

Lorenza Pratali, Francesca Mastorci, Rosa Sicari <sup>1</sup>

<sup>1</sup> CNR, Istituto di Fisiologia Clinica, Pisa, Italia

# Esercizio fisico e invecchiamento: la strana coppia

## Riassunto

Seppure in assenza di una storia di cadute o di lesioni fisiche ad esse legate, molti anziani sviluppano la paura di cadere a tal punto da essere associata a mobilità ridotta, ridotta attività fisica, depressione, isolamento sociale, peggioramento della malattia metabolica e aumento del rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare. Un approccio integrato con programmi di esercizio dovrebbe essere implementato negli anziani. Questa è e deve essere una priorità sociale, al fine di ridurre con un approccio a basso costo, a basso rischio e ampiamente disponibile morbidità e mortalità nella popolazione anziana. Il monitoraggio ambulatoriale è disponibile per controllare i segni vitali e gli obiettivi dei programmi di training fisico individualizzati. Abbiamo le evidenze scientifiche e gli strumenti: ora è necessario far muovere gli anziani.

**Parole chiave:** anziani sani; rischio cardiovascolare; esercizio fisico..

## Abstract

*Even in the absence of history of falling or when there is no physical injury after a fall, many older people develop a fear of falling that leads to restricted mobility, reduced activity, depression, social isolation, worsened metabolic disease and increasing risk of cardiovascular morbidity and mortality. An integrated approach to training programs should be implemented in the elderly. This is and should be a social priority in order to reduce with a low cost, low risk and widely available method morbidity and mortality in the elderly population. Ambulatory monitoring is available to check vital signs and the target of individualized training programs. We have the evidence and the tools: now we have to make elderly move.*

**Key words:** healthy elderly; cardiovascular risk; exercise.

## Introduzione

L'invecchiamento della popolazione sta aumentando e fra 40 anni quasi il 35% della popolazione europea avrà più di 60 anni. C'è la necessità di immaginare strategie che consentano alla società che invecchia di rimanere attiva, creativa, produttiva e – soprattutto – indipendente, come suggerito nel *Report of health aging in America, 2007*; *Rapporto delle Nazioni Unite, 2009*. Nonostante i benefici dimostrati dall'attività fisica <sup>1</sup>, è noto che la stragrande maggioranza degli adulti più anziani è fisicamente inattiva e che la prevalenza di inattività aumenta con l'avanzare dell'età. Le linee guida AHA <sup>1</sup> affermano che: "l'attività fisica regolare, compresa l'attività aerobica e l'attività di potenziamento muscolare, è essenziale per un sano invecchiamento". Questa rac-

comandazione preventiva specifica come gli adulti più anziani, impegnandosi in programmi specifici di attività fisica, possono ridurre il rischio di malattie croniche, di mortalità prematura, di limitazioni funzionali e disabilità. Tuttavia, le persone anziane tendono a essere sempre più sedentarie, nonostante le recenti raccomandazioni basate su evidenze scientifiche molto solide. Se è vero che l'attività fisica si identifica generalmente con l'età giovane, gli adulti sani anziani potrebbero superare le principali limitazioni fisiche legate all'età facendo esercizio fisico su base regolare. Esercizio fisico e anziani possono apparentemente essere mondi a parte, ma l'esercizio ha effetti benefici dimostrati. La presente rassegna si propone di esplorare come il training fisico possa migliorare la prognosi, ridurre la mortalità e ritardare il

danno di malattie croniche come l'aterosclerosi e le sue complicanze.

### **Invecchiamento e malattie cardiovascolari**

L'invecchiamento è tipicamente associato alle malattie cardiovascolari, soprattutto l'aterosclerosi sistemica con la conseguente riduzione delle prestazioni cardiovascolari<sup>2-3</sup>. L'aterosclerosi e le sue complicanze cardiovascolari (infarto miocardico, ictus, insufficienza cardiaca e ischemica) sono una delle principali cause di morte nel mondo occidentale. I fattori di rischio per la malattia aterosclerotica sono ben noti: fra questi l'ipertensione, il diabete, colesterolo totale e LDL, e il fumo. Numerose evidenze indicano che l'invecchiamento è un fattore di rischio per l'aterosclerosi ed è una fattore indipendente quando tutti gli altri parametri noti sono controllati. L'invecchiamento vascolare precoce o accelerato può essere favorito da fattori di rischio cardiovascolare, e la senescenza cellulare è stata osservata anche nei pazienti con aterosclerosi<sup>4-5</sup>. L'aterosclerosi è quindi una malattia, per eccellenza, legata sia all'invecchiamento biologico che alla senescenza cellulare. La senescenza cellulare altera la proliferazione cellulare, con conseguente arresto irreversibile della crescita e sopravvivenza ridotta, a causa di un accumulo di DNA nucleare e mitocondriale danneggiato, aumento delle specie reattive ossidanti, e uno stato pro-infiammatorio. Sia l'invecchiamento vascolare che la senescenza cellulare sono associati a una aumentata espressione di citochine pro-infiammatorie e di molecole di adesione che promuovono a loro volta l'infiammazione e favoriscono la sintesi e la persistenza di proteine della matrice extracellulare. L'invecchiamento può essere identificato sia per le alterazioni strutturali che da una serie di biomarcatori associati alla senescenza. Tuttavia, non è noto perché mancano le evidenze, se le modificazioni di questi biomarcatori riflettono anche una rilevante perdita di funzione e se le cellule invecchiate favoriscono l'insorgenza della malattia. L'invecchiamento è anche associato a un calo della performance cardiovascolare, più evidente durante lo stress fisico che a riposo. Le caratteristiche dell'invecchiamento cardiovascolare sono rappresentate dalla ridotta frequenza cardiaca massima, frazione di eiezione, e nella maggior parte degli studi, ridotta gittata cardiaca massima durante un test di stress<sup>3-6</sup>. Le alterazioni cardiovascolari che si verificano con l'invecchiamento sono sovrapponibili ai cambiamenti che si verificano con il decondizionamento, tra cui la diminuzione dell'apporto massimo di ossigeno e la gittata cardiaca massima. Molte alterazioni che si osservano con l'invecchiamento sono legate alla sedentarietà e tendono a normalizzarsi con la ripresa e l'incremento dell'attività<sup>7</sup>. Sebbene gli effetti dell'allenamento sulla funzione cardiovascolare siano relativamente ben descritti in soggetti più giovani, meno noti sono quelli nei soggetti più anziani<sup>6-8</sup>. Nelle persone anziane la

prevenzione dell'invecchiamento cellulare precoce diventa una grande opportunità terapeutica, a tal proposito comprendere i meccanismi che contribuiscono ai cambiamenti tipicamente associati all'invecchiamento consente di sviluppare strategie terapeutiche personalizzate. L'età è di per sé un fattore di rischio indipendente per le varie malattie, infortuni, ricoveri ospedalieri, durata del ricovero e reazioni avverse da farmaci<sup>9-10</sup>.

### **L'inattività fisica e l'invecchiamento: le relazioni pericolose**

L'immobilizzazione è associata a una ridotta utilizzazione del glucosio muscolare (aumentando la resistenza all'insulina muscolare) e innesca l'atrofia muscolare. Entrambi questi effetti diminuiscono ulteriormente il consumo di energia nella muscolatura non utilizzata. L'energia viene re-distribuita al fegato, che aumenta la produzione di lipidi. I lipidi vengono preferenzialmente immagazzinati nel tessuto adiposo centrale. Gli adipociti centrali pieni di grasso sono metabolicamente attivi: producono molecole infiammatorie e riducono la secrezione di adiponectina anti-infiammatoria<sup>11</sup>. Inoltre, aumenta il numero di macrofagi nel tessuto grasso i quali si attivano e producono citochine pro-infiammatorie<sup>12-13</sup>. La risposta allo stress, gli alti livelli di glucosio, e le citochine pro-infiammatorie aumentano la coagulazione del sangue, l'aggregazione piastrinica e l'infiammazione. Diversi studi epidemiologici hanno stabilito i benefici dell'attività fisica volti a migliorare sia l'aspettativa di vita con o senza malattia cardiovascolare che l'aspettativa di vita in buona salute delle persone anziane. Esiste una relazione favorevole tra l'attività fisica e la mortalità in popolazioni con diverse distribuzioni di età in diverse aree geografiche. Una recente meta-analisi ha analizzato la relazione dose-risposta di una attività fisica non vigorosa e la mortalità per tutte le cause<sup>14</sup>. Questi autori hanno trovato che l'attività di 2,5 ore/settimana (equivalenti a 30 minuti al giorno di attività di moderata intensità 5 giorni a settimana), in soggetti abituati a nessuna attività fisica riduceva il rischio di mortalità del 19% [95% intervallo di confidenza (CI)<sup>15-24</sup>], mentre 7 ore/settimana di attività moderata confrontata con nessuna attività riduceva il rischio di mortalità del 24% (95% CI)<sup>19-29</sup>. È stato riscontrato il più grande beneficio quando si passava da nessuna a bassi livelli di attività fisica, ma anche per alti livelli di attività esistono vantaggi se si incrementa l'attività quotidiana. Inoltre, recentemente, è stato pubblicato uno studio caso-controllo sugli effetti del livello di attività fisica e il rischio di infarto miocardico<sup>15</sup>. Lo studio INTERHEART ha arruolato 29.000 persone da 52 paesi in Asia, Europa, Medio Oriente, Africa, Australia, e Nord e Sud America e ha dimostrato come l'attività fisica, sia durante il lavoro che nel tempo libero, è legata ad una riduzione del rischio cardiovascolare. Si dimostra che un'attività fisica da lieve a moderata sul posto di lavoro e qualsiasi livello di attività fisica durante il tempo libero

riduce il rischio di infarto, indipendentemente dagli altri fattori di rischio tradizionali, in uomini e donne di tutte le età, nella maggior parte delle regioni del mondo, e in paesi con basso, medio o alti livelli di reddito. L'inattività è un fattore di rischio cardiovascolare e metabolico universale e l'attività fisica rimane il più trascurato tra gli interventi terapeutici in tutto il mondo. Il ruolo protettivo dell'attività fisica in rapporto alle malattie cardiovascolari e metaboliche è accompagnato da un importante e ben documentato coinvolgimento delle prestazioni motorie anche nella funzione cognitiva. In particolare, è interessante notare che tra gli adulti anziani, i disturbi cognitivi e del movimento come la difficoltà del coordinamento<sup>16</sup>, una maggiore variabilità di movimento<sup>17</sup>, e il rallentamento del movimento<sup>18</sup>, sono spesso coesistenti e molto più frequenti di una semplice associazione causale, e la presenza di un disturbo aumenta il rischio di insorgenza dell'altro. La ricerca sugli effetti dell'esercizio fisico in adulti anziani si è concentrata principalmente sui cambiamenti strutturali e funzionali del cervello in relazione al miglioramento cognitivo. In particolare, diversi studi trasversali e di intervento hanno mostrato un'associazione positiva tra attività fisica e cognizione nelle persone anziane<sup>19</sup> e una correlazione inversa con il declino cognitivo e la demenza<sup>20</sup>. Gli anziani arruolati in un programma aerobico di intervento per 6 mesi aumentano il volume del cervello, sia la materia grigia (corteccia anteriore cingolata, area motoria supplementare, giro frontale posteriore medio e lobo temporale superiore sinistro) che la sostanza bianca (terzo anteriore del corpo calloso)<sup>2</sup>. Inoltre, Colcombe e colleghi hanno dimostrato che gli adulti più anziani con alti livelli di fitness cardiovascolare sono migliori nell'attivazione delle risorse attentive. Uno dei possibili meccanismi attraverso i quali l'attività fisica può impedire il declino cognitivo è il mantenimento della plasticità del cervello, l'aumento del volume, la stimolazione del-

la neurogenesi e sinaptogenesi, e l'aumento dei fattori neurotrofici in diverse aree del cervello, possibilmente fornendo una riserva contro il declino cognitivo e la demenza<sup>22-23</sup>.

### I programmi di training e il loro impatto

Una delle principali caratteristiche della popolazione anziana è la sua eterogeneità, e le persone anziane nella stessa fascia d'età mostrano un'ampia variazione del loro rischio di disabilità, malattie cardiache e metaboliche, deficit cognitivo, insonnia, depressione, ricoveri, cadute e mortalità. Per evitare questi eventi avversi, i programmi di intervento sulla popolazione devono avere come obiettivo non solo la popolazione a rischio, ma anche gli anziani sani per prevenire l'insorgenza di malattie cardiovascolari e metaboliche. Pertanto, è necessario uno strumento di screening fattibile e valido sia per la ricerca che per la clinica in maniera da identificare le popolazioni bersaglio. Strategie sociali e sanitarie dovrebbero essere messe in atto per fare in modo che tutti gli individui più anziani siano fisicamente attivi. Nei pazienti anziani, come quelli con malattie cardiovascolari l'esercizio fisico può rappresentare un'opzione terapeutica in grado di trattare tale condizione o per ridurre le sue complicanze fatali e non fatali (Tabella I).

### Conclusioni

L'età è un fattore di rischio non-modificabile, ma l'aumentare dell'età della popolazione generale dovrebbe favorire qualsiasi strategia per preservare lo stato di salute negli anziani. Allenamento ed esercizio fisico riducono il rischio di mortalità e morbilità, sia nella popolazione generale che in quella anziana<sup>1</sup>. Le evidenze sono così solide da spingere a disegnare protocolli per perfezionare le strategie di training, in modo da favorire l'esercizio fisico. L'esercizio rappresenta un'opzione terapeutica troppo

**Tabella I.** Riassunto delle raccomandazioni per l'attività aerobica preventiva e terapeutica (da Nelson et al., 2007, mod. <sup>1</sup>).

Raccomandazione	Frequenza	Intensità	Durata
Adulti sani 2007 ACSM/AHA	Un minimo di 5 g/settimana per intensità moderata, o un minimo di 3 g/settimana per esercizio vigoroso	Intensità moderata tra 3.0 e 6.0 METS; intensità vigorosa oltre i 6 METS	Accumulare almeno 30 min/die di attività moderata-intensa, in blocchi di almeno 10 min ciascuno; attività vigorosa continua per almeno 20 min/die
Adulti anziani 2007 ACSM/AHA	Un minimo di 5 g/settimana per intensità moderata, o un minimo di 3 g/settimana per intensità vigorosa	Intensità moderata da 5 a 6 in una scala di 10; intensità vigorosa da 7 a 8 in una scala da 10	Accumulare almeno 30 min/die di attività di moderata intensità, in blocchi di almeno 10 minuti ciascuno; attività continua vigorosa per almeno 20 min/die
Coronaropatia 2001 AHA	Almeno 3 g/settimana	Intensità moderata a 40-60% della riserva di frequenza cardiaca; intensità vigorosa tollerata tra il 60 e 85% della riserva di frequenza cardiaca	Almeno 30 min

spesso trascurata per essere sostituita da terapie e/o interventi costosi. Dovrebbe essere un obiettivo sociale favorire l'esercizio fisico in tutte le persone compresi gli anziani. Sono stati disegnati numerosi progetti di ricerca, considerando l'utilizzo di dispositivi indossabili pervasivi per monitorare il programma di esercizio personalizzato.

I costi di questo approccio sono molto limitati, ma il suo potenziale beneficio troppo alto per essere ignorato. Sarà necessario ripensare il disegno urbano che dovrebbe favorire la creazione di percorsi per camminare aprendo le nostre città ad accogliere coloro che fanno esercizio a scopo terapeutico.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, et al. *Physical activity and public health in older adults: Recommendation from the American college of Sports Medicine and the American Heart Association*. Circulation 2007;116:1094-105.
- <sup>2</sup> Bolton E, Rajkumar C. *The ageing cardiovascular system*. Rev Clin Ger 2011;21:99-109.
- <sup>3</sup> Port S, Cobb FR, Coleman RE, et al. *Effect of age on the response of the left ventricular ejection fraction to exercise*. N Eng J Med 1980;303:1133-7.
- <sup>4</sup> Farhat N, Thorin-Trescases N, Voghel G, et al. *Stress-induced senescence predominates in endothelial cells isolated from atherosclerotic chronic smokers*. Can J Physiol Pharmacol 2008;86:761-69.
- <sup>5</sup> Niemann B, Chen Y, Teschner M, et al. *Obesity induces signs of premature cardiac aging in younger patients: the role of mitochondria*. J Am Coll Cardiol 2011;57:577-85.
- <sup>6</sup> Stratton JR, Levy WC, Cerqueira MD, et al. *Cardiovascular responses to exercise. Effects of aging and exercise training in healthy men*. Circulation 1994;89:1648-55.
- <sup>7</sup> Bortz WM. *Disuse and aging*. JAMA 1982;248:1203-8.
- <sup>8</sup> Ehsani AA, Ogawa T, Miller TR, et al. *Exercise training improves left ventricular systolic function in older men*. Circulation 1991;83:96-103.
- <sup>9</sup> Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, et al. *Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality*. JAMA 1997;277:301-6.
- <sup>10</sup> Wang JC, Bennett M. *Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence*. Circulation Res 2012;111:245-59.
- <sup>11</sup> Morelli M, Gaggini M, Giuseppe Daniele G, et al. *Ectopic fat: the true culprit linking obesity and cardiovascular disease?* Thromb Haemos 2013;110:651-60.
- <sup>12</sup> Heber D. *An integrative view of obesity*. Am J Clin Nutr 2010;91:280-3.
- <sup>13</sup> Maizels RM, Allen JE. *Eosinophils forestall obesity*. Science 2011;332:186-7.
- <sup>14</sup> Woodcock J, Franco OH, Orsini N, et al. *Non-vigorous physical activity and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis of cohort studies*. Int J Epidemiol 2011;40:121-3.
- <sup>15</sup> Held C, Iqbal R, Lear SA, et al. *Physical activity levels, ownership of goods promoting sedentary behaviour and risk of myocardial infarction: results of the INTERHEART study*. Eur Heart J 2012;33:452-66.
- <sup>16</sup> Seidler RD, Alberts JL, Stelmach GE. *Changes in multi-joint performance with age*. Motor Control 2002;6:19-31.
- <sup>17</sup> Contreras-Vidal JL, Teulings HL, Stelmach GE. *Elderly subjects are impaired in spatial coordination in fine motor control*. Acta Psychologica (Amst) 1998;100:25-35.
- <sup>18</sup> Diggles-Buckles V, eds. *Age-related slowing*. In: Sensorimotor Impairments in the Elderly. Kluwer Academic Publishers, 1993, pp. 73-88.
- <sup>19</sup> Chodzko-Zajko WJ, Moore KA. *Physical fitness and cognitive functioning in aging*. Exerc Sport Sci Rev 1994;22:195-220.
- <sup>20</sup> Laurin D, Verreault R, Lindsay J, et al. *Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons*. Arch Neurol 2001;58:498-504.
- <sup>21</sup> Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, et al. *Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2006;61:1166-70.
- <sup>22</sup> Hillman CH, Erickson KI, Kramer AF. *Be smart, exercise effects on brain and cognition*. Nat Rev Neurosci 2008;9:58-65.
- <sup>23</sup> Mora F. *Successful brain aging: plasticity, environmental enrichment, and lifestyle*. Dialogues Clin Neurosci 2013;15:45-52.

## CORRISPONDENZA

Lorenza Pratali  
mail: lorenza@ifc.cnr.it