, Okuda T, Minamiyama Y, Ichikawa H, Suenaga S, Oki M, Sato T, Ozawa T, Clair DK, Majima HJ. A mitochondrial superoxide theory for oxidative stress diseases and aging. *J Clin Biochem Nutr* 2015;56:1-7.
69. Banerjee AK, Mandal A, Chanda D, Chakraborti S. Oxidant, antioxidant and physical exercise. *Mol Cell Biochem* 2003;253(1-2):307-12.
70. Mason SA, Morrison D, McConell GK, Wadley GD. Muscle redox signalling pathways in exercise. Role of antioxidants. *Free Radic Biol Med* 2016;98:29-45.

71. Espinosa A, Henríquez-Olguín C, Jaimovich E. Reactive oxygen species and calcium signals in skeletal muscle: A crosstalk involved in both normal signaling and disease. *Cell Calcium* 2016;60:172-79.
72. Yan LJ. Positive oxidative stress in aging and aging-related disease tolerance. *Redox Biol* 2014;2C:165-69.
73. Bouzid MA, Filaire E, McCall A, Fabre C. Radical Oxygen Species, Exercise and Aging: An Update. *Sports Med.* 2015;45:1245-61.
74. Prasad C, Imrhan V, Marotta F, Juma S, Vijayagopal P. Lifestyle and Advanced Glycation End products (AGEs) burden: its relevance to healthy aging. *Aging Dis* 2014;5:212-7.
75. Cheng AJ, Yamada T, Rassier D, Andersson DC, Westerblad H, Lanner JT. Reactive oxygen/nitrogen species and contractile function in skeletal muscle during fatigue and recovery. *J Physiol* 2016;594:5149-60.
76. Allam MF, Arjona O. Health promotion or pharmacological treatment for chronic diseases? *J Prev Med Hyg.* 2013;54:11-13.
77. Dobbins M, Husson H, DeCorby K, LaRocca RL. School-based physical activity programs for promoting physical activity and fitness in children and adolescents aged 6 to 18. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:CD007651.
78. Franks PW, Atabaki-Pasdar N. Causal inference in obesity research. *Most Intern Med* 2017;281(3):222-32.

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di maggio 2017*

*Stampato in proprio
Attività Editoriali – Istituto Superiore di Sanità*

Roma, maggio 2017