



La borsa di dottorato è stata cofinanziata con risorse del
Programma Operativo Nazionale Ricerca e Innovazione 2014-2020 (CCI 2014IT16M2OP005),
Fondo Sociale Europeo, Azione I.1 "Dottorati Innovativi con caratterizzazione Industriale"



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL MOLISE

Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute "Vincenzo Tiberio"

Dottorato in:

MEDICINA TRASLAZIONALE E CLINICA

XXXVI CICLO

M-EDF/01 Metodi e didattiche delle attività motorie

Tesi di dottorato

**"L'INNOVAZIONE TECNOLOGICA DELLE WHOLE-BODY
ELECTROMYOSTIMULATION (WB-EMS): APPLICAZIONE NELLA PREVENZIONE E
TRATTAMENTO DELLE DEMENZE"**

Tutor

Chiar.mo Prof.re

Giuseppe **CALCAGNO**

Coordinatore Dottorato

Chiar.mo Prof.re

Giovanni **SCAPAGNINI**

Candidato

Marco **CENTORBI**

Matr. 171072

Sommario

ABSTRACT ENG	4
ABSTRACT ITA	9
CAPITOLO 1 ASPETTI E CAMBIAMENTI FISIOLGICI DELL'INVECCHIAMENTO	14
1.1. Definizione Ed Epidemiologia.....	14
1.2. Cambiamenti Fisiologici.....	18
1.2.1 Cambiamenti nel sistema muscoloscheletrico.....	20
1.2.2 Cambiamenti nel sistema nervoso.....	22
1.2.3 Cambiamenti nel sistema cardiovascolare.....	23
1.2.4 Cambiamenti nella composizione corporea.....	25
1.2.5 Cambiamenti ormonali.....	32
1.3 Invecchiamento E Patologie Neurodegenerative.....	36
1.3.1 Diagnosi.....	38
1.3.2 Fattori di rischio.....	40
1.4 Invecchiamento E Demenza.....	43
1.4.1 Diagnosi.....	47
1.4.2 Fattori di rischio.....	49
1.4.3 Fattori attenuanti.....	51
1.5 Subjective Memory Complaints (MSC).....	54
1.6 Mild Cognitive Impairment (MCI).....	58
CAPITOLO 2 ATTIVITÀ FISICA ED INVECCHIAMENTO: UN FOCUS SULLE DEMENZE	63
2.1 Attività Fisica ed Invecchiamento.....	63
2.2 Attività Fisica Nella Prevenzione E Gestione Delle Demenze.....	68
2.3 Effetti Delle Diverse Tipologie Di Allenamento.....	72
2.3.1 Aerobic training.....	74
2.3.2 Resistance training.....	77
2.3.3 Combined training.....	84
2.3.4 Effetti degli interventi combinati sulla funzione cognitiva rispetto agli interventi singoli di esercizio o cognitivi.....	85
2.4 Tecnologia Per Migliorare L'Aderenza Ai Protocolli Di Attività Fisica.....	87
CAPITOLO 3 WHOLE BODY ELECTROMYOSTIMULATION (WB-EMS)	90
3.1. Definizione.....	90
3.2. Evidenze scientifiche.....	91
3.2.1. Effetti sui fattori di rischio e sulle malattie muscoloscheletriche.....	91
3.2.2. Effetti sulla forza muscolare, capacità funzionale e parametri correlati.....	92
3.2.3. Effetti sui fattori di rischio cardio-metabolici.....	94
3.2.4 Effetti sulla composizione corporea.....	95
3.3 Fattori di rischio e controindicazioni.....	99
Controindicazioni assolute.....	100
Controindicazioni relative.....	101
3.4 Direzioni Future.....	101
CAPITOLO 4 LO STUDIO	102
4.1 Premessa.....	102
4.2 Introduzione.....	103
4.3 Materiali E Metodi.....	106
4.3.1 Disegno dello studio.....	106
4.3.2. Partecipanti.....	106
4.3.2 Procedure sperimentali.....	108
4.3.3 Strumentazione.....	109
4.3.4 Valutazione di base.....	109
4.4 Analisi Statistica.....	113
4.5 Risultati.....	113
4.5.1 Risultati dell'efficienza fisica.....	113
4.5.2 Risultati delle prestazioni cognitive.....	118
4.6 Discussioni.....	121
4.6.1 Performance fisiche.....	121
4.6.2 Performance cognitive.....	125
CAPITOLO 5 CONCLUSIONI	130
BIBLIOGRAFIA	134

Abstract ENG

Dementia represents the greatest global health and social care challenge of the 21st century (Lancet Commission, 2017). An estimated 50 million people worldwide are living with dementia, with enormous personal and social costs, and 10 million new people develop the condition each year. The worldwide prevalence is expected to triple to 152 million in the next 30 years, mainly due to an increasing elderly population. In Italy, about one million people have dementia and about 900,000 have mild cognitive impairment (MCI), involving more than three million people directly or indirectly in care (Bacigalupo et al., 2018; Sachdev et al., 2015).

In this context, accurate multidimensional characterization of the elderly is essential to implement effective cognitive and functional decline prevention programs. Prevention of disability and cognitive-functional decline is crucial for improving quality of life and reducing burdens on health care systems. Cognitive decline plays a central role in functional capacity screening: when this decline progresses to dementia, it becomes an issue of health importance, as the associated costs account for a significant portion of overall health care expenditures.

Physical activity plays a key role in the prevention and management of dementia, providing benefits to somatic function, mental and physical well-being, and cognitive abilities (Demurtas et al., 2020). However, many limiting factors prevent many individuals from engaging in continuous and structured physical activity (presence of caregivers, time available, ease of travel, etc.). Technology has enabled a quantum leap as a facilitator in this area. In particular, Whole Body Electromyostimulation (WB-EMS) technology can be an excellent training strategy for this population due to its time efficiency and individualization of training programs. No previous study has applied WB-EMS in dementia prevention and management.

The primary objective of this study was to evaluate the effects of superimposed and supervised WB-EMS to aerobic exercise, performed on treadmill and rowing machine for 12 weeks, on physical and cognitive performance in patients with MCI. A secondary objective was to determine whether the WB-EMS protocol was safe and suitable for these subjects, taking into account their characteristics and degree of satisfaction to ensure adherence to the program.

Sixty-one subjects (mean age 71 ± 5.64 years) were recruited for the present study. The study was designed as a randomized controlled trial, with subjects divided into two groups: Endurance Training Group (ETG) (n=33) and control group (CON) (n=28). The ETG group performed twelve weeks of aerobic treadmill and rowing machine training, twice a week, with superimposed WB-EMS. The CON group performed twelve weeks of aerobic training on treadmill and rowing

machine, three times a week, without the superimposition of WB-EMS. Electromyostimulation was administered with continuous stimulation at 35 Hz, 350 μ s.

Before and at the end of the trial, physical and cognitive performance assessments were conducted. RM-ANOVA performed on physical performance showed a significant effect of time ($F_{(1,59)}=157.904$; $p < 0.001$) for the arm curl test performed on the dominant limb, where both groups improved their performance. In addition, a significant difference emerged between groups, where ETG performed more repetitions than CON ($F_{(1,59)}=0.008$; $p=0.008$). Relative to gender, a significant difference in time was found ($F_{(1,59)}=121.756$; $p < 0.001$), where both men and women significantly improved repetitions between pre- and post-intervention ($p < 0.001$). Regarding the arm curl test performed on the non-dominant limb, a significant effect over time was found ($F_{(1,59)}=77.096$; $p = 0.003$), where ETG and CON participants were able to perform more repetitions in the post-intervention assessment than in the pre-intervention assessment ($p < 0.001$). Relative to gender, a significant difference in time was found ($F_{(1,59)}=79.003$; $p < 0.001$), where both women and men significantly improved repetitions between pre- and post-intervention ($p < 0.001$).

Regarding the sit to stand test, a significant effect over time was found ($F_{(1,59)}=25.872$; $p < 0.001$), where the ETG group showed a significant improvement in performance, while the CON group did not vary its performance ($p=0.134$). A significant interaction emerged ($F_{(1,59)}=8.135$; $p = 0.006$), where the groups perform differently. Specifically, the ETG improves, and the CON does not. In addition, a significant difference emerged between groups, where ETG performed more repetitions than CON ($F_{(1,59)}=11.758$; $p = 0.001$). Relative to gender, a significant difference emerged over time ($F_{(1,59)}=25,900$; $p < 0.001$), where both men ($p < 0.001$) and women ($p=0.008$) improved their performance. No differences between groups were found ($F_{(1,59)}=1.430$; $p = 0.237$).

A significant effect of time was observed for the soda pop test ($F_{(1,59)}=21.111$; $p < 0.001$). The test showed that ETG and CON participants had increased oculo-manual coordination in the post-intervention assessment compared with the pre-intervention assessment ($p < 0.001$). Relative to gender, a significant difference in time was found ($F_{(1,59)}=21.601$; $p = 0.001$), where both women and men significantly improved performance between pre- and post-intervention (woman $p = 0.001$; man $p=0.003$). A significant effect of time was observed for the hand grip test performed on the dominant limb ($F_{(1,59)}=43.366$; $p < 0.001$). The test showed that ETG and CON participants had increased strength values in the post-intervention assessment compared with the pre-intervention assessment ($p < 0.001$). Relative to gender, a significant difference in time emerged ($F_{(1,59)}=46.215$; $p < 0.001$), where both men and women significantly improved grip strength between pre- and post-intervention (man $p < 0.001$; woman $p=0.001$). A significant effect of time was observed for the 6-minute walk test ($F_{(1,59)}=44.361$; $p < 0.001$). The test showed that ETG and

CON participants, in the post-intervention assessment, increased the meters walked compared with the pre-intervention assessment (ETG $p < 0.001$; CON $p = 0.020$). In addition, we observed a time*group interaction ($p = 0.003$), with different behaviour between groups where ETG improved more than CON. In addition, a significant difference emerged between groups, where ETG showed better performance than CON ($F_{(1,59)} = 13.695$; $p < 0.001$). Relative to gender, a significant difference in time was found ($F_{(1,59)} = 41.963$; $p < 0.001$), where both women and men significantly improved performance between pre- and post-intervention (man $p = 0.001$; woman $p < 0.001$). A significant effect of time was observed for the 8 foot up and go test ($F_{(1,59)} = 14.416$; $p < 0.001$). The test showed that ETG and CON participants significantly improved their performance in the post-intervention assessment than in the pre-intervention assessment ($p < 0.001$). Relative to gender, a significant difference in time emerged ($F_{(1,59)} = 95.194$; $p < 0.001$), where both women and men significantly improved performance between pre- and post-intervention (man $p = 0.03$; woman $p = 0.019$). A significant effect of time was observed for the Tinetti Balance and Gait test ($F_{(1,59)} = 100.054$; $p < 0.001$). The test showed that ETG and CON participants significantly improved performance in the post-intervention assessment compared with the pre-intervention assessment ($p < 0.001$). In addition, a significant difference emerged in the time*group interaction, where ETG showed better performance than CON ($F_{(1,59)} = 6.682$; $p = 0.012$). Relative to gender, a significant difference in time was found ($F_{(1,59)} = 14.909$; $p < 0.001$), where both men and women significantly improved performance between pre- and post-intervention ($p < 0.001$).

A significant effect of time was observed for the chair sit and reach test performed on the dominant limb ($F_{(1,59)} = 13.955$; $p < 0.001$). The test showed that participants in the ETG ($p = 0.014$) and CON ($p = 0.008$) groups had improved performance compared with the pre-intervention assessment. No difference between groups emerged ($F_{(1,59)} = 14.079$; $p = 0.371$). Relative to gender, a significant difference emerged over time ($p < 0.001$), where both men ($p = 0.002$) and women ($p = 0.038$) significantly improved their performance compared with the pre-intervention assessment. No differences between groups emerged ($F_{(1,59)} = 1.491$; $p = 0.227$).

A significant effect of time was observed for the chair sit and reach test performed on the non-dominant limb ($F_{(1,59)} = 29.133$; $p < 0.001$). The test showed that participants in the ETG ($p < 0.001$) and CON ($p < 0.001$) groups had improved performance compared with the pre-intervention assessment. No difference between groups was found ($F_{(1,59)} = 0.008$; $p = 0.927$). Relative to gender, a significant difference emerged over time ($F_{(1,59)} = 28.425$; $p < 0.001$), where both men ($p = 0.001$) and women ($p < 0.001$) significantly improved their performance compared with the pre-intervention assessment. No differences between groups emerged ($F_{(1,59)} = 1.622$; $p = 0.208$).

RM-ANOVA performed on cognitive performance showed no significant effect of time for the MMSE test performed ($F_{(1,59)}=0.238$; $p=0.628$). No significant difference emerged between groups ($F_{(1,59)}=0.491$; $p=0.486$). Relative to gender, no differences over time ($F_{(1,59)}=0.256$; $p=0.615$) and between groups were found ($F_{(1,59)}=0.015$; $p=0.904$).

Regarding the RAVLT imm, a significant difference over time was found ($F_{(1,59)}=11.477$; $p=0.001$), where ETG participants in the post-intervention assessment showed a higher score than in the pre-intervention assessment ($p<0.001$) while the CON did not change their scores ($p=0.130$). In addition, a significant difference emerged between groups, where ETG scored better than CON ($F_{(1,59)}=17.515$; $p<0.001$). Relative to gender, a significant difference over time emerged ($F_{(1,59)}=9.902$; $p=0.003$), where women significantly improved repetitions between pre- and post-intervention ($p=0.002$), while men showed no significant change ($p=0.251$); however, no difference between groups was found ($F_{(1,59)}=0.043$; $p=0.837$).

Regarding the RAVLT diff, a significant difference over time was found ($F_{(1,59)}=16.114$; $p<0.001$), where ETG participants in the post-intervention assessment showed a significant difference from the pre-intervention assessment ($p<0.001$) while CON did not vary their scores ($p=0.155$). No difference between groups emerged ($F_{(1,59)}=0.548$; $p=0.462$). Relative to gender, a significant difference emerged over time ($F_{(1,59)}=16.516$; $p<0.001$), where both men and women significantly improved repetitions between pre- and post-intervention (man $p=0.005$; woman $p=0.007$); however, no difference between groups was found ($F_{(1,59)}=0.011$; $p=0.915$).

A significant difference in time was found in Stroop time ($F_{(1,59)}=14.982$; $p<0.001$), where ETG and CON participants, in the post-intervention assessment, significantly reduced the time to complete the test compared to the pre-intervention assessment (ETG $p=0.001$; CON $p=0.050$). No difference between groups was found ($F_{(1,59)}=0.524$; $p=0.472$). Relative to gender, a significant difference over time was found ($F_{(1,59)}=15.441$; $p<0.001$), where both men and women significantly improved performance between pre- and post-intervention (man $p=0.009$; woman $p=0.006$); however, no difference between groups emerged ($F_{(1,59)}=1.054$; $p=0.309$).

Regarding Stroop error, no difference over time was found ($F_{(1,59)}=0.152$; $p=0.188$). No difference between groups was found ($F_{(1,59)}=3.038$; $p=0.087$). Relative to gender, no differences over time ($F_{(1,59)}=2.087$; $p=0.154$) and between groups emerged ($F_{(1,59)}=1.029$; $p=0.315$).

As for the TMT test, no significant difference over time was found ($F_{(1,59)}=0.152$; $p=0.698$). In addition, no significant difference emerged between groups ($F_{(1,59)}=0.012$; $p=0.912$). Relative to gender, no significant differences over time ($F_{(1,59)}=0.185$; $p=0.668$) and between groups ($F_{(1,59)}=1.907$; $p=0.173$) were found.

A significant difference in time was found in the FAB test ($F_{(1,59)}=14.416$; $p < 0.001$), where ETG and CON participants, in the post-intervention assessment, showed improvement in performance compared with the pre-intervention assessment (ETG $p = 0.001$; CON $p=0.043$). Relative to gender, a significant difference in time was found ($F_{(1,59)}=14.834$; $p < 0.001$), where both men and women significantly improved performance between pre- and post-intervention (man $p = 0.019$; woman $p=0.004$); however, no difference between groups was found ($F_{(1,59)}=0.031$; $p = 0.860$).

No significant difference over time was found in the PROSA test ($F_{(1,59)}=0.933$; $p=0.338$); however, a significant difference emerged between groups, where ETG scored better than CON ($F_{(1,59)}=4.141$ $p < 0.046$). Relative to gender, no significant differences over time ($F_{(1,59)}=1.064$; $p = 0.306$) and between groups ($F_{(1,59)}=2.477$; $p = 0.121$) were found.

A significant difference in time was found in the test of attentional matrices ($F_{(1,59)}=36.538$; $p < 0.001$), where ETG and CON participants, in the post-intervention assessment, showed improvement in performance compared with the pre-intervention assessment (ETG $p < 0.001$; CON $p=0.018$). Furthermore, from the significant time*group interaction, we observed a different trend between the groups, where ETG improved more than CON. In addition, a significant difference was found between groups, where ETG scored better than CON ($F_{(1,59)}=6.352$; $p=0.014$). Relative to gender, a significant difference over time emerged ($F_{(1,59)}=36.741$; $p < 0.001$), both men and women significantly improved their scores between pre- and post-intervention (man $p < 0.001$; woman $p = 0.001$); however, no difference between groups was found ($F_{(1,59)}=0.269$; $p = 0.606$).

The improvements achieved in motor performance (balance, upper and lower limb strength, grip strength, walking ability and agility) and maintenance of cognitive function after 12 weeks of the experimental protocol confirm the effectiveness of WB-EMS technology also in dementia prevention and management.

Abstract ITA

La demenza rappresenta la più grande sfida globale per la salute e l'assistenza sociale del XXI secolo (Commissione Lancet, 2017). Si stima che 50 milioni di persone nel mondo vivano con la demenza, con costi personali e sociali enormi, e che ogni anno 10 milioni di nuove persone sviluppino questa condizione. La prevalenza mondiale è destinata a triplicare fino a 152 milioni nei prossimi 30 anni, principalmente a causa dell'aumento della popolazione anziana. In Italia, circa un milione di persone è affetto da demenza e circa 900.000 da lieve compromissione cognitiva (MCI), coinvolgendo oltre tre milioni di persone direttamente o indirettamente nella cura (Bacigalupo et al., 2018; Sachdev et al., 2015).

In questo contesto, è essenziale un'accurata caratterizzazione multidimensionale degli anziani per implementare efficaci programmi di prevenzione del declino cognitivo e funzionale. La prevenzione della disabilità e del declino cognitivo-funzionale è cruciale per migliorare la qualità della vita e ridurre i carichi sui sistemi sanitari. Il declino cognitivo gioca un ruolo centrale nello screening delle capacità funzionali: quando questo declino progredisce fino alla demenza, diventa una questione di rilevanza sanitaria, poiché i costi associati rappresentano una significativa parte delle spese sanitarie globali.

L'attività fisica svolge un ruolo fondamentale nella prevenzione e gestione delle demenze, apportando benefici alle funzioni somatiche, al benessere psico-fisico e alle capacità cognitive (Demurtas et al., 2020). Tuttavia, molti fattori limitanti impediscono a molti soggetti di svolgere attività fisica continua e strutturata (presenza di caregiver, tempo a disposizione, facilità negli spostamenti, ecc.). La tecnologia ha permesso un salto di qualità come facilitatore in questo ambito. In particolare, la tecnologia dell'ElettromioStimolazione Whole Body (WB-EMS) può essere un'ottima strategia di allenamento per questa popolazione grazie alla sua efficienza temporale e all'individualizzazione dei programmi di allenamento. Nessuno studio precedente ha applicato la WB-EMS nella prevenzione e gestione delle demenze.

L'obiettivo principale di questo studio è stato quello di valutare gli effetti della WB-EMS superimposta e supervisionata all'esercizio aerobico, svolto su treadmill e remoergometro per dodici settimane, sulle prestazioni fisiche e cognitive nei pazienti con MCI. Un obiettivo secondario era determinare se il protocollo WB-EMS fosse sicuro e adatto per questi soggetti, tenendo conto delle loro caratteristiche e del grado di soddisfazione per garantire l'aderenza al programma.

Sessantuno soggetti (età media 71 ± 5.64 anni) sono stati reclutati per il presente studio. Lo studio è stato progettato come uno studio controllato randomizzato, con soggetti divisi in due gruppi: Endurance Training Group (ETG) (n=33) e gruppo di controllo (CON) (n=28). Il gruppo ETG ha

svolto dodici settimane di allenamento aerobico su treadmill e remoergometro, due volte a settimana, con superimposizione della WB-EMS. Il gruppo CON ha svolto dodici settimane di allenamento aerobico su treadmill e remoergometro, tre volte a settimana, senza la superimposizione della WB-EMS. L'elettromiostimolazione è stata somministrata con una stimolazione continua a 35 Hz, 350 μ s.

Prima e al termine della sperimentazione, sono state effettuate valutazioni delle prestazioni fisiche e cognitive.

La RM-ANOVA effettuata sulle prestazioni fisiche ha mostrato un effetto significativo del tempo ($F_{(1,59)}=157.904$; $p < 0.001$) per l'arm curl test effettuato sull'arto dominante, dove entrambi i gruppi hanno migliorato la loro performance. In aggiunta, una differenza significativa è emersa tra gruppi, dove ETG ha effettuato un maggior numero di ripetizioni rispetto a CON ($F_{(1,59)}=0.008$; $p=0,008$). Relativamente al genere, una differenza significativa nel tempo è emersa ($F_{(1,59)}=121.756$; $p < 0.001$), dove sia uomini che donne hanno significativamente migliorato le ripetizioni tra pre- e post-intervento ($p < 0.001$). Per quanto riguarda l'arm curl test effettuato sull'arto non dominante, un effetto significativo nel tempo è emerso ($F_{(1,59)}=77.096$; $p = 0.003$), dove i partecipanti ETG e CON, nella valutazione post-intervento, sono stati in grado di eseguire più ripetizioni rispetto alla valutazione pre-intervento ($p < 0,001$). Relativamente al genere, una differenza significativa nel tempo è emersa ($F_{(1,59)}=79.003$; $p < 0.001$), dove sia le donne che gli uomini hanno significativamente migliorato le ripetizioni tra pre- e post-intervento ($p < 0.001$). Un effetto significativo del tempo è stato osservato per il soda pop test ($F_{(1,59)}=21.111$; $p < 0.001$). Il test ha mostrato che i partecipanti ETG e CON, nella valutazione post-intervento, hanno incrementato la coordinazione oculo-manuale rispetto alla valutazione pre-intervento ($p < 0,001$). Relativamente al genere, una differenza significativa nel tempo è emersa ($F_{(1,59)}=21.601$; $p = 0,001$), dove sia le donne che gli uomini hanno significativamente migliorato la performance tra pre- e post-intervento (donna $p = 0.001$; uomo $p = 0.003$). Un effetto significativo del tempo è stato osservato per l'hand grip test effettuato sull'arto dominante ($F_{(1,59)}=43.366$; $p < 0.001$). Il test ha mostrato che i partecipanti ETG e CON, nella valutazione post-intervento, hanno incrementato i valori di forza rispetto alla valutazione pre-intervento ($p < 0,001$). Relativamente al genere, una differenza significativa nel tempo è emersa ($F_{(1,59)}=46.215$; $p < 0.001$), dove sia gli uomini che le donne hanno significativamente migliorato la forza di presa tra pre- e post-intervento (uomo $p < 0.001$; donna $p = 0.001$). Un effetto significativo del tempo è stato osservato per il 6-minute walk test ($F_{(1,59)}=44.361$; $p < 0.001$). Il test ha mostrato che i partecipanti ETG e CON, nella valutazione post-intervento, hanno incrementato i metri percorsi rispetto alla valutazione pre-intervento (ETG $p < 0,001$; CON $p = 0.020$). Inoltre, abbiamo osservato un'interazione tempo*gruppo ($p = 0.003$), con

un comportamento diverso tra gruppi, dove l'ETG migliora più del CON. In aggiunta, una differenza significativa è emersa tra gruppi, dove ETG ha mostrato una migliore prestazione rispetto a CON ($F_{(1,59)}=13.695$; $p < 0.001$). Relativamente al genere, una differenza significativa nel tempo è emersa ($F_{(1,59)}=41.963$; $p < 0,001$), dove sia le donne che gli uomini hanno significativamente migliorato la prestazione tra pre- e post-intervento (uomo $p= 0.001$; donna $p < 0.001$). Un effetto significativo del tempo è stato osservato per l'8 foot up and go test ($F_{(1,59)}=14.416$; $p < 0.001$). Il test ha mostrato che i partecipanti ETG e CON, nella valutazione post-intervento, hanno significativamente migliorato la performance rispetto alla valutazione pre-intervento ($p < 0.001$). Relativamente al genere, una differenza significativa nel tempo è emersa ($F_{(1,59)}=95.194$; $p < 0.001$), dove sia le donne che gli uomini hanno significativamente migliorato la prestazione tra pre- e post-intervento (uomo $p= 0.03$; donna $p= 0.019$). Un effetto significativo del tempo è stato osservato per il Tinetti Balance and Gait test ($F_{(1,59)}=100.054$; $p < 0.001$). Il test ha mostrato che i partecipanti ETG e CON, nella valutazione post-intervento hanno significativamente migliorato la performance rispetto alla valutazione pre-intervento ($p < 0,001$). In aggiunta, una differenza significativa è emersa nell'interazione tempo*gruppo, dove ETG ha mostrato una migliore prestazione rispetto a CON ($F_{(1,59)}=6.682$; $p= 0.012$). Relativamente al genere, una differenza significativa nel tempo è emersa ($F_{(1,59)}=14.909$; $p < 0,001$), dove sia gli uomini che le donne hanno significativamente migliorato la prestazione tra pre- e post-intervento ($p < 0.001$).

Un effetto significativo del tempo è stato osservato per il chair sit and reach test effettuato sull'arto dominante ($F_{(1,59)}=13.955$; $p < 0.001$). Il test ha mostrato che i partecipanti del gruppo ETG ($p=0,014$) e CON ($p=0.008$) hanno migliorato la performance rispetto alla valutazione pre-intervento. Nessuna differenza tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=14.079$; $p=0,371$). Relativamente al genere, una differenza significativa è emersa nel tempo ($p < 0,001$), dove sia gli uomini ($p=0,002$) che le donne ($p=0,038$) hanno migliorato significativamente la loro performance rispetto alla valutazione pre-intervento. Nessuna differenza tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=1.491$; $p=0.227$).

Un effetto significativo del tempo è stato osservato per il chair sit and reach test effettuato sull'arto non dominante ($F_{(1,59)}=29.133$; $p < 0.001$). Il test ha mostrato che i partecipanti del gruppo ETG ($p < 0,001$) e CON ($p < 0,001$) hanno migliorato la performance rispetto alla valutazione pre-intervento. Nessuna differenza tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=0.008$; $p=0,927$). Relativamente al genere, una differenza significativa è emersa nel tempo ($F_{(1,59)}=28.425$; $p < 0,001$), dove sia gli uomini ($p=0,001$) che le donne ($p < 0,001$) hanno migliorato significativamente la loro performance rispetto alla valutazione pre-intervento. Nessuna differenza tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=1.622$; $p=0.208$).

La RM-ANOVA effettuata sulle prestazioni cognitive non ha mostrato un effetto significativo del tempo per l'MMSE test effettuato ($F_{(1,59)}=0.238$; $p=0.628$). Nessuna differenza significativa è emersa tra gruppi ($F_{(1,59)}=0.491$; $p=0.486$). Relativamente al genere, nessuna differenza nel tempo ($F_{(1,59)}=0.256$; $p=0.615$) e tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=0.015$; $p=0.904$).

Per quanto riguarda il RAVLT imm, una differenza significativa nel tempo è emersa ($F_{(1,59)}=11.477$; $p=0.001$), dove i partecipanti ETG nella valutazione post-intervento hanno mostrato un punteggio più alto rispetto alla valutazione pre-intervento ($p<0.001$) mentre il CON non ha variato i suoi punteggi ($p=0.130$). In aggiunta, una differenza significativa è emersa tra gruppi, dove ETG ha ottenuto un punteggio migliore rispetto a CON ($F_{(1,59)}=17.515$; $p<0.001$). Relativamente al genere, una differenza significativa nel tempo è emersa ($F_{(1,59)}=9.902$; $p=0.003$), dove le donne hanno significativamente migliorato le ripetizioni tra pre- e post-intervento ($p=0.002$), mentre gli uomini non hanno mostrato cambiamenti significativi ($p=0.251$); tuttavia, nessuna differenza tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=0.043$; $p=0.837$).

Per quanto riguarda il RAVLT diff, una differenza significativa nel tempo è emersa ($F_{(1,59)}=16.114$; $p<0.001$), dove i partecipanti ETG nella valutazione post-intervento hanno mostrato una differenza significativa rispetto alla valutazione pre-intervento ($p<0.001$) mentre il CON non ha variato i propri punteggi ($p=0.155$). Nessuna differenza tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=0.548$; $p=0.462$). Relativamente al genere, una differenza significativa è emersa nel tempo ($F_{(1,59)}=16.516$; $p<0.001$), dove sia gli uomini che le donne hanno significativamente migliorato le ripetizioni tra pre- e post-intervento (uomo $p=0.005$; donna $p=0.007$); tuttavia, nessuna differenza tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=0.011$; $p=0.915$).

Una differenza significativa nel tempo è emersa nello Stroop tempo ($F_{(1,59)}=14.982$; $p<0.001$), dove i partecipanti ETG e CON, nella valutazione post-intervento, hanno significativamente ridotto il tempo impiegato per sostenere la prova rispetto alla valutazione pre-intervento (ETG $p=0.001$; CON $p=0.050$). Nessuna differenza tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=0.524$; $p=0.472$). Relativamente al genere, una differenza significativa nel tempo è emersa ($F_{(1,59)}=15.441$; $p<0.001$), dove sia gli uomini che le donne hanno significativamente migliorato la performance tra pre- e post-intervento (uomo $p=0.009$; donna $p=0.006$); tuttavia, nessuna differenza tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=1.054$; $p=0.309$).

Per quanto riguarda lo Stroop errore, nessuna differenza nel tempo è emersa ($F_{(1,59)}=0.152$; $p=0.188$). Nessuna differenza tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=3.038$; $p=0.087$). Relativamente al genere,

nessuna differenza nel tempo ($F_{(1,59)}=2.087$; $p= 0.154$) e tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=1.029$; $p= 0.315$).

Per quanto riguarda il TMT test, nessuna differenza significativa nel tempo è emersa ($F_{(1,59)}= 0.152$; $p=0.698$). In aggiunta, nessuna differenza significativa è emersa tra gruppi ($F_{(1,59)}=0.012$; $p= 0.912$). Relativamente al genere, nessuna differenza significativa nel tempo ($F_{(1,59)}=0.185$; $p= 0.668$) e tra gruppi ($F_{(1,59)}=1.907$; $p= 0.173$) è emersa.

Una differenza significativa nel tempo è emersa nel FAB test ($F_{(1,59)}=14.416$; $p< 0.001$), dove i partecipanti ETG e CON, nella valutazione post-intervento, hanno mostrato miglioramento della prestazione rispetto alla valutazione pre-intervento (ETG $p= 0.001$; CON $p=0.043$). Relativamente al genere, una differenza significativa nel tempo è emersa ($F_{(1,59)}=14.834$; $p< 0.001$), sia gli uomini che le donne hanno significativamente migliorato la prestazione tra pre- e post-intervento (uomo $p= 0.019$; donna $p=0,004$); tuttavia, nessuna differenza tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=0.031$; $p= 0.860$).

Nessuna differenza significativa nel tempo è emersa nel PROSA test ($F_{(1,59)}=0.933$; $p=0.338$); tuttavia, una differenza significativa è emersa tra gruppi, dove ETG ha ottenuto un punteggio migliore rispetto a CON ($F_{(1,59)}=4.141$ $p< 0.046$). Relativamente al genere, nessuna differenza significativa nel tempo ($F_{(1,59)}=1.064$; $p= 0,306$) e tra gruppi ($F_{(1,59)}=2.477$; $p= 0.121$) è emersa.

Una differenza significativa nel tempo è emersa nel test delle matrici attentive ($F_{(1,59)}=36.538$; $p< 0.001$), dove i partecipanti ETG e CON, nella valutazione post-intervento, hanno mostrato miglioramento della prestazione rispetto alla valutazione pre-intervento (ETG $p< 0.001$; CON $p=0.018$). Inoltre, dall'interazione significativa tempo*gruppo, abbiamo osservato un andamento diverso tra i gruppi, dove l'ETG migliora di più rispetto al CON. In aggiunta, una differenza significativa è emersa tra gruppi, dove ETG ha ottenuto un punteggio migliore rispetto a CON ($F_{(1,59)}=6.352$; $p=0.014$). Relativamente al genere, una differenza significativa nel tempo è emersa ($F_{(1,59)}=36.741$; $p< 0.001$), dove sia gli uomini che le donne hanno significativamente migliorato il punteggio tra pre- e post-intervento (uomo $p< 0.001$; donna $p= 0.001$); tuttavia, nessuna differenza tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=0.269$; $p= 0.606$).

I miglioramenti ottenuti nelle performance motorie (equilibrio, forza degli arti superiori e inferiori, forza della presa, abilità di cammino ed agilità) ed il mantenimento delle funzioni cognitive dopo 12 settimane di protocollo sperimentale, confermano l'efficacia della tecnologia WB-EMS anche nella prevenzione e gestione delle demenze.

CAPITOLO 1 ASPETTI E CAMBIAMENTI FISIOLGICI DELL'INVECCHIAMENTO

1.1. Definizione Ed Epidemiologia

Il termine "anziani" si applica agli individui di età pari o superiore ai 60 anni, che rappresentano il segmento di popolazione in più rapida crescita in tutto il mondo (WHO,2018). Nella visione moderna, l'*invecchiamento* è un processo multifattoriale caratterizzato da una progressiva perdita delle capacità funzionali e da una crescente comorbidità, proporzionali all'avanzamento dell'età e che investono l'intero arco della vita.

Si tratta di una fase normale dello sviluppo biologico, in cui sono implicati diversi meccanismi fisici e biologici, e durante la quale si assiste al progressivo decadimento fisico e al declino di molte funzioni dell'organismo.

Il concetto di invecchiamento della popolazione è un problema relativamente nuovo dal punto di vista storico. Si può osservare che nel 1950 nessun Paese aveva più dell'11% della popolazione con più di 65 anni. Se si considera l'anno 2000, la percentuale più alta era del 18%. Tuttavia, il problema aumenterà drasticamente entro il 2050, quando potrebbe raggiungere il 38% (Cohen, 2002). Le proiezioni indicano che nel 2050 ci sarà un numero maggiore di anziani di 60 anni o più rispetto agli adolescenti di 10-24 anni (2,1 miliardi contro 2,0 miliardi).

Il rapporto pubblicato dal Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani degli Stati Uniti mostra che i Paesi più sviluppati hanno avuto decenni per adattarsi a questo cambiamento nella struttura dell'età. Come si vede nella Figura 1, la popolazione francese di 65 anni o più ha impiegato più di un secolo per passare dal 7 al 14%, mentre molti Paesi in via di sviluppo (Fig.2) stanno crescendo rapidamente in numero e percentuale di individui anziani.

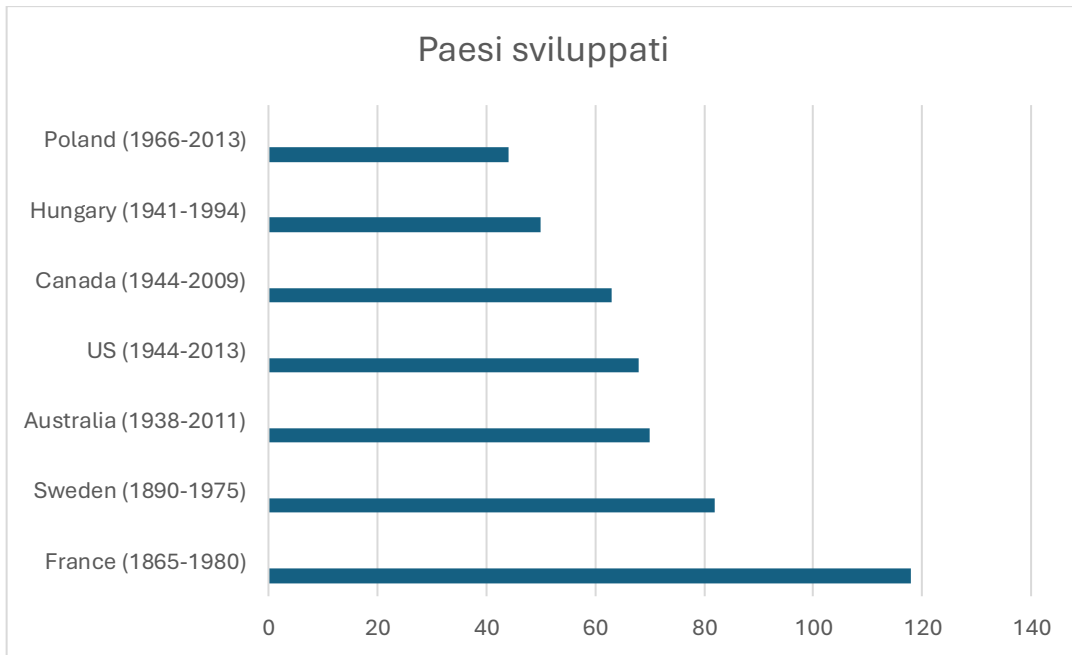


Figura 1: Velocità di invecchiamento della popolazione nei paesi sviluppati

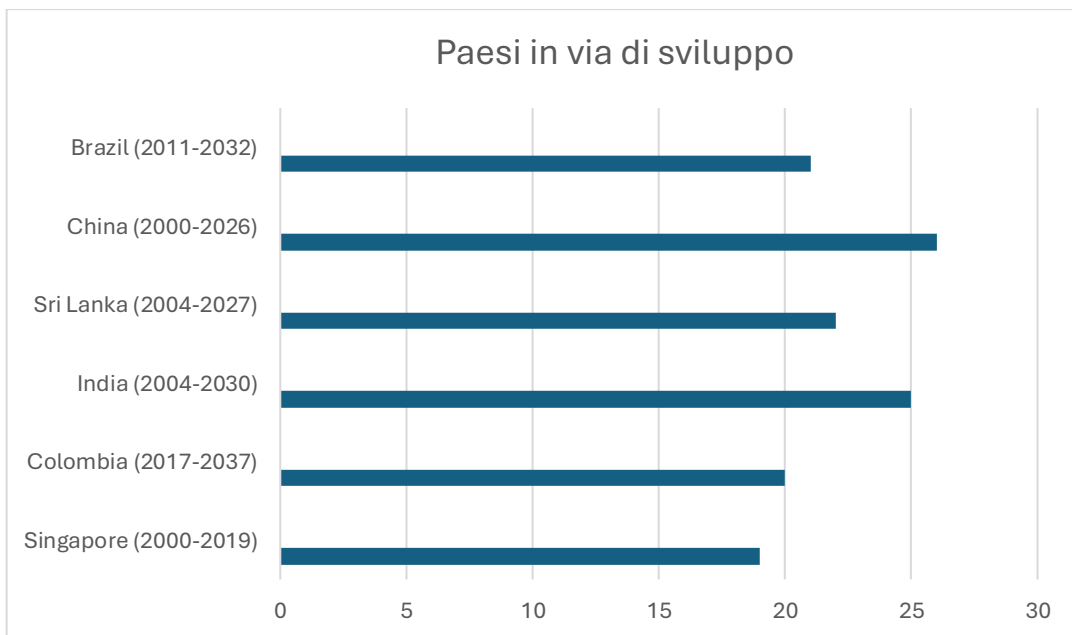


Figura 2: Velocità di invecchiamento della popolazione nei Paesi in via di sviluppo

L'invecchiamento della popolazione mondiale è il problema demografico più importante a livello medico e sociale. Attualmente il Giappone, la Finlandia e l'Italia sono i Paesi con la popolazione più anziana.

L'incremento repentino della durata della vita verificatosi dal cambio del XX secolo ha spinto gli scienziati, le organizzazioni sanitarie e le leadership nazionali a sviluppare approcci volti ad estendere la qualità della vita e a ridurre le malattie dell'invecchiamento insorte tardivamente (Olshansky, 2018).

Nello specifico, per quanto riguarda lo stato di salute dell'anziano, esso non è più identificato unicamente con la ridotta presenza di malattia, ma con il mantenimento del benessere psicofisico e relazionale, pur in presenza di polipatologie. Per questo motivo, uno degli indicatori più frequentemente utilizzati per misurare il benessere e lo stato di salute della popolazione è l'aspettativa di vita libera da disabilità, o *DFLE* (disability free life expectancy), un indicatore composito che combina informazioni su mortalità e disabilità, estendendo il concetto di aspettativa di vita al di là del semplice numero di anni vissuti, quantificando quanti di questi siano realmente vissuti senza limitazioni nelle attività quotidiane (ADL, activities of daily living e IADL, instrumental activities of daily living). L'originalità del nuovo orientamento risiede nell'aver individuato come obiettivi fondamentali il mantenimento dell'autosufficienza e della qualità della vita dell'anziano. Oltre al trattamento specialistico e riabilitativo della malattia, compito che comunque rimane essenziale, l'obiettivo che ci si deve prefiggere è quello di attuare interventi di prevenzione in grado di minimizzare i principali fattori di rischio e promuovere adeguati stili di vita in ogni età, favorendo parallelamente l'accesso ai servizi e l'integrazione del soggetto nel proprio contesto sociale.

In questa nuova visione dello stato di salute dell'anziano, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha sviluppato una definizione di *invecchiamento sano*. Si tratta del processo di sviluppo e mantenimento delle capacità funzionali che consentono il benessere in età avanzata (Fallon & Karlawish, 2019; Michel & Sadana, 2017).

Tale orientamento è stato recepito dall'Unione Europea, che ha proclamato il 2012 "Anno europeo dell'invecchiamento attivo e della solidarietà tra generazioni", e dall'OMS, che ha dedicato la Giornata Mondiale della Salute 2012 a "Invecchiamento e salute: la buona salute aggiunge vita agli anni" (Toolkit for Event Organizers, WHO, 2012).

In particolare, come espresso precedentemente, l'abilità funzionale consiste nel possedere le capacità che consentono alle persone di essere e fare ciò che apprezzano. Essa è definita come la capacità:

- di soddisfare i propri bisogni primari

- di imparare, crescere e prendere decisioni

- di essere mobili

- di costruire e mantenere relazioni e di contribuire alla società (Beard et al., 2016)

L'OMS descrive quest'ultima capacità funzionale come formata dall'interazione tra capacità intrinseca e caratteristiche ambientali (Beard et al., 2017). È ovvio che la capacità intrinseca comprende le capacità mentali e fisiche di una persona, mentre le caratteristiche ambientali sono legate alla casa, alla comunità e alla società nel suo complesso.

L'OMS ha stabilito dieci priorità che forniscono azioni concrete per raggiungere gli obiettivi del Decennio dell'invecchiamento sano (2020-2030). Il Decennio si basa sul Piano d'azione internazionale di Madrid sull'invecchiamento (MIPAA) sviluppato nel 2002 dalle Nazioni Unite e sulla Strategia globale dell'OMS sull'invecchiamento e la salute stabilita nel 2016 (WHO, 2016; Rudnicka et al., 2020; United Nations, 2002). La bozza di proposta include la maggior parte dei 17 Obiettivi di Sviluppo Sostenibile (SDG) delle Nazioni Unite che tutti gli Stati membri dell'ONU hanno concordato di cercare di raggiungere entro l'anno 2030. L'obiettivo principale dell'agenda è la promessa globale che "nessuno sarà lasciato indietro e che ogni essere umano avrà l'opportunità di realizzare il proprio potenziale in dignità e uguaglianza" (Fig.3).

1	Inserire l'invecchiamento in tutte le politiche pubbliche (<i>mainstreaming ageing</i>) al fine di armonizzare la società e l'economia con i mutamenti demografici e garantire una società per tutte le età
2	Assicurare la piena integrazione e partecipazione delle persone anziane nella società
3	Promuovere una crescita economica equa e sostenibile in risposta all'invecchiamento della popolazione
4	Adattare i sistemi di protezione sociale in risposta ai cambiamenti demografici e alle loro conseguenze socio-economiche
5	Preparare il mercato del lavoro a rispondere alle conseguenze economiche e sociali dell'invecchiamento della popolazione
6	Promuovere dell'apprendimento lungo tutto l'arco della vita e l'adeguamento del sistema dell'istruzione in risposta al cambiamento delle condizioni economiche, sociali e demografiche
7	Iniziative per assicurare la qualità della vita, l'indipendenza, la salute ed il benessere ad ogni età
8	Valorizzare l'approccio di genere
9	Supportare le famiglie che forniscono assistenza informale agli anziani e promuovere la solidarietà inter e intragenerazionale
10	Supportare la cooperazione internazionale per la promozione della realizzazione della Strategia Regionale MIPAA

Figura 3: Impegni del MIPAA

Le linee guida complete stabilite dalla Strategia globale dell'OMS sull'invecchiamento e la salute e dal Decennio dell'invecchiamento sano sono la base per l'azione. Tuttavia, esistono diversi ostacoli all'attuazione dei programmi e delle politiche. Sebbene nei Paesi sviluppati si stiano

compiendo progressi nell'attuazione di questi quadri, è ancora necessario un approccio globale che tenga conto delle diverse situazioni culturali e delle capacità nazionali.

1.2. Cambiamenti Fisiologici

L'invecchiamento è un processo complesso e sfaccettato che porta un diffuso declino funzionale che colpisce gli organi ed i tessuti, ma rimane sconosciuto se l'invecchiamento abbia un meccanismo causale unificante o sia basato su molteplici fonti. Fenotipicamente, il processo di invecchiamento è associato a un'ampia varietà di caratteristiche a livello molecolare, cellulare e fisiologico, ad esempio alterazioni genomiche ed epigenetiche, perdita della proteostasi, declino della funzione cellulare e subcellulare complessiva e deregolazione dei sistemi di segnalazione. Sebbene la logica evolutiva dell'invecchiamento sia chiara, si sa sorprendentemente poco sulle sue cause secondarie, anche se l'invecchiamento è all'origine della maggior parte delle malattie croniche e rappresenta il principale onere per l'assistenza sanitaria nella società avanzata di tutto il mondo. Nella revisione di Schumacher et al. (Schumacher et al., 2021) vengono mostrate come le principali caratteristiche del fenotipo dell'invecchiamento convergano casualmente sul danno al DNA, rendendolo un forte candidato come causa primaria dell'invecchiamento (fig.4)

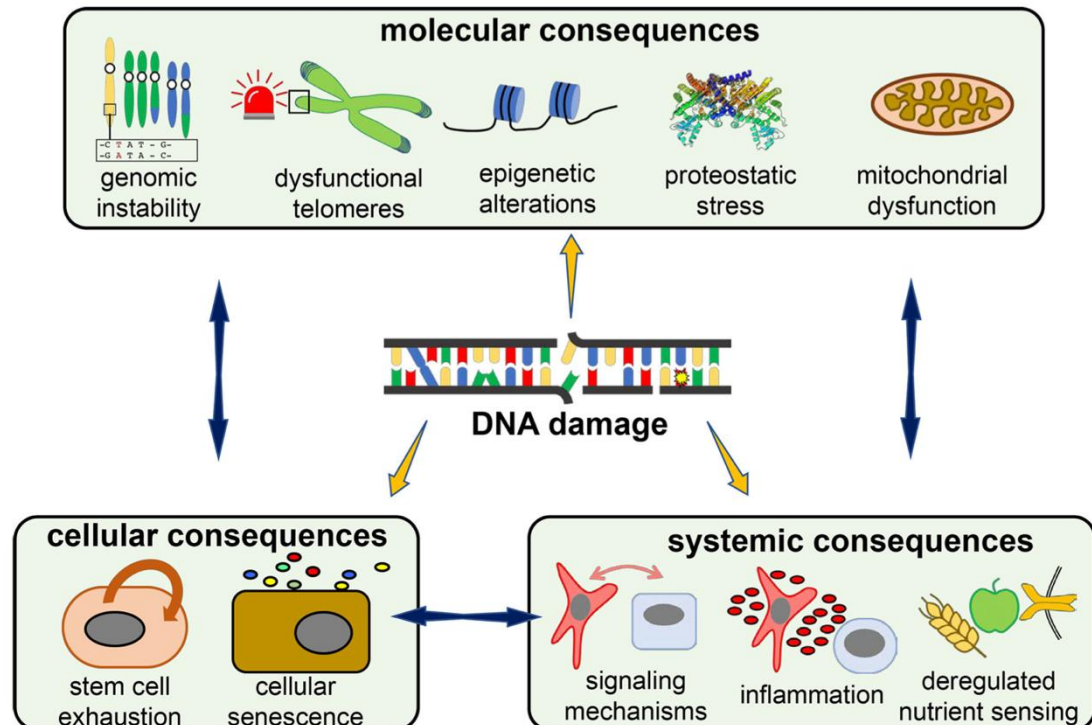


Figura 4: Conseguenze molecolari, cellulari e sistemiche del danno al DNA (The central role of DNA damage in the ageing process)

Il danno al DNA e la risposta al danno del DNA (DDR) possono influenzare i processi molecolari, alterare il destino cellulare e deregolare la comunicazione intercellulare. Il danno al DNA porta a mutazioni o aberrazioni cromosomiche, provocando così instabilità genomica. I telomeri criticamente accorciati attivano la DDR, innescando la senescenza cellulare. La riparazione del DNA porta a un rimodellamento della cromatina, mentre la struttura della cromatina influenza la suscettibilità al danno del DNA e l'accesso alla riparazione. La DDR influisce sull'autofagia e sulla risposta al malfolding delle proteine nel reticolo endoplasmatico (ER-UPR) e porta a una perdita della stechiometria dei complessi proteici. La disfunzione mitocondriale è guidata dalla deprivazione di NAD⁺ a causa della riparazione del DNA nucleare.

Ovviamente, le persone invecchiano a ritmi diversi e vi è una significativa eterogeneità nella risposta fisiologica. Comprendere la relazione tra l'invecchiamento fisiologico e le malattie è spesso utile nell'interpretare segni fisici e risultati di indagini.

Diverse modifiche ormonali e metaboliche legate all'età contribuiscono notevolmente alle principali malattie croniche legate all'invecchiamento e alla diminuzione delle funzioni fisiologiche, tra cui l'aterosclerosi, l'ipertensione, il diabete, l'iperlipidemia, l'obesità, la sarcopenia, l'osteoporosi, la trombogenesi, l'infiammazione cronica e la diminuzione delle funzioni immunitarie. Un'ulteriore preoccupazione emergente per la salute legata all'invecchiamento è la diminuzione delle funzioni cerebrali, principalmente correlata allo sviluppo di malattie cerebrali degenerative che causano declino cognitivo sotto forma di vari tipi di demenza. Curiosamente, lo sviluppo del declino cognitivo durante l'invecchiamento è più prevalente nelle persone con problemi metabolici. L'invecchiamento, infatti, influisce negativamente non solo sulle secrezioni ormonali ma anche sulla loro disponibilità biologica (ad esempio, ormoni sessuali) e sui loro effetti sugli organi bersaglio (ad esempio, resistenza all'insulina). Una delle domande più importanti è se tutti o alcuni dei cambiamenti ormonali e metabolici che avvengono con l'età siano prevenibili e/o reversibili (Pataky et al., 2021).

Il processo di invecchiamento è ipotizzato per avere origine da diversi cambiamenti molecolari di base, meglio conosciuti come le caratteristiche distintive dell'invecchiamento, che includono quattro caratteristiche principali: instabilità genomica, attrito telomerico, alterazioni epigenetiche e perdita di proteostasi; tre caratteristiche antagoniste: sensibilità deregolata ai nutrienti, disfunzione mitocondriale e senescenza cellulare; e due caratteristiche integrate: esaurimento delle cellule staminali e comunicazione intercellulare alterata (López-Otín et al., 2013). Queste caratteristiche che contribuiscono al processo di invecchiamento potrebbero essere causate dal

danneggiamento ossidativo. Ad esempio, i telomeri sono altamente sensibili al danneggiamento ossidativo e la loro capacità di riparazione è inferiore rispetto ad altre parti del cromosoma (Von Zglinicki, 2000). Pertanto, il danneggiamento ossidativo potrebbe risultare nell'attrito dei telomeri che accelera l'invecchiamento e aumenta il rischio di malattie legate all'età (Blackburn, 2015). Il concetto di stress ossidativo è stato introdotto nel 1985 e successivamente aggiornato (Sies et al., 2017). Lo stress ossidativo si riferisce a "uno squilibrio tra la generazione di ossidanti e i loro sistemi di eliminazione, cioè gli antiossidanti, a favore degli ossidanti, che porta alla rottura della segnalazione redox e al controllo e/o al danneggiamento molecolare" (Sies et al., 2017). Concettualmente, il livello di stress ossidativo varia dal livello fisiologico per la segnalazione redox al livello tossico di danneggiamento molecolare o organellare. La segnalazione redox è essenziale per la difesa dell'organismo e per una vasta gamma di vie di segnalazione (Holmström & Finkel, 2014; Schieber & Chandel, 2014). Altri danni causati da stress ossidativo non fisiologicamente elevato portano a una vasta gamma di cambiamenti fenotipici, tra cui alterazioni dell'espressione genica, arresto della proliferazione cellulare e crescita cellulare e senescenza cellulare (Hensley et al., 2000; Kreuz & Fischle, 2016).

1.2.1 Cambiamenti nel sistema muscoloscheletrico

L'invecchiamento "normale" è caratterizzato da una diminuzione della massa ossea e muscolare e da un aumento dell'adipe (Siparsky et al., 2014). Questi cambiamenti nel sistema muscoloscheletrico riflettono il processo di invecchiamento così come le conseguenze di una ridotta attività fisica. La perdita di massa e forza muscolare nelle persone anziane fragili viene definita "sarcopenia". Essa aumenta il rischio di fratture, fragilità, riduzione della qualità della vita e perdita dell'indipendenza (Faulkner et al., 2007).

La sarcopenia funzionale o i cambiamenti muscolo-scheletrici legati all'età interessano il 7% degli anziani di età superiore ai 70 anni, e il tasso di deterioramento aumenta nel tempo, colpendo oltre il 20% degli anziani all'età di 80 anni (McGowen, 2004). La forza diminuisce del 1,5% all'anno, accelerando fino al 3% all'anno dopo i 60 anni (Morley et al., 2001). Questi tassi sono considerati elevati nelle persone sedentarie e il doppio nelle donne rispetto agli uomini (van Kan et al., 2008). Poiché gli studi mostrano che in media gli uomini hanno una maggiore quantità di massa muscolare rispetto alle donne, questo rende la sarcopenia potenzialmente una preoccupazione maggiore per la salute pubblica più per le donne che per gli uomini (van Kan et al., 2008).

Per quanto riguarda la forza muscolare scheletrica, ovvero la capacità di generare forza, essa diminuisce durante l'invecchiamento a seconda di fattori genetici, alimentari, ambientali e delle scelte di stile di vita (McGowen et al., 2004; Faulkner et al., 2007). Questa riduzione della forza

muscolare causa problemi nella mobilità fisica e nelle attività quotidiane. La quantità totale di fibre muscolari diminuisce a causa di una capacità produttiva depressa delle cellule nel produrre proteine. La perdita è principalmente correlata alle fibre di tipo II, risultando in una significativa riduzione della quantità massima di ossigeno consumato per chilogrammo al minuto e della forza di contrazione. (Navaratnarajah Stephen Jackson, 2013).

Si verifica, inoltre, una diminuzione delle dimensioni delle cellule muscolari, delle fibre e dei tessuti, insieme alla perdita totale di potenza muscolare, massa muscolare e forza muscolare di tutti i principali gruppi muscolari come deltoidi, bicipiti, tricipiti, muscoli posteriori della coscia, gastrocnemio, e così via. Inoltre, si verifica un'usura e un deterioramento della cartilagine protettiva delle articolazioni: essa agisce normalmente come un ammortizzatore e un agente di scorrimento che previene lesioni da attrito delle ossa. Si verificano irrigidimenti fibrosi degli elementi del tessuto connettivo che riducono la gamma di movimento e influenzano i movimenti rendendoli meno efficienti.

Come parte del normale processo di divisione cellulare, si verifica un accorciamento dei telomeri. Il DNA è più esposto a sostanze chimiche, tossine e prodotti di scarto prodotti nel corpo e questo intero processo aumenta la vulnerabilità delle cellule.

Con l'invecchiamento, le tossine e le sostanze chimiche si accumulano nel corpo e nei tessuti e nel complesso ciò danneggia l'integrità delle cellule muscolari.

Anche i disturbi ormonali possono influenzare il metabolismo delle ossa e dei muscoli. La ricerca suggerisce che la menopausa nelle donne segna l'aggravarsi del deterioramento dei cambiamenti muscolo-scheletrici a causa della mancanza di estrogeni necessari per la ristrutturazione delle ossa e dei tessuti molli. Alcune condizioni sistemiche come i disturbi vascolari o i disturbi metabolici, nel caso del diabete, influenzano la ristrutturazione dei tessuti in quanto il tasso o il volume di apporto nutritivo per la rigenerazione delle cellule è compromesso (Ko & Park, 2021).

È molto importante controllare i processi patologici per ottimizzare la guarigione e il ripristino del potenziale del sistema muscolo-scheletrico. Vitamine essenziali, come la vitamina D e la vitamina C, svolgono un ruolo importante nella crescita funzionale dei muscoli e delle ossa e la mancanza di alcuni minerali come calcio, fosforo e cromo può essere il risultato di problemi digestivi legati all'età. Di conseguenza, si verificano squilibri nella produzione di certi ormoni come la calcitonina e le paratiroidi che regolano la concentrazione sierica di vitamine e minerali (a causa di tumori che sono molto diffusi negli anziani) o si verifica una diminuzione dell'assorbimento dall'intestino.

1.2.2 Cambiamenti nel sistema nervoso

Gli effetti cumulativi dell'invecchiamento sulla funzione del sistema nervoso centrale (SNC) consistono in una riduzione del numero degli assoni del midollo spinale pari al 40% e una riduzione del 10% della velocità di conduzione nervosa. Questi cambiamenti probabilmente contribuiscono al decremento correlato all'età della performance neuromuscolare che si può valutare tramite test che misurano tempi di reazione semplice e complessa a uno stimolo. Se si suddivide il tempo di reazione in un tempo di elaborazione centrale e in un tempo di azione muscolare, si può notare che l'invecchiamento influenza negativamente il tempo per riconoscere lo stimolo e per elaborare l'informazione che produce la risposta. I riflessi spinali semplici, come quello patellare, non richiedono elaborazioni cerebrali, pertanto, sono influenzati dall'invecchiamento in misura minore rispetto alle risposte volontarie che comprendono reazione e movimento. Indipendentemente dall'età, i tempi di esecuzione dei movimenti sono considerevolmente migliori nel gruppo dei soggetti fisicamente attivi rispetto ai sedentari. Quindi, uno stile di vita fisicamente attivo influenza positivamente la funzione neuromuscolare a tutte le età, rallentando il declino correlato all'età della prestazione cognitiva associata con la velocità di elaborazione delle informazioni (Van Boxtel, 1997).

L'invecchiamento è associato a molte patologie neurologiche, poiché la capacità del cervello di trasmettere segnali e comunicare diminuisce. La perdita di funzione cerebrale è la più grande preoccupazione tra gli anziani, che include la perdita della propria identità a causa della demenza (di solito la malattia di Alzheimer). Altre condizioni neurodegenerative come il morbo di Parkinson o ictus diventano sempre più comuni con l'età (McKhann et al., 2011).

Il declino cognitivo è il risultato di fattori prossimali (processi cognitivi seriali multipli) che includono la velocità di elaborazione, la dimensione della memoria di lavoro, l'inibizione degli stimoli ambientali estranei e le perdite sensoriali. Questo rappresenta una minaccia per la qualità della vita delle persone colpite e dei loro caregiver (Harada et al., 2013).

La compromissione cognitiva tra gli anziani è associata a un aumento del rischio di lesioni a sé stessi o agli altri, al declino nelle attività quotidiane, a un aumento del rischio di mortalità (Bassuk et al., 2000; Leiknes et al., 2015) e l'indebolimento lieve delle funzioni cognitive è sempre più riconosciuto come uno stato di transizione tra l'invecchiamento normale e la demenza (Tabert et al., 2002; Tuokko et al., 2001)

Secondo diversi studi, l'effetto dell'invecchiamento normale sulla memoria potrebbe derivare dai sottili cambiamenti nell'ambiente all'interno del cervello (Cabeza & Moscovitch, 2013; Driscoll et al., 2003). L'intero gruppo di cambiamenti che avvengono nel cervello con l'invecchiamento riduce

l'efficienza della comunicazione cellula-cellula, il che diminuisce la capacità di recuperare e apprendere. Essi influiscono anche sull'intelligenza, in particolare sull'intelligenza fluida (risoluzione di problemi con materiale nuovo che richiede relazioni complesse), che diminuisce rapidamente dopo l'adolescenza.

A livello del SNC l'invecchiamento comporta una diminuzione della densità neuronale. Si stima che entro gli 80 anni si verifichi una perdita del 30% della massa cerebrale, principalmente coinvolgendo la materia grigia. Vi è una ridotta produzione di importanti neurotrasmettitori centrali, tra cui catecolamine, serotonina ed acetilcolina, con effetti secondari sull'umore, la memoria e la funzione motoria. Si verifica una carenza legata all'età dei siti di assorbimento e dei trasportatori della dopamina, oltre a una diminuzione dei siti di legame della serotonina corticale, dei recettori alfa-adrenergici, beta-adrenergici e dell'acido gamma-aminobutirrico. Questi cambiamenti portano a una riduzione legata all'età della velocità di elaborazione e della memoria. A livello del Sistema Nervoso Periferico (SNP) si verificano perdite di fibre motorie, sensoriali e autonome. Si osserva una significativa riduzione delle velocità di conduzione afferenti ed efferenti, con un declino progressivo del tasso di trasduzione del segnale nel tronco encefalico e nel midollo spinale. Il numero di cellule muscolari innervate da ciascun asse diminuisce, portando a denervazione e atrofia muscolare.

1.2.3 Cambiamenti nel sistema cardiovascolare

L'apparato cardiovascolare è un circolo chiuso costituito dal cuore e da un albero vascolare la cui funzione principale è quella di far circolare il sangue e, attraverso di esso, di trasportare l'ossigeno a tutti i tessuti del nostro organismo.

L'invecchiamento cardiovascolare porta a una ridotta efficienza meccanica e contrattile del cuore. I cambiamenti specifici includono l'ispessimento delle pareti arteriose, le modifiche nella composizione della matrice vascolare con un aumento dell'attività elastolitica e collagenolitica e un aumento del tono del muscolo liscio. Alla fine, i vasi sanguigni diventano più "rigidi" con l'età, risultando in pressioni arteriose sistoliche elevate, resistenza vascolare sistemica aumentata e postcarico cardiaco aumentato. Questi cambiamenti sono responsabili della comune condizione dell'ipertensione sistolica isolata, e poiché il ventricolo sinistro deve lavorare più duramente per espellere il sangue nell'aorta più rigida, il carico di lavoro aumentato può alla fine portare all'ipertrofia ventricolare sinistra. Insieme a questi cambiamenti, l'attività della renina plasmatica (PRA) e la concentrazione dell'aldosterone diminuiscono entrambe con l'età. Inoltre, la risposta

del PRA alla postura eretta è ridotta o addirittura assente, e la risposta dell'aldosterone alla restrizione del sodio è anch'essa notevolmente ridotta.

L'ipertrofia dei miociti in risposta a un postcarico elevato prolunga il tempo di contrazione, con effetti successivi sul resto del ciclo cardiaco. Il rilassamento ventricolare è ritardato al momento dell'apertura della valvola mitrale, contribuendo alla disfunzione diastolica. Il tasso di riempimento diastolico precoce diminuisce con l'età ed è in parte compensato da un aumento del tasso di riempimento diastolico tardivo, che dipende dall'attività contrattile atriale. Ciò contribuisce alla correlazione positiva tra le dimensioni dell'atrio sinistro e l'età, alla maggiore probabilità di fibrillazione atriale isolata e all'effetto maggiore di un passaggio dal ritmo sinusale alla fibrillazione atriale sul flusso cardiaco.

Il flusso cardiaco dipende dalla frequenza cardiaca e dal volume sistolico. Il volume sistolico diminuisce, causando una diminuzione del flusso cardiaco. Inoltre, c'è un progressivo declino nel numero di cellule pacemaker atriali che porta a una diminuzione dell'automaticità intrinseca, predisponendo allo sviluppo di difetti di conduzione e disturbi del ritmo. Il flusso cardiaco a riposo rimane stabile con l'età, ma l'aumento del flusso cardiaco associato all'esercizio è attenuato, anche nell'invecchiamento sano.

Il sistema venoso funge da serbatoio, trattenendo il 70% del volume sanguigno circolante. Le vene diventano progressivamente più rigide con l'età, riducendo la loro compliance. Di conseguenza, il paziente anziano è particolarmente suscettibile a cambiamenti improvvisi nel volume intravascolare, poiché il sistema di capacitance venosa è meno in grado di bufferare cambiamenti marcati. Pertanto, cambiamenti fisiologici come quelli associati alla minzione, all'assunzione di una postura eretta e al seguente pasto sono associati a cadute più significative della pressione sanguigna con l'aumentare dell'età.

Questi cambiamenti contribuiscono alla ridotta efficienza del baroreflesso, cioè all'entità con cui la frequenza cardiaca aumenta in risposta a una diminuzione della pressione sanguigna. Quindi, l'invecchiamento è associato a una "manutenzione" meno efficiente del flusso cardiaco di fronte a diminuzioni della pressione sanguigna (Navaratnarajah Stephen Jackson, 2016).

In un'ampia gamma di organismi, l'invecchiamento è accompagnato da una diminuzione della funzione mitocondriale (López-Otín et al., 2013). Ci sono ragioni per sospettare che questa diminuzione della funzione mitocondriale possa contribuire significativamente alle alterazioni

legate all'età nel sistema cardiovascolare. All'interno del sistema vascolare, studi precedenti hanno dimostrato che le aorti aterosclerotiche analizzate sia da modelli di topo che da campioni umani mostravano evidenze di un aumento del danno mitocondriale (Ballinger et al., 2002). Studi successivi hanno verificato e ampliato queste ricerche dimostrando che i mitocondri isolati da placche aterosclerotiche umane o da topi non solo mostrano cambiamenti nel DNA mitocondriale, ma hanno anche un deterioramento funzionale nella loro capacità respiratoria (Yu et al., 2017).

1.2.4 Cambiamenti nella composizione corporea

L'aumento rapido della popolazione anziana rappresenta un problema di salute globale (WHO, 2015) insieme all'aumento concomitante dell'incidenza delle malattie legate all'età, tra cui il diabete mellito di tipo 2 (T2DM), l'obesità, la sindrome metabolica e le malattie cardiovascolari (CVD). Il nuovo campo conosciuto come "geroscienza" ha riconosciuto che queste patologie croniche e l'invecchiamento stesso condividono sette pilastri meccanicistici interconnessi, come l'epigenetica, l'adattamento allo stress, le cellule staminali e la rigenerazione, la proteostasi, il danno macromolecolare, il metabolismo e l'infiammazione (fig. 5). (Kennedy et al., 2012). Ad oggi, i gerontologi propongono di concentrarsi su questi meccanismi di base dell'invecchiamento per contrastare con successo tutte le principali malattie legate all'età e rallentare il processo di invecchiamento (Franceschi, Garagnani, et al., 2018a). In particolare, lo stato infiammatorio cronico di basso grado che si verifica durante l'invecchiamento, chiamato "inflammaging" (Franceschi et al., 2000), è strettamente legato al metabolismo, poiché qualsiasi compromissione delle vie metaboliche può alimentare l'infiammazione. Questa infiammazione indotta dal metabolismo è stata recentemente denominata "metaflammation" (Hotamisligil, 2006). La ricerca moderna, volta a trovare potenziali fonti di infiammazione di basso grado, si sta ora concentrando sui principali meccanismi molecolari e cellulari come la senescenza cellulare, la disfunzione mitocondriale, l'attivazione dell'inflammasoma (Vitale et al., 2013) e i cambiamenti nella composizione del microbiota intestinale, che per lo più si sovrappongono con la metaflammation e l'inflammaging (Franceschi, 2017). Numerosi studi hanno dimostrato che la metaflammation può innescare la resistenza all'insulina indotta dall'obesità, suggerendo un ruolo causale nel T2DM stesso (Prattichizzo et al., 2018) e nelle complicanze indotte dal diabete (Hotamisligil, 2017). Modelli murini di diabete e obesità hanno mostrato che si verifica una sovraespressione di molecole pro-infiammatorie nel tessuto adiposo, che a sua volta aumenta la sensibilità all'insulina (Hotamisligil, 1993). Diversi studi hanno anche rivelato che il tessuto adiposo è una principale fonte di molecole infiammatorie, come IL-6 e MCP1 (Fried et al., 1998; Kanda et al., 2006). La metaflammation è principalmente guidata da un'alimentazione eccessiva e dall'eccesso di nutrienti

(Franceschi, Garagnani, et al., 2018b; Franceschi, Ostan, et al., 2018). Infatti, il processo di invecchiamento è caratterizzato da un aumento della massa grassa totale corporea e da una concomitante diminuzione della massa magra e della densità ossea, indipendentemente dalle fluttuazioni generali e fisiologiche del peso e dell'indice di massa corporea (IMC) (Zong et al., 2016). Inoltre, l'accumulo di grasso muscolare, viscerale e epatico, sotto forma di goccioline lipidiche, mostra anche un aumento dipendente dall'età, mentre si osserva una tendenza opposta per la massa grassa sottocutanea (Reinders et al., 2017).

Tuttavia, bisogna tenere presente che quando la diminuzione del grasso periferico sottocutaneo diventa eccessiva, è associata a uno stato pro-infiammatorio, e una riduzione delle goccioline lipidiche è associata alla lipotossicità (Gavi et al., 2007) che porta a CVD, un aumento del rischio di resistenza all'insulina e T2DM. Pertanto, al fine di preservare un'omeostasi metabolica e uno stato di salute che contribuisca positivamente alla longevità, è auspicabile mantenere un tasso equilibrato di contenuto e distribuzione del grasso (Conte et al., 2019).

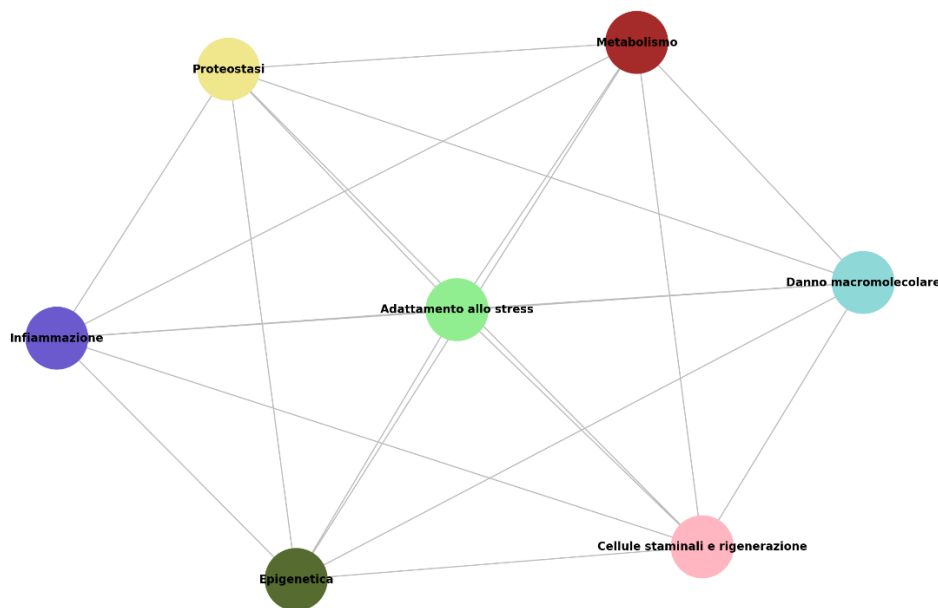


Figura 5: I sette pilastri dell'invecchiamento

1.2.4.1 Distribuzione del grasso corporeo

Un aumento generale del grasso nel tronco (principalmente grasso viscerale) e una diminuzione del grasso appendicolare (principalmente grasso sottocutaneo) sono stati osservati con l'età.

In uno studio che valutava i marker di adiposità del grasso viscerale tramite ultrasonografia, non sono state trovate differenze tra maschi e femmine tra i 30 e i 50 anni, mentre una differenza significativa è emersa per quelli tra i 60 e i 70 anni; il contenuto di grasso viscerale aumenta notevolmente durante l'invecchiamento nei maschi, mentre nelle femmine i maggiori cambiamenti sono stati osservati significativamente nella circonferenza preperitoneale (Bazzocchi et al., 2014).

Considerando l'analisi dell'imaging DXA, è stata mostrata una significativa redistribuzione sia della massa grassa (o fatty mass, FM) centrale che viscerale negli uomini durante la loro vita, ma non nelle donne. In un campione sano, il grasso androide e viscerale aumenta progressivamente negli uomini anziani, mentre le donne, negli ultimi decenni di vita, tendono verso una redistribuzione del grasso androide o viscerale meno pronunciata. Mentre nelle donne sane la distribuzione della FM centrale mantiene un rapporto androide/ginoide stabile, Bazzocchi et al. hanno mostrato che nei maschi si può osservare una progressione lineare verso una redistribuzione addominale della FM nel tempo. In particolare, i depositi di tessuto adiposo sottocutaneo erano significativamente più alti nelle donne, diventando quasi sovrapponibili tra maschi e femmine dai 50 ai 70 anni (Bazzocchi et al., 2013).

Oltre alla redistribuzione del grasso corporeo, un'altra caratteristica dei cambiamenti della composizione corporea legati all'età avanzata è l'accumulo di infiltrazioni di grasso nei tessuti non adiposi. Le alterazioni nel grasso ectopico sono state studiate principalmente nei muscoli invecchiati, soprattutto con il supporto di scansioni a risonanza magnetica (o magnetic resonance imaging, MRI) dell'intero corpo. Numerose evidenze in letteratura suggeriscono che la quantità di tessuto adiposo intermuscolare aumenta rapidamente con l'invecchiamento: circa +10% e +6% per anno negli uomini e nelle donne anziane, rispettivamente. In particolare, l'aumento del tessuto adiposo intermuscolare è più visibile in coloro che hanno subito un aumento del peso corporeo totale, ma si accumula anche in persone che sperimentano una perdita di peso (Delmonico et al., 2009a; Rossi et al., 2011; M.-Y. Song et al., 2004a)

1.2.4.2. Massa muscolare scheletrica

La sarcopenia è un concetto in evoluzione, che oggi ha una visione più ampia rispetto alla semplice diminuzione della massa muscolare con l'invecchiamento. Irwin Rosenberg descrisse inizialmente

la sarcopenia nel 1989, come un riconosciuto declino legato all'età della massa muscolare tra le persone anziane (Landi et al., 1999).

Tuttavia, oggi è generalmente accettato che i concetti di bassa massa magra e ridotta funzionalità muscolare debbano necessariamente essere entrambi incorporati nella definizione attuale di sarcopenia. Secondo questa tendenza, diversi gruppi di lavoro a livello mondiale hanno pubblicato nuove definizioni di consenso sulla sarcopenia negli ultimi anni, anche se non è stato ancora identificato un consenso univoco riguardo al punto di cut-off specifico o alla tecnica più appropriata per la valutazione della bassa massa muscolare scheletrica negli anziani (Guglielmi et al., 2016; Rosenberg, 2011).

In alcuni studi, il deterioramento della massa muscolare scheletrica negli anziani è stato misurato utilizzando l'escrezione urinaria di creatinina nelle 24 ore e l'area della sezione trasversale della tomografia computerizzata (CT), fornendo una valutazione accurata della perdita di massa muscolare scheletrica perché altri tessuti magri, in particolare ossa e organi viscerali, sono esclusi dalla valutazione muscolare. Da questi risultati, il declino relativo annuale della massa muscolare scheletrica è stato valutato tra -0,64% e -1,29% per anno per gli uomini anziani, e tra -0,53% e -0,84% per anno per le donne anziane (Delmonico et al., 2009b; Fantin et al., 2007; Frontera et al., 2008; Koster et al., 2011; M.-Y. Song et al., 2004b). Sia l'aumento del grasso corporeo che la perdita di massa muscolare con l'età espongono gli anziani a un rischio maggiore di sviluppare l'obesità sarcopenica, una condizione caratterizzata da eccesso di adiposità corporea associata a una ridotta massa e/o forza muscolare (Stenholm et al., 2008; Zamboni et al., 2008).

Studi più recenti utilizzando DXA hanno mostrato una diminuzione generale della massa magra (o Lean Mass, LM) negli arti superiori e inferiori con l'età in entrambi i sessi. Considerando la distribuzione FM/LM nel corpo appendicolare, la diminuzione della LM è stata associata a un aumento della FM. In particolare, l'impoverimento della LM è stato riportato dopo i 40 anni negli uomini (notevolmente dopo i 50 anni), e più tardi, intorno ai 50 anni, nelle donne. Inoltre, le donne sembravano mantenere un rapporto di massa degli arti più favorevole durante l'invecchiamento. In questo studio, l'antropometria è risultata essere scarsamente rappresentativa della LM degli arti in entrambi i sessi, indipendentemente dall'età; pertanto, gli autori hanno suggerito che una corretta valutazione della BC negli arti dovrebbe essere effettuata mediante imaging come DXA (Bazzocchi et al., 2013; Diano et al., 2017).

1.2.4.3 Associazioni della massa grassa con mobilità, disabilità e mortalità

Negli anziani, l'obesità determinata da un alto IMC è stata strettamente associata a un declino delle prestazioni funzionali, che può portare alla disabilità. Ad esempio, uno studio prospettico di Koster et al. che ha coinvolto quasi 3.000 partecipanti tra i 70 e i 79 anni ha mostrato che un IMC superiore o uguale a 30 kg/m² era associato a un aumento del 60% del rischio di limitazioni della mobilità, indipendentemente dalle abitudini di vita dei partecipanti. Questo dato è coerente con l'idea che l'obesità potrebbe essere un importante fattore che influenza lo stato funzionale degli individui piuttosto che un semplice indicatore di inattività fisica (Koster et al., 2008).

Non è chiaro se un rischio aumentato di limitazioni funzionali negli anziani sia associato anche al sovrappeso, cioè un BMI compreso tra 25,0 e 29,9 kg/m². Uno studio che ha coinvolto 406 partecipanti di età compresa tra 70 e 89 anni ha mostrato che il rischio di sviluppare gravi limitazioni della mobilità era ridotto negli individui sovrappeso rispetto a quelli di peso normale o obesi. Tuttavia, diversi studi hanno indicato che un'elevata adiposità corporea negli anziani può portare a un aumento del rischio di limitazioni della mobilità e disabilità (Marsh et al., 2011; Visser et al., 2005; Zamboni et al., 2007a).

L'adiposità non è l'unico determinante dello stato funzionale nella vecchiaia; è necessario considerare anche la storia personale di sovrappeso o obesità nel corso della vita. È stato riportato che negli uomini e nelle donne anziani che sono stati sovrappeso o obesi fin dall'età di 25 anni, il rischio di sviluppare limitazioni della mobilità era quasi 3 volte maggiore rispetto agli individui che hanno mantenuto un peso normale durante la loro vita. Al contrario, gli individui che sono diventati sovrappeso o obesi solo in vecchiaia hanno mostrato un rischio 1,7 volte maggiore. Pertanto, una storia più lunga di elevata adiposità sembra aumentare il rischio di fallimento funzionale nella vecchiaia. L'aumento di peso è un altro determinante significativo delle prestazioni funzionali con l'avanzare dell'età, come suggerito da diversi studi prospettici. Ad esempio, in una coorte di quasi 3.000 individui italiani di oltre 65 anni, un aumento di peso superiore al 5% dopo i 50 anni era correlato a un aumento del rischio di limitazioni nelle attività della vita quotidiana (ADL) (Busetto et al., 2009; Stenholm et al., 2007).

L'instabilità del peso e le oscillazioni sono state associate a un rischio maggiore di limitazioni delle ADL e di infermità della mobilità negli anziani (Launer et al., 1994; Vincent et al., 2010).

La maggior parte delle variazioni di peso riportate in questi studi erano non intenzionali. In altri studi di intervento, sono stati riportati miglioramenti delle prestazioni fisiche in anziani obesi dopo una perdita di peso intenzionale a seguito di restrizione dietetica. Pertanto, l'American Society for Nutrition ha riconosciuto i benefici funzionali della perdita di peso intenzionale negli anziani obesi (Lee, 2005; Villareal et al., 2011). Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per stabilire strategie ottimali di perdita di peso per gli anziani obesi e per valutarne i benefici a lungo termine.

Una circonferenza vita ampia negli anziani è anche un predittore di rischio di mortalità. Un aumento del rischio di mortalità è stato osservato anche negli individui con IMC normale che mostrano una grande circonferenza vita, anche se questa associazione è stata riportata essere dipendente dalla fitness cardiorespiratoria. È possibile che, soprattutto negli uomini anziani, la circonferenza vita possa essere un predittore più forte del rischio di mortalità rispetto all' IMC stesso. Infatti, in uno studio che ha valutato le associazioni tra IMC, circonferenza vita e cause specifiche di mortalità (come le morti per cancro ai polmoni e malattie respiratorie croniche), la circonferenza vita ma non il IMC ha mostrato associazioni positive statisticamente significative con le morti per cause specifiche principali (Leitzmann et al., 2011; Pujilestari et al., 2019). Al contrario, è stato mostrato un effetto protettivo di una circonferenza vita più ampia negli adulti di 65 anni (Lisko et al., 2011; Reis et al., 2009).

Alcuni studi suggeriscono un impatto negativo del grasso addominale sull'aspettativa di vita degli anziani. È stata descritta una relazione a forma di J tra adiposità centrale valutata mediante DXA e mortalità (Auyeung et al., 2010). Allo stesso modo, l'adiposità viscerale determinata mediante CT è stata correlata con un aumento del rischio negli uomini di oltre 50 anni (Cesari et al., 2009; Kuk et al., 2006). Un'analisi recente che ha investigato la relazione tra composizione corporea e infiammazione in una grande coorte europea di anziani ha mostrato che la composizione corporea e la distribuzione regionale del grasso/massa magra possono definire cluster di composizione corporea che si associano in modo diverso ai marcatori infiammatori e ai profili infiammatori (Santoro et al., 2019).

1.2.4.4 Associazioni della massa magra con mobilità, disabilità e mortalità

La sarcopenia, o la riduzione della massa muscolare scheletrica che avviene con l'invecchiamento, è stata collegata a un declino dello stato funzionale negli anziani. Diversi studi hanno dimostrato

che la sarcopenia è correlata a uno stato funzionale peggiore o a un declino funzionale quinquennale nell'età avanzata. Sorprendentemente, due studi hanno mostrato che l'aumento della massa muscolare, piuttosto che la perdita, potrebbe portare a un peggioramento dello stato funzionale o a un maggiore declino funzionale. Tuttavia, questo potrebbe essere dovuto all'interferenza dell'eccesso di adiposità, che è associato a una maggiore massa muscolare scheletrica ma a uno stato funzionale scarso, sottolineando l'importanza di considerare il ruolo dell'adiposità corporea quando si indagano le correlazioni tra massa muscolare scheletrica e cambiamenti dello stato funzionale negli anziani (Delmonico et al., 2007; Kuk et al., 2006; Woo et al., 2009).

Altri studi hanno mostrato che la sarcopenia non è associata o è solo debolmente associata a:

- Una capacità funzionale compromessa (Lebrun et al., 2006; Rolland et al., 2009)
- Un futuro declino funzionale (Visser et al., 2005; Zamboni et al., 2007b)

Questi studi, che hanno effettuato aggiustamenti accurati sia per il grasso corporeo che per l'altezza, suggeriscono che un'alta massa grassa corporea influenzi fortemente il funzionamento negli uomini e nelle donne anziani, indipendentemente dal livello di attività fisica dei partecipanti. Ciò indica che l'impatto di un eccesso di grasso corporeo sullo stato funzionale in età avanzata è molto più significativo rispetto a una bassa massa muscolare scheletrica.

Nel 2004, è stato introdotto il concetto di obesità sarcopenica (definita come una percentuale di grasso corporeo >40% e un indice di massa muscolare scheletrica <5,45 kg/m²) a seguito dei risultati di uno studio che ha mostrato un rischio doppio di sviluppare disabilità nelle attività strumentali della vita quotidiana negli anziani sarcopenici con alta percentuale di grasso corporeo rispetto agli anziani con livelli normali di grasso e senza sarcopenia. Tuttavia, studi più recenti non hanno supportato il fatto che una combinazione di bassa massa muscolare e alta massa grassa è più svantaggiosa per lo stato funzionale rispetto alla sola alta massa grassa (Bouchard et al., 2009).

Secondo la letteratura attuale, non è possibile affermare che la combinazione di obesità e sarcopenia sia più dannosa per la performance fisica rispetto alla sola obesità. Inoltre, non è chiaro se i rischi associati all'obesità sarcopenica siano maggiori della somma dei singoli rischi di obesità e sarcopenia insieme. La valutazione delle masse corporee mediante i metodi di imaging descritti in questa revisione potrebbe supportare la pratica clinica nella diagnosi delle disfunzioni metaboliche negli anziani.

Un'associazione chiara tra bassa massa muscolare e declino funzionale negli anziani non è stata stabilita a causa della mancanza di evidenze, anche se è stato suggerito che una significativa riduzione della massa muscolare scheletrica in età avanzata potrebbe intensificare le possibilità di limitazioni funzionali e disabilità. Ad esempio, uno studio che ha coinvolto 159 anziani (sia maschi che femmine) monitorati per 5,5 anni ha mostrato che la perdita di massa muscolare appendicolare e della massa muscolare delle gambe (misurata mediante DXA) era correlata a un declino del punteggio di disabilità (Fantin et al., 2007).

Sfortunatamente, non è chiaro se la reale riduzione della massa muscolare scheletrica o la diminuzione involontaria del peso corporeo, che a sua volta porta a una diminuzione della massa muscolare scheletrica, sia il fattore cruciale che induce il declino dello stato funzionale con l'età.

Il Health, Aging and Body Composition Study ha mostrato che la bassa massa muscolare negli arti inferiori (valutata mediante CT o DXA) non era fortemente associata a un rischio di mortalità a 4,9 anni negli uomini e nelle donne di età compresa tra 70 e 79 anni. In una coorte di 934 anziani over 65 del Chianti Study, si è scoperto che l'area muscolare del polpaccio (misurata mediante CT quantitativa periferica) non era associata a un rischio di mortalità a 6 anni (Cesari et al., 2009).

Nel complesso, questi studi mostrano sistematicamente che un rischio di mortalità più elevato non è associato a una bassa massa muscolare. Al contrario, uno studio recente ha mostrato che la perdita di massa muscolare appendicolare (misurata mediante DXA) era associata a un aumento del rischio di mortalità in 4.331 uomini di età compresa tra 65 e 93 anni (Lee et al., 2011).

Secondo le evidenze disponibili, non è possibile escludere la possibilità che l'aumento della mortalità sia effettivamente causato dalla perdita di peso sperimentata e dalla causa sottostante di questa perdita, considerando che negli anziani la perdita di massa muscolare scheletrica è strettamente correlata alla perdita di peso (Visser et al., 2003).

1.2.5 Cambiamenti ormonali

Diverse modifiche ormonali e metaboliche legate all'età contribuiscono in modo significativo alle principali malattie croniche legate all'età e alla diminuzione delle funzioni fisiologiche. Un altro aspetto emergente della salute legato all'invecchiamento è il declino delle funzioni cerebrali, che è principalmente correlato allo sviluppo di malattie cerebrali degenerative che causano declino

cognitivo sotto forma di diverse forme di demenza. È interessante notare che lo sviluppo del declino cognitivo durante l'invecchiamento è più diffuso nelle persone con problemi metabolici (Pataky et al., 2021b).

L'invecchiamento influenza negativamente non solo le secrezioni ormonali, ma anche la loro disponibilità biologica (ad esempio, gli ormoni sessuali) e i loro effetti sugli organi bersaglio (ad esempio, resistenza all'insulina). Una delle domande più importanti è se tutti o alcuni dei cambiamenti ormonali e metabolici che si verificano con l'età siano prevenibili e/o reversibili. Inoltre, molti cambiamenti metabolici, in particolare quelli legati alle azioni ormonali, sono correlati a modifiche dello stile di vita comuni mentre le persone invecchiano.

Una concezione ampiamente diffusa è che gli approcci per contrastare il declino della funzione endocrina osservato durante l'invecchiamento possano migliorare la qualità della vita delle persone anziane. Inoltre, se le strategie che migliorano con successo la funzione endocrina nella popolazione anziana possono migliorare la qualità della vita, allora si potrebbe ridurre notevolmente il carico sull'economia nazionale e globale (Goldman et al., 2013). Negli ultimi decenni, la terapia sostitutiva ormonale ha attirato notevole attenzione a causa di risultati promettenti, ma apparentemente, prevenire un declino legato all'età degli ormoni mediante una sostituzione esogena è associato a un aumento del rischio di effetti avversi negli adulti più anziani (Basaria et al., 2010). Le controversie e i risultati contrastanti sulla terapia ormonale hanno più di recente scoraggiato i medici dal prescrivere la terapia ormonale nella maggior parte delle persone anziane in buona salute. Al contrario, i dati emergenti da molteplici studi dimostrano gli indiscutibili effetti benefici dei cambiamenti dello stile di vita, in particolare dell'esercizio fisico (Giannoulis et al., 2012; Janssen, 2016) e della restrizione calorica (Fontán-Lozano et al., 2007; Ingram et al., 1987; Witte et al., 2009) nell'attenuare molti dei declini fisici e cognitivi legati all'età. La riduzione della produzione ormonale che comunemente si verifica con l'età può influenzare una serie di processi metabolici (Tab.1). Di conseguenza, gli esiti fisiologici che rappresentano importanti fattori di rischio per il diabete e le anomalie metaboliche sono influenzati negativamente. Inoltre, la graduale diminuzione dell'attività fisica che si verifica con l'invecchiamento può accentuare queste anomalie metaboliche. Tuttavia, l'associazione tra cambiamenti ormonali e questi esiti fisiologici non può essere completamente delineata dall'influenza che le modifiche dello stile di vita (ad esempio, l'attività fisica e la dieta) possono avere su questi esiti. Pertanto, affrontiamo anche l'influenza di modifiche positive dello stile di vita, come un aumento dell'attività fisica e una riduzione dell'apporto calorico, sugli importanti esiti correlati alla salute durante invecchiamento.

Tabella 1: Potenziali Conseguenze Metaboliche Correlate all'Età della Riduzione di Testosterone (Andropausa), DHEA (Adrenopausa) e Ormone della Crescita (Somatopausa) Basate su Studi Osservazionali Umani e Studi sui Roditori

Potenziali conseguenze metaboliche correlate alla riduzione di		
Testosterone ridotto	DHEA ridotto	Ormone della crescita ridotto
↑ Grasso sottocutaneo e viscerale	↑ Massa grassa corporea	↑ Rischio di obesità
↑ Rischio di obesità	↑ Rapporto vita-fianchi	↑ Tessuto adiposo viscerale
↑ Resistenza all'insulina	↓ Massa magra	↓ Massa magra
↑ Rischio di diabete di tipo 2	↓ Massa muscolare	↓ Forza
↑ Pressione sanguigna	↓ VO ₂ max	↑ Rischio di sindrome metabolica
↑ Trigliceridi	↑ Rischio di malattie cardiovascolari	↑ Rischio di malattie cardiovascolari
↑ Rischio di sindrome metabolica	↑ Rischio di malattia cardiaca ischemica	↓ Densità ossea
↓ Massa muscolare	↓ Densità ossea	
↓ Forza		
↓ Densità ossea		

DHEA = deidroepiandrosterone; VO₂ max = massimo consumo di ossigeno; ↑ = aumentato; ↓ = diminuito.

La percentuale di massa grassa è un importante predittore di malattie metaboliche (Bosy-Westphal et al., 2006; Zeng et al., 2012).

La composizione corporea alterata, in particolare la perdita di tessuto magro (soprattutto massa muscolare) e l'aumento dell'obesità (accumulo di grasso corporeo), diventano più evidenti con l'età e possono avere profondi effetti sul metabolismo. La diminuzione della produzione di ormoni associata all'età può svolgere un ruolo critico nell'aumento della massa grassa e nella diminuzione del tessuto magro che si verificano con l'età. Ad esempio, è stato osservato che negli uomini anziani (60-80 anni) con livelli subnormali di testosterone, la massa grassa sottocutanea e viscerale è elevata rispetto agli uomini anziani con livelli normali di testosterone (Svartberg et al., 2008). È stata osservata anche una significativa associazione negativa tra obesità e livelli di testosterone da parte di diversi gruppi (Kelly & Jones, 2015) sottolineando l'importanza metabolica del mantenimento della produzione di testosterone con l'età. Livelli inferiori di Deidroepiandrosterone

Solfato (DHEA-S) sono stati associati a una maggiore quantità di grasso corporeo (Hernández-Morante et al., 2008), un aumento del rapporto vita-fianchi (Haffner, 2000) e una diminuzione della percentuale di massa magra (Abbasi et al., 1998) negli uomini di età superiore ai 60 anni. È stata riscontrata anche una correlazione inversa tra DHEA e indice di massa corporea, suggerendo che il DHEA possa aumentare la capacità lipolitica e ridurre il grasso corporeo (De Pergola et al., 1991). È logico supporre che poiché il DHEA funge da precursore di molti androgeni, come il testosterone, i benefici di un maggiore DHEA endogeno possano essere dovuti, almeno in parte, a un aumento della produzione di testosterone. L'aumento dell'adiposità è anche associato a una ridotta secrezione di ormone della crescita (GH) durante l'invecchiamento. Infatti, 40 settimane di somministrazione di GH riducono il volume dell'adipe viscerale nelle persone obese (Attallah et al., 2007). In sintesi, questi dati evidenziano i ruoli di testosterone, DHEA e GH nel metabolismo e nell'accumulo dei substrati e suggeriscono che una disregolazione di questi importanti ormoni nell'invecchiamento potrebbe comportare effetti dannosi sulla composizione corporea, un importante indicatore della salute metabolica.

È stato riportato che la restrizione calorica migliora in modo significativo la composizione corporea e riduce l'obesità (Racette et al., 2006; Redman et al., 2007). Pertanto, la restrizione calorica è stata considerata una strategia eccezionale per migliorare la salute e la durata della vita. Infatti, alcuni ricercatori hanno esplorato la fattibilità di condurre studi a lungo termine sulla restrizione calorica nell'uomo per valutare il suo effetto su molteplici parametri di salute (Ravussin et al., 2015; Rochon et al., 2011). La restrizione calorica può anche migliorare la regolazione ormonale. Negli uomini obesi sottoposti a restrizione calorica per tre mesi, i livelli totali di testosterone sono aumentati in modo significativo, contemporaneamente a una grande diminuzione del grasso corporeo (Schulte et al., 2014). Negli adulti obesi che hanno perso circa 30 kg di massa corporea, la secrezione di GH è stata più del doppio rispetto ad individui obesi che non hanno perso peso. Questi risultati suggeriscono che la restrizione calorica è un fattore di stile di vita modificabile che può migliorare la regolazione ormonale e portare a un miglioramento della composizione corporea, un importante fattore di rischio per le malattie metaboliche. Tuttavia, non è chiaro se l'effetto benefico della restrizione calorica sulla composizione corporea richieda un miglioramento della produzione ormonale. Se i miglioramenti ormonali sono necessari per l'effetto della restrizione calorica sul metabolismo, allora le future terapie e farmaci mirati a migliorare la composizione corporea attraverso meccanismi legati alla restrizione calorica dovrebbero anche mirare a questi importanti ormoni per un miglioramento ottimale della salute metabolica.

1.3 Invecchiamento E Patologie Neurodegenerative

È noto che l'invecchiamento è un importante fattore di rischio per la neurodegenerazione e che le malattie neurodegenerative più comuni sono osservate negli anziani (Hou et al., 2019). Nonostante le ricerche e i progressi nel campo, non sono state ancora trovate cure per tali affezioni croniche. Di conseguenza, il loro peso sulla società è molto elevato e, con l'invecchiamento della popolazione e l'allungamento della vita, si prevede che aumenterà (Dorsey et al., 2013; Mahmood et al., 2019). Alcuni ricercatori hanno suggerito che un declino della funzione del SNC è uno dei principali segni distintivi dell'invecchiamento nei mammiferi (Hayano et al., 2019). Pertanto, questo declino potrebbe essere suscettibile a interventi che tentano di mirare all'invecchiamento stesso, ritardando o prevenendo contemporaneamente altre malattie (estendendo la durata della salute).

Una teoria interessante è che il declino della funzione cerebrale con l'età sia causato da una perdita nel numero e/o nell'attività delle cellule staminali nel tempo, e che interventi che ritardano o invertano l'invecchiamento delle cellule staminali potrebbero estendere la durata della vita umana e la durata della salute (Schultz & Sinclair, 2016). Nel cervello, queste cellule staminali sono le cellule staminali neurali (NSC), e il processo di generazione di nuovi neuroni è chiamato neurogenesi.

Si ritiene che la neurogenesi avvenga in due cosiddette aree neurogeniche del cervello: la zona subgranulare del giro dentale ippocampale e la zona subventricolare dei ventricoli laterali (Hagg, 2009).

La ricerca si è concentrata soprattutto sull'ippocampo, poiché non è stato raggiunto un consenso riguardo alla neurogenesi che si verifica in altre aree (e in quali specie), tanto meno sulla dinamica del processo. Ad esempio, mentre i neuroni immaturi (neuroblasti) migrano dalla zona subventricolare al bulbo olfattivo attraverso il distinto flusso migratorio rostrale nei roditori (Hagg, 2009), l'esistenza e la configurazione del flusso migratorio rostrale adulto nell'uomo rimane molto dibattuta (Arellano, 2011), così come l'esistenza e la quantità di neurogenesi postnatale nel bulbo olfattivo umano (Bergmann et al., 2012; Lledo & Valley, 2016).

A differenza di queste aree, la neurogenesi nell'ippocampo è stata studiata in misura molto maggiore, con studi sui roditori che hanno dimostrato che l'esposizione a un ambiente arricchito ha un effetto benefico sia sulla neurogenesi che sull'invecchiamento (Van Praag, 2008), mentre modelli di malattie neurologiche legate all'invecchiamento, come l'Alzheimer e il Parkinson, mostrano una neurogenesi adulta ippocampale (AHN) compromessa, che potrebbe essere uno dei mediatori delle rispettive patologie (Toda et al., 2019).

L'ippocampo è un'importante regione cerebrale coinvolta nella memoria, nell'elaborazione delle emozioni e nella vulnerabilità allo stress ed è una delle aree più gravemente colpite nell' Alzheimer Disease (AD) (Anand & Dhikav, 2012). Infatti, una caratteristica distintiva dell'AD è l'accumulo di tau e amiloide- β (A β) (Bloom, 2014), che inizia nella corteccia entorinale, una delle principali porte di accesso all'ippocampo (Maass et al., 2015), e si diffonde alla corteccia e all'ippocampo stesso (Khan et al., 2014; Toda et al., 2019). Due studi recenti hanno rilevato che il numero e la maturazione dei neuroni neonati nell'ippocampo diminuiscono progressivamente con l'avanzare dell'AD e suggeriscono che questo declino potrebbe promuovere i deficit cognitivi o aggravarli (Moreno-Jiménez et al., 2019; Tobin et al., 2019). Pertanto, AHN potrebbero essere considerati uno dei potenziali biomarcatori di malattie neurodegenerative come l'AD (Lopez-Toledano et al., 2010). Per utilizzare questo biomarcatore nell'uomo, oltre ovviamente a rendere la misurazione meno invasiva, bisognerebbe prima determinare il range fisiologico di AHN nei soggetti sani, soprattutto considerando come esso dipenda da fattori come l'età, l'esercizio fisico e l'apporto calorico (Levenson & Rich, 2007).

I neuroni sono centrali per il corretto funzionamento del cervello umano poiché svolgono un ruolo critico nella comunicazione (van den Heuvel & Sporns, 2013). Molti dei neuroni originano nel cervello ma essi sono comunque presenti ovunque nel corpo umano (Pino et al., 2017). Durante l'infanzia, le cellule staminali neurali producono la maggior parte dei neuroni, il quale numero è significativamente ridotto in età adulta (Ganat et al., 2006). Dato che i neuroni non sono immortali, la progressiva perdita di neuroni, struttura neurale, e/o le loro funzioni, conosciuta come neurodegenerazione, è centrale nella patofisiologia di diversi disordini cerebrali (Przedborski et al., 2003) ed è anche una delle principali preoccupazioni per la salute. La neurodegenerazione è associata con disfunzione delle sinapsi, network neuronale e il deposito di forme fisiologicamente alterate di proteine nel cervello (Hoover et al., 2010).

Le malattie neurodegenerative rappresentano una preoccupazione significativa per la salute a causa del loro impatto su vari aspetti della vita umana e continuano a essere oggetto di ampie ricerche e sforzi medici per comprenderle e affrontarle meglio.

Gli studi epidemiologici sulle malattie neurologiche sono tradizionalmente stati limitati a specifiche patologie (ad esempio, ictus, demenza) o confinati a determinate aree geografiche (come distretti, città, regioni), impostazioni di database (ad esempio, rapporti ufficiali, statistiche di mortalità o ospedalizzazione) o dati demografici (come specifiche etnie o gruppi di età). Le differenze nei disegni di studio, nella metodologia, nei criteri diagnostici e nella completezza dell'identificazione dei casi complicano il confronto tra gli studi. Lo studio Global Burden of

Diseases, Injuries, and Risk Factors (GBD) (Roth et al., 2018) mira ad affrontare queste sfide in modo sistematico, completo e coerente. Le metriche del carico delle malattie neurologiche sono disponibili a livello globale, regionale, basate sul reddito (ad esempio, paesi a basso o alto reddito) e nazionale (e in alcuni casi subnazionali), suddivise per età, sesso e nel tempo, in 195 paesi. Lo studio utilizza tutti i dati pubblicati e non pubblicati disponibili, compresi i dati ospedalieri e le richieste di assicurazione, che soddisfano i criteri di inclusione dello studio dal 1990 ad oggi, e vengono applicate varie tecniche per produrre stime accurate e affidabili del carico delle malattie neurologiche.

Nonostante diminuzioni nei tassi di incidenza, prevalenza, mortalità e anni di vita sana (DALY) standardizzati per età per tutti i disturbi neurologici analizzati dal 1990 al 2016 (Feigin et al., 2019), il numero assoluto di persone con casi incidenti, prevalenti e fatali di disturbi neurologici non trasmissibili e i relativi DALY associati sono significativamente aumentati. La maggior parte del peso (78,5% dei decessi e 77,3% dei DALY) si trova nei paesi a basso e medio reddito (LMIC). Globalmente, nel 2016, i disturbi neurologici sono stati la principale causa di DALY (276 milioni; 95% UI 247–308 milioni) e la seconda causa principale di decessi (9,0 milioni; 95% UI 8,8–9,4 milioni).

Il declino nei DALY standardizzati per età e nei tassi di mortalità tra il 1990 e il 2016 è probabilmente dovuto ai progressi nella prevenzione e gestione (in particolare dei disturbi neurologici comunicabili e dell'ictus) durante quel periodo.

I disturbi neurologici rappresentano una sfida significativa e in crescita per la salute globale, causando un notevole deterioramento delle funzioni cognitive e motorie. Dal punto di vista meccanico, i disturbi neurologici possono compromettere le funzioni cognitive e motorie attraverso danni alla materia bianca, depositi anomali di amiloide, la rottura della barriera emato-encefalica, danni alla plasticità sinaptica e compromissione della conduzione nervosa.

1.3.1 Diagnosi

Una caratteristica comune delle malattie neurodegenerative è la misfolding, l'aggregazione e l'accumulo di amiloidi patologici all'interno o all'esterno delle cellule cerebrali. Di conseguenza, la rilevazione di queste proteine patologiche nei fluidi corporei e nei tessuti accessibili potrebbe essere un candidato ideale per una diagnosi precoce di queste malattie (Singh et al., 2019; Stephenson et al., 2018). Tuttavia, a causa delle significative differenze nelle loro concentrazioni

tra vari tessuti e biofluidi, la rilevazione di queste aggregazioni proteiche, nella maggior parte dei casi tramite saggi standard, è possibile solo nel cervello affetto (Singh et al., 2019).

Attualmente, la diagnosi della maggior parte dei disturbi neurodegenerativi (ND) si basa sull'esame clinico supportato dalle tecniche di imaging (Gomez-Rio et al., 2016). La principale difficoltà è che i sintomi clinici evidenti dei ND sono spesso riscontrati solo dopo un significativo danneggiamento cerebrale, quando la rigenerazione è già avvenuta e la capacità di rigenerare questo danno è piuttosto limitata. Purtroppo, i medici si trovano di fronte a difficoltà nella diagnosi di queste malattie prima che si verifichino danni cerebrali irreversibili, principalmente a causa della mancanza di strumenti diagnostici efficaci (Ower et al., 2018).

Pertanto, è necessaria la ricerca di metodi non invasivi per la rilevazione delle malattie. Sono in corso sforzi diffusi per identificare marcatori biochimici circolanti nei fluidi biologici che consentano un'identificazione rapida, economica e specifica dei ND, nonché il loro screening e la loro stadiazione (Lewczuk et al., 2018). La diagnosi molecolare delle malattie neurodegenerative è ancora in fase di sviluppo e deve essere ulteriormente esplorata. Si ritiene che i progressi nella diagnosi precoce di queste malattie saranno utili per il loro potenziale trattamento e potrebbero persino portare alla scoperta di una cura.

Inoltre, è stata studiata l'uso degli microRNA circolanti (miRNA) a fini terapeutici nel trattamento dell'AD e di altre malattie neurodegenerative a causa del loro coinvolgimento in molteplici vie di segnalazione cerebrale in vari ND.

I miRNA sono un esempio di biomarcatori molecolari che possono essere utili nella diagnosi dei disturbi neurodegenerativi. Sono piccole catene di RNA, composte da 21-22 nucleotidi, che rappresentano circa l'1% dei geni umani e non codificano proteine (O'Brien et al., 2018). I miRNA sono responsabili della regolazione dell'espressione genica post-trascrizionale, che include la crescita della cellula, il suo sviluppo e la sua morte programmata, ossia l'apoptosi (Saliminejad et al., 2019). Queste molecole sono considerate biomarcatori perfetti a causa della loro facilità di rilevamento in molti fluidi corporei, compreso il liquido cerebrospinale e il sangue, con una specificità molto elevata in ogni materiale biologico (Quinlan et al., 2018). Inoltre, i miRNA sono caratterizzati da un'alta stabilità e possibilità di conservazione, non solo in formalina o paraffina, ma anche in tessuto congelato, il che non è possibile con particelle di RNA più grandi (Agrawal & Biswas, 2015). Il rilascio di miRNA può avvenire sia attraverso il rilascio passivo da cellule danneggiate o morte (dopo l'apoptosi) sia attraverso il trasporto attivo (Zen & Zhang, 2012).

Molti studi hanno collegato i miRNA al sistema nervoso e discusso la possibilità di regolarne lo sviluppo e le funzioni mediante i miRNA. I miRNA sono coinvolti nella plasticità sinaptica e nella

neurogenesi e hanno una nota influenza sulla differenziazione neuronale (Grasso et al., 2014). Questo è stato confermato nella ricerca su modelli animali, in cui la compromessa legatura dei miRNA ha comportato difetti nello sviluppo cerebrale sano (DasGupta et al., 2005; Quinlan et al., 2018).

La maggior parte dei miRNA conosciuti è espressa nel cervello, ma solo alcuni di essi sono stati trovati a rappresentare un modello di espressione specifico del cervello (Adlakha & Saini, 2014). Le ricerche sul ruolo dei miRNA nel SNC sono state condotte al fine di determinarne la potenziale utilità in varie malattie cerebrali, compresi i ND. La prima analisi, che ha utilizzato il sequenziamento profondo di nuova generazione per contrastare i profili di miRNA nel liquido cerebrospinale e nel siero privo di cellule nei ND, è stata anche il più grande set di dati che considerava questo argomento (Burgos et al., 2014). Burgos et al. hanno rilevato diversi miRNA nel sangue e nel liquido cerebrospinale ottenuti da pazienti con ND, che erano già stati descritti nei campioni cerebrali ottenuti da pazienti affetti da queste malattie (Burgos et al., 2014). Di conseguenza, la disregolazione dei miRNA è stata esaminata in disturbi neurodegenerativi che comportano la morte neuronale, come la AD, il morbo di Parkinson (PD), la sclerosi laterale amiotrofica (ALS) e la sclerosi multipla (MS).

1.3.2 Fattori di rischio

Tra i molti fattori di rischio per la neurodegenerazione, il processo di invecchiamento stesso ha di gran lunga l'impatto maggiore. Pertanto, per sviluppare interventi efficaci è importante considerare i meccanismi di base dell'invecchiamento e il loro ruolo nell'inizio e nella progressione delle malattie neurodegenerative (Hou et al., 2019). Fattori genetici umani e ambientali determinano la progressione delle malattie neurodegenerative.

Dalla letteratura scientifica, diverse sono le “proposte” circa i vari fattori di rischio (R. Armstrong, 2020). In una prima proposta, la malattia neurodegenerativa è associata a molteplici fattori di rischio. Recensioni precedenti hanno identificato molti dei fattori di rischio associati alla demenza in generale e in particolare alla AD (R. Armstrong, 2020; Heyman et al., 1983) ha discusso oltre 20 diversi fattori di rischio associati alla AD e ha proposto una patogenesi comune su come potrebbero causare i cambiamenti patologici caratteristici della malattia (Bezanilla et al., 1972). In una revisione più recente (R. A. Armstrong, 2019), è stata identificata una grande quantità di fattori di rischio nella AD, le forme rare di EO-FAD sono fortemente legate a mutazioni genetiche causali, come mutazioni nel precursor proteico dell'amiloide (APP) (R. A. Armstrong, 2019; Bezanilla et al., 1972) e nei geni della presenilina (PSEN1/2) (Levy-Lahad et al., 1995; Sherrington et al.,

1993). Inoltre, sono stati identificati più di 60 fattori di rischio ambientali da soli nella AD e classificati in sei categorie, cioè qualità dell'aria, metalli pesanti, altri metalli, tracce di elementi, esposizione professionale e vari (Killin et al., 2016). Sebbene ci siano meno dati sui fattori di rischio in altri disturbi, nella malattia di Parkinson (PD), ad esempio, sono stati associati ad un aumento del rischio un indice di massa corporea elevato (Sääksjärvi et al., 2014), il consumo di alcol (Sääksjärvi et al., 2014), il consumo di latte (Kyrozis et al., 2013) e lo stato socioeconomico basso (Lix et al., 2010).

In una seconda proposta, tra i molteplici fattori di rischio associati alle malattie neurodegenerative, l'età è stata costantemente identificata come la più importante (R. A. Armstrong, 2019). Inoltre, vi è evidenza diretta che le malattie neurodegenerative possano rappresentare una forma accelerata di invecchiamento, soprattutto nella malattia di Alzheimer (AD) (Cholerton et al., 2013) e nel morbo di Parkinson (PD) (Dugger et al., 2014).

La maggior parte, se non tutte, le alterazioni neuropatologiche della AD (ADNC) (Hyman et al., 2012) si verificano anche nei cervelli anziani normali (Bennett et al., 2012).

Pertanto, nel cervello normalmente cognitivo anziano, si osserva una riduzione correlata all'età del volume e del peso, un ingrandimento dei ventricoli e una perdita di sinapsi e dendriti in regioni selezionate (Imhof et al., 2007). Inoltre, con l'avanzare dell'età, si verificano significative modifiche strutturali nel cervello, tra cui assottigliamento corticale, degradazione della mielina e ridotta connettività (Heisz et al., 2015). Questa riduzione della connettività spesso porta a una riorganizzazione funzionale più avanti nella vita per compensare le perdite strutturali attribuibili all'invecchiamento (Heisz et al., 2015). Diverse vie sembrano essere particolarmente vulnerabili. Innanzitutto, l'invecchiamento influisce sulle "reti di covarianza strutturale" coinvolte nella semantica correlata al linguaggio, nel controllo esecutivo e nelle reti della modalità di default (Montembeault et al., 2012). In secondo luogo, si verificano cambiamenti nel volume dell'ippocampo accompagnati dall'assottigliamento della corteccia entorinale, il che può influenzare la funzione mnemonica prima che si manifestino riduzioni nella rete di default (Ward et al., 2015). In terzo luogo, sia aumenti che riduzioni nella connettività funzionale interessano la rete motoria in stato di riposo (Solesio-Jofre et al., 2014). In quarto luogo, esistono alterazioni selettive legate all'età nella connettività sinaptica associata all'apprendimento sensoriale rapido (R. J. Moran et al., 2014). In quinto luogo, i cambiamenti visivi nell'invecchiamento, come la diminuzione dell'acutezza visiva, la sensibilità al contrasto spaziale, la sensibilità alla frequenza temporale, le interazioni spaziotemporali, l'elaborazione binoculare e la risposta al movimento, sono probabilmente attribuibili non a cambiamenti specifici nell'occhio, ma all'invecchiamento che influisce sul percorso retino-corticale e sulle vie visuali centrali. Nelle malattie

neurodegenerative, vi è un'ulteriore e accentuata interruzione della connettività che colpisce principalmente le connessioni a lungo raggio verso nodi hub con conseguente perdita di efficienza della rete (R. Armstrong, 2020). Pertanto, esiste un continuum funzionale tra invecchiamento sano, MCI (Mild Cognitive Impairment) e AD precoce, con MCI mostrando una diminuzione della connettività funzionale antero-posteriore e AD presentando un ulteriore declino nell'efficienza delle connessioni associate a un'organizzazione modulare più localizzata della corteccia e delle regioni correlate, risultando in una comunicazione locale meno efficace. Lo stress ossidativo, ovvero lo squilibrio tra pro-ossidanti dannosi (ad esempio i ROS) e antiossidanti, può anch'esso portare a disfunzioni cellulari e perdita cellulare (Sumien et al., 2021). Notabilmente, sono osservate differenze di genere in ciascuna di queste malattie (Fig. 6). e donne con demenza/AD superano gli uomini in rapporto di 2 a 1 e subiscono una patologia più grave a causa di grovigli neurofibrillari e declini cognitivi più rapidi. Le caratteristiche patologiche comuni dell'AD includono beta-amiloide (A β) e Tau.

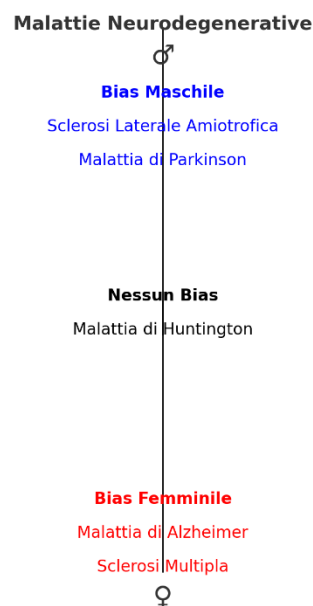


Figura 6: Diverse malattie neurodegenerative associate allo stress ossidativo mostrano differenze di sesso. Gli uomini hanno un'incidenza maggiore di malattia di Parkinson e sclerosi laterale amiotrofica, mentre la malattia di Alzheimer e la sclerosi multipla mostrano una maggiore incidenza nelle donne. La malattia di Huntington colpisce uomini e donne in egual misura.

1.4 Invecchiamento E Demenza

“La demenza è la più grande sfida globale per la salute e l'assistenza sociale nel XXI secolo” (Livingston et al., 2017).

La demenza descrive una sindrome clinica che comprende difficoltà nella memoria, nel linguaggio e nel comportamento che portano a compromissioni nelle attività quotidiane. La AD è il sottotipo più comune di demenza, seguito dalla demenza vascolare, dalla demenza mista e dalla demenza con corpi di Lewy. Poiché la popolazione globale sta invecchiando rapidamente, la demenza è diventata una preoccupazione mondiale (Prince et al., 2014). La malattia pone un notevole peso su individui e famiglie, così come sui servizi sanitari e sociali. Entro il 2050 si stima che 135 milioni di persone nel mondo avranno demenza. Nel 2010 il costo globale della cura della demenza è stato stimato a \$604 miliardi e si prevede di aumentare a \$1 trilione entro il 2030 (Prince et al., 2014). Tra tutte le malattie croniche, la demenza è uno dei contribuenti più importanti alla dipendenza e alla disabilità (Prince, Wimo, et al., 2015). In assenza di una cura, la convinzione professionale che non si possa fare nulla ha contribuito a ritardi nella diagnosi (Iliffe et al., 2009). Tuttavia, crescenti prove che la demenza possa essere prevenibile hanno portato a un focus internazionale sulla diagnosi e sull'intervento precoci (Matthews et al., 2013; Prince, Albanese, et al., 2014).

L'invecchiamento ha impatti negativi sulla cognizione e, anche in individui anziani fisicamente sani, è osservabile un lieve declino nelle funzioni cerebrali, che anticipa la predisposizione a una successiva demenza (Hedden & Gabrieli, 2004). Grandi studi hanno mostrato un rapido aumento dell'incidenza della demenza dopo i 65 anni, raddoppiando ogni cinque anni (Pierce et al., 2017), con l'AD che rappresenta il 60-70% di tutti i casi (Corrada et al., 2010). Tuttavia, non ogni persona svilupperà demenza durante l'invecchiamento, indicando che i processi associati all'età potrebbero non condurre inevitabilmente alla demenza, e nonostante la loro sincronicità, l'invecchiamento normale e l'AD potrebbero rappresentare differenti percorsi. Pertanto, l'elucidazione dei processi fondamentali che avvengono nell'invecchiamento normale potrebbe aprire la strada per prevenire o posticipare lo sviluppo della demenza. Uno di questi processi chiave nell'invecchiamento è la senescenza cellulare, che porta all'arresto del ciclo cellulare e al rilascio di un fenotipo secretorio associato alla senescenza (SASP).

Secondo il Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali IV (DSM-IV), (Ferrigno, L., 2020) la demenza è compresa come una sindrome clinica causata o caratterizzata da un deterioramento della memoria insieme a deficit cognitivi, in uno o più domini, sotto forma di afasia, aprassia, agnosia o disturbo delle funzioni esecutive. (Cooper, 2001). Inoltre, si comprende che i deficit cognitivi si verificano in uno stato di coscienza chiaro per distinguerlo dal delirio e sono associati

a disfunzioni sociali e occupazionali. (J. Cooper, 2001). Secondo la Classificazione internazionale delle malattie - 10ª revisione (ICD-10), (WHO, 2012), la demenza è compresa come una sindrome dovuta a malattia del cervello, che è solitamente di natura cronica o progressiva, si manifesta sotto forma di disturbo delle molteplici funzioni corticali superiori, comprese memoria, pensiero, orientamento, comprensione, calcolo, capacità di apprendimento, linguaggio e giudizio. I disturbi cognitivi sono osservati senza alterazione del livello di coscienza. Inoltre, l'ICD-10 ritiene che i deficit delle funzioni cognitive nella demenza siano comunemente accompagnati e occasionalmente preceduti da deterioramento del controllo emotivo, del comportamento sociale o della motivazione. (WHO, 1992). Il DSM-5 (Biondi, M., 2014) ha rinominato la demenza come disturbo neurocognitivo maggiore (NCD) e riconosce inoltre una forma meno grave di compromissione cognitiva, ovvero il disturbo neurocognitivo minore (minor NCD), equivalente all'insufficienza cognitiva lieve (MCI) e alla demenza prodromica. Tuttavia, la soglia tra il disturbo neurocognitivo minore e quello maggiore è intrinsecamente arbitraria. Il DSM-5 ha preferito utilizzare il termine "neurocognitivo" per questi disturbi per enfatizzare che sono causati da malattie cerebrali e da una funzione cerebrale compromessa che porta a sintomi cognitivi (DSM-5) (Biondi, M., 2014). Il DSM-5 ha inoltre fornito un elenco di sei domini cognitivi che possono essere influenzati sia nel NCD lieve che in quello maggiore, che sono l'attenzione complessa (che include l'attenzione sostenuta, l'attenzione divisa, l'attenzione selettiva e la velocità di elaborazione delle informazioni), la funzione esecutiva (che coinvolge la pianificazione, la decisione, la memoria di lavoro, la risposta al feedback, l'inibizione e la flessibilità mentale), apprendimento e memoria (richiamo libero, richiamo guidato, memoria di riconoscimento, memoria a lungo termine semantica e autobiografica e apprendimento implicito), linguaggio (che include la denominazione di oggetti, la ricerca di parole, la fluidità, la grammatica e la sintassi e il linguaggio ricevuto), la funzione perceptuo-motoria (che include la percezione visiva, il ragionamento visuo-costruttivo e la coordinazione perceptuo-motoria) e la cognizione sociale (che include il riconoscimento delle emozioni, la teoria della mente e la consapevolezza).

Tuttavia, tradizionalmente, i diversi tipi di demenza sono compresi come demenza irreversibile e demenza reversibile. Il prototipo di demenza irreversibile è la demenza di Alzheimer. Le varie cause irreversibili e reversibili della demenza sono indicate nella Tabella 2.

Tabella 2: Cause della demenza

Demenza irreversibile

- Malattia di Alzheimer
- Demenza corticobasale
- Degenerazione corticobasale
- Demenza frontotemporale
- Demenza vascolare
- Demenza a corpi di Lewy
- Idrocefalo normoteso
- Malattia di Huntington
- Malattia di Creutzfeldt-Jakob
- Malattia di Pick
Demenza reversibile
<i>Condizioni neurochirurgiche</i>
- Ematoma subdurale
- Idrocefalo a pressione normale
<i>Infezioni</i>
- Meningite batterica, fungina o tubercolare
- Neurosifilide
- HIV
- Malattia di Whipple
- Encefalite limbica
- Encefalite virale
- Brucellosi
- Malattia di Lyme
<i>Cause infiammatorie/autoimmuni</i>
- Lupus eritematoso sistemico
- Sclerosi multipla
- Sarcoidosi
- Vasculite primaria del sistema nervoso centrale
- Sindrome di Sjögren

<i>Condizioni metaboliche</i>
- Iponatriemia
- Ipercalcemia
- Ipernatriemia
- Ipoglicemia
- Mixedema
- Ipertiroidismo
- Ipotiroidismo
- Insufficienza epatica
- Insufficienza renale
- Ipfosfatemia
- Insufficienza respiratoria
- Disturbi della regolazione della glicemia
<i>Insufficienza d'organo</i>
- Insufficienza epatica
- Insufficienza renale
- Insufficienza respiratoria
<i>Carenze nutrizionali</i>
- Carenza di tiamina (vitamina B1)
- Carenza di niacina (vitamina B3)
- Carenza di cobalamina (vitamina B12)
- Carenza di folati (vitamina B9)
<i>Disturbi psichiatrici</i>
- Depressione
<i>Intossicazione da sostanze</i>
- Alcol
- Droghe
- Tossicità da metalli (es. piombo, mercurio, arsenico)

Nel 2015, la demenza ha colpito 47 milioni di persone in tutto il mondo (ovvero circa il 5% della popolazione anziana mondiale), una cifra che si prevede aumenterà a 75 milioni nel 2030 e a 132 milioni nel 2050. Recenti revisioni stimano che a livello globale quasi 9,9 milioni di persone sviluppano la demenza ogni anno; questa cifra si traduce in un nuovo caso ogni tre secondi. Quasi il 60% delle persone affette da demenza vive attualmente in Paesi a basso e medio reddito e si prevede che la maggior parte dei nuovi casi (71%) si verifichi in questi Paesi. (WHO, 2015).

La demenza è una delle principali cause di disabilità e dipendenza tra gli anziani di tutto il mondo. Può essere una situazione opprimente non solo per le persone affette da demenza, ma anche per chi le assiste e per le famiglie, che in genere forniscono la maggior parte dell'assistenza e del sostegno.

Spesso manca la consapevolezza e la comprensione della demenza, con conseguente stigmatizzazione e ostacoli alla diagnosi e all'assistenza. L'impatto della demenza sui caregiver, sulla famiglia e sulla società in generale può essere fisico, psicologico, sociale ed economico.

L'OMS riconosce la demenza come una priorità per la salute pubblica. Nel maggio 2017, l'Assemblea Mondiale della Sanità ha approvato il Piano d'azione globale sulla risposta di salute pubblica alla demenza 2017-2025. Il piano d'azione globale mira a migliorare la vita delle persone affette da demenza, delle loro famiglie e di chi le assiste, riducendo al contempo l'impatto della demenza sulle comunità e sui Paesi.

Fornisce un piano d'azione completo in sette aree: (1) rendere la demenza una priorità per la salute pubblica; (2) aumentare la consapevolezza, l'inclusione e l'amicizia nei confronti della demenza; (3) ridurre il rischio di demenza; (4) migliorare la diagnosi, il trattamento e l'assistenza; (5) sostenere chi si occupa di demenza; (6) migliorare i sistemi di informazione sanitaria per la demenza e (7) promuovere la ricerca e l'innovazione (WHO, 2017).

1.4.1 Diagnosi

In alcuni paesi, l'introduzione di una strategia nazionale sulla demenza ha portato a un maggiore enfasi sulla diagnosi precoce. Con prove provenienti da ampi studi di coorte longitudinale che mostrano una diminuzione della prevalenza della demenza a livello globale, c'è ora una maggiore enfasi sulla prevenzione e sulla riduzione del rischio (Matthews et al., 2013; Prince, Albanese, et al., 2014).

La diagnosi della demenza può essere difficile a causa del suo insidioso esordio, dei sintomi che assomigliano alla "normale" perdita di memoria legata all'invecchiamento e della diversità di altri sintomi presenti, ad esempio difficoltà nel trovare le parole o nel prendere decisioni (Kostopoulou et al., 2008). Bisogna anche considerare la capacità dell'individuo di adattarsi, compensare o addirittura negare i propri sintomi nelle fasi iniziali. La famiglia dell'individuo potrebbe aver notato anche difficoltà nella comunicazione e cambiamenti nella personalità o nell'umore: la preoccupazione della famiglia è di particolare importanza (Robinson et al., 2015). Un aumento della frequenza delle visite dei pazienti dal medico di base, appuntamenti mancati o confusione riguardo ai farmaci possono anche essere segnali di avvertimento (Bamford et al., 2007). La diagnosi del sottotipo è importante considerando le differenze nella gestione, nel decorso della malattia e nei risultati per le diverse demenze; la consapevolezza dei sintomi precoci nelle demenze meno comuni può aiutare i medici generalisti a decidere a quali servizi specialistici indirizzare i pazienti. Anche la durata durante la quale si sono sviluppati i sintomi è importante, con la malattia di Alzheimer che tende ad avere un esordio più insidioso rispetto alla demenza vascolare.

La valutazione iniziale dovrebbe includere un'anamnesi accurata sia del paziente che del principale caregiver, con particolare enfasi sul disturbo della funzione cognitiva e sulle attività quotidiane. Dovrebbe essere eseguito un esame fisico per cercare eventuali segni neurologici focali ed escludere eventuali problemi visivi o uditivi. Indagini di base e una breve valutazione cognitiva, utilizzando uno degli strumenti disponibili, dovrebbero anche essere eseguite prima del rinvio alle cure secondarie (Robinson et al., 2015). La mini-mental state examination (MMSE) (Folstein et al., 1975) è tradizionalmente stata raccomandata come strumento di valutazione cognitiva breve preferito, anche se le restrizioni sul copyright influenzano il suo utilizzo nella pratica. Un test di disegno dell'orologio può essere aggiunto alla valutazione se non è già incorporato nello strumento (Shulman, 2000). L'esame cognitivo di Addenbrooke (Mioshi et al., 2006), specialmente la versione revisionata, ha una precisione diagnostica superiore alla mini-mental state examination ma richiede circa 25 minuti per essere completato e ha una migliore precisione in ambienti con prevalenza moderata a elevata (Larner & Mitchell, 2014). Nessuno strumento di valutazione cognitiva breve è più preciso di un altro e tutti sono inadeguati per valutare cambiamenti precoci o sottili, con punteggi influenzati da fattori come l'istruzione. I punteggi della MMSE vengono utilizzati per indicare la gravità della malattia di Alzheimer: lieve, punteggi 21-26; moderata, punteggi 10-20; moderatamente grave, punteggi 10-14; grave, punteggi inferiori a 10. La depressione mascherata come demenza è probabilmente la diagnosi differenziale più comune e dovrebbe sempre essere considerata; tuttavia, possono coesistere e la depressione può precedere

la demenza. Se sospettata, può essere indicata una prova di antidepressivi, con rivalutazione delle capacità e della funzione cognitiva dell'individuo 6-8 settimane dopo.

1.4.2 Fattori di rischio

Si stima che un terzo dei casi di demenza nel mondo sia attribuibile a fattori di rischio modificabili. La figura 7 delinea i principali fattori di rischio per la demenza; mostra anche le somiglianze con i fattori di rischio per le malattie cardiovascolari e cerebrovascolari. Sebbene l'invecchiamento sia il fattore di rischio più grande, con un aumento esponenziale dell'incidenza della demenza dopo i 65 anni, la demenza non è una parte inevitabile dell'invecchiamento. Ci sono buone prove che gli adulti anziani che sono fisicamente attivi, non fumano, bevono alcolici solo con moderazione e seguono una dieta sana hanno un rischio inferiore di demenza. È importante notare che ci sono prove che i rischi genetici della demenza possono anche essere mitigati: uno studio su quasi 200.000 partecipanti della UK Biobank ha rilevato che uno stile di vita sano era associato a una riduzione dell'incidenza della demenza in tutti i gruppi, inclusa una riduzione del 32% in quelli con il rischio genetico più alto.

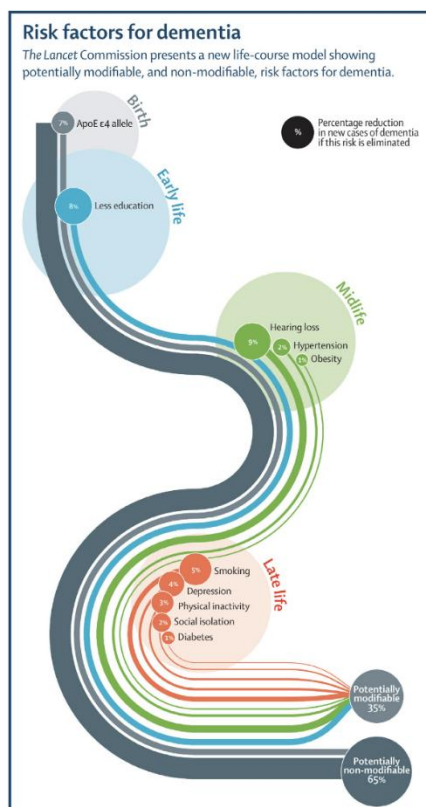


Figura 7: Frazione attribuibile della popolazione dei fattori di rischio potenzialmente modificabili per la demenza (Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission)

Questi risultati sono entusiasmanti poiché significano che le persone possono adottare un approccio proattivo per ridurre il rischio di demenza. La Commissione Lancet ha sottolineato l'importanza di un approccio lungo tutta la vita alla riduzione del rischio di demenza, dall'infanzia (aumentando l'accesso e la durata dell'istruzione) fino all'età avanzata (mantenendosi fisicamente e cognitivamente attivi). In particolare, gli autori hanno enfatizzato l'importanza degli interventi nella mezza età, poiché questo è il periodo che più probabilmente precede le prime fasi della neurodegenerazione. Ci sono prove epidemiologiche incoraggianti che le strategie di riduzione del rischio stiano iniziando a funzionare; infatti, c'è stato un calo inaspettato dell'incidenza della demenza specifica per età in diversi paesi, tra cui USA, UK, Paesi Bassi e Canada. Una spiegazione è che diversi decenni di programmi nazionali di gestione del rischio cardiovascolare hanno ridotto anche i fattori di rischio sovrapposti della demenza.

1.4.3 Fattori attenuanti

La crescente minaccia globale che la demenza rappresenta, e la mancanza di trattamenti curativi consolidati rendono importante attenzione alla riduzione del rischio. Il concetto di riduzione del rischio comprende sia i fattori che aumentano la probabilità di declino e compromissione cognitiva, ma anche i fattori che contribuiscono alla resilienza neurocognitiva. Nel loro insieme, queste misure possono ridurre efficacemente il rischio di dover convivere con la demenza e possono contribuire a diminuire la prevalenza della demenza nella popolazione. Inoltre, sostenendo gli operatori sanitari e sociali, in particolare migliorando la loro capacità di fornire interventi appropriati dal punto di vista culturale e di genere alla popolazione generale, il rischio di sviluppare la demenza può essere potenzialmente ridotto o la sua progressione può essere ritardata. Per assistere i Paesi nell'affrontare l'onere globale della demenza, l'OMS ha sviluppato il Piano d'azione globale sulla risposta della sanità pubblica alla demenza 2017-2025, approvato dall'Assemblea Mondiale della Sanità nel maggio 2017. Il piano propone azioni da intraprendere da parte dei governi, società civile e altri partner globali e regionali in sette aree d'azione, una delle quali è la riduzione del rischio di demenza. Il documento si basa sulle prime Linee guida dell'OMS sulla riduzione del rischio di declino cognitivo e di demenza (WHO, 2019) , e presenta raccomandazioni su interventi multisettoriali basati su prove di efficacia per gli interventi multisettoriali basati sull'evidenza per ridurre i rischi di demenza, considerazioni per la loro attuazione e le ulteriori esigenze di ricerca (Tab.3 - 4)

Tabella 3: Raccomandazioni dell'OMS per la riduzione del rischio di declino cognitivo e demenza.

Interventi sull'attività fisica

• L'attività fisica dovrebbe essere raccomandata agli adulti con normale funzione cognitiva per ridurre il rischio di declino cognitivo.
• Qualità delle evidenze: Moderata
• Forza della raccomandazione: Forte
• L'attività fisica può essere raccomandata agli adulti con lieve compromissione cognitiva per ridurre il rischio di declino cognitivo.
• Qualità delle evidenze: Bassa
• Forza della raccomandazione: Condizionale

Interventi per la cessazione del tabacco

• Gli interventi per la cessazione del tabacco dovrebbero essere offerti agli adulti che fumano poiché potrebbero ridurre il rischio di declino cognitivo e demenza oltre ad altri benefici per la salute.

• Qualità delle evidenze: Bassa

• Forza della raccomandazione: Forte

Interventi nutrizionali

• Una dieta simile a quella mediterranea può essere raccomandata agli adulti con normale funzione cognitiva e con lieve compromissione cognitiva per ridurre il rischio di declino cognitivo e/o demenza.

• Qualità delle evidenze: Moderata

• Forza della raccomandazione: Condizionale

• Dovrebbero essere raccomandate diete sane ed equilibrate basate sulle raccomandazioni dell'OMS per una dieta salutare.

• Qualità delle evidenze: Bassa per alta (per diversi componenti dietetici)

• Forza della raccomandazione: Forte

• Le vitamine B ed E, gli acidi grassi polinsaturi e le supplementazioni multicomposto non dovrebbero essere raccomandate per ridurre il rischio di declino cognitivo e/o demenza.

• Qualità delle evidenze: Moderata

• Forza della raccomandazione: Forte

Interventi per il disturbo da uso di alcol

• Gli interventi mirati a ridurre o cessare il consumo di alcol dannoso dovrebbero essere offerti agli adulti con normale funzione cognitiva e con lieve compromissione cognitiva per ridurre il rischio di declino cognitivo e/o demenza oltre ad altri benefici per la salute.

• Qualità delle evidenze: Moderata (per le evidenze osservative)

• Forza della raccomandazione: Condizionale

Interventi cognitivi

• Il training cognitivo può essere offerto agli adulti anziani con normale funzione cognitiva e con lieve compromissione cognitiva per ridurre il rischio di declino cognitivo e/o demenza.

• Qualità delle evidenze: Molto bassa a bassa
• Forza della raccomandazione: Condizionale
<i>Gestione del peso</i>
• Gli interventi per il sovrappeso e/o l'obesità a metà della vita possono essere offerti per ridurre il rischio di declino cognitivo e/o demenza.
• Qualità delle evidenze: Bassa a moderata
• Forza della raccomandazione: Condizionale
<i>Gestione dell'ipertensione</i>
• La gestione dell'ipertensione dovrebbe essere offerta agli adulti con ipertensione secondo le linee guida esistenti dell'OMS.
• Qualità delle evidenze: Bassa per alta (per diversi interventi)
• Forza della raccomandazione: Forte
• La gestione dell'ipertensione può essere offerta agli adulti con ipertensione per ridurre il rischio di declino cognitivo e/o demenza.
• Qualità delle evidenze: Molto bassa (in relazione agli esiti della demenza)
• Forza della raccomandazione: Condizionale
<i>Gestione del diabete mellito</i>
• La gestione del diabete sotto forma di farmaci e/o interventi dello stile di vita dovrebbe essere offerta agli adulti con diabete secondo le linee guida esistenti dell'OMS.
• Qualità delle evidenze: Molto bassa a moderata (per diversi interventi)
• Forza della raccomandazione: Forte
• La gestione del diabete può essere offerta agli adulti con diabete per ridurre il rischio di declino cognitivo e/o demenza.
• Qualità delle evidenze: Molto bassa
• Forza della raccomandazione: Condizionale
<i>Gestione della dislipidemia</i>
• La gestione della dislipidemia a metà della vita può essere offerta per ridurre il rischio di declino cognitivo e demenza.
• Qualità delle evidenze: Bassa

- Forza della raccomandazione: Condizionale

Tabella 4: Azioni politiche per la riduzione del rischio di demenza.

Collegare la riduzione del rischio di demenza alle politiche e ai programmi esistenti sulle malattie non trasmissibili.
Integrare la riduzione del rischio di declino cognitivo e demenza nei servizi comunitari e nelle politiche di protezione sociale, specialmente tra gli anziani.
Formare il personale sanitario nel rilevare precocemente il declino cognitivo e nel fornire interventi per ridurre il rischio di demenza.
Condurre campagne (ad esempio, attraverso la salute digitale orientata al consumatore) per educare e responsabilizzare il pubblico generale sui fattori di rischio modificabili della demenza e su come mitigarli.
Integrare la sorveglianza del declino cognitivo e della demenza nei sondaggi nazionali demografici e sanitari per informare le politiche di prevenzione e trattamento.
Utilizzare tecnologie digitali e innovazioni per contrastare i rischi.
Investire nella ricerca per sviluppare una base di prove per gli interventi di riduzione del rischio e affrontare le lacune nella ricerca.
Rafforzare gli sforzi di monitoraggio per misurare l'attuazione delle strategie di riduzione del rischio e il loro impatto.
Rafforzare la collaborazione tra società civile, governo, settori privati e istituzioni per ottenere un'attuazione efficace delle strategie integrate di riduzione del rischio.

1.5 Subjective Memory Complaints (MSC)

Molti individui segnalano di notare cambiamenti sottili nella memoria e nelle funzioni cognitive prima della rilevazione di un'alterazione cognitiva (ad esempio, Mild Cognitive Impairment, o MCI) (Aisen et al., 2017).

Le Subjective Memory Complaints (SMC) sono quindi state evidenziate come importanti per diagnosticare l'Alzheimer Disease prodromica (Liew, 2020; Yates et al., 2017). I disturbi

soggettivi di memoria, o SMC, sono definiti come la percezione soggettiva di un declino cognitivo rispetto ai livelli precedenti di funzionamento in individui con normale funzione cognitiva (Liew, 2020; Parfenov et al., 2020). Gli individui con SMC sperimentano problemi soggettivi o cambiamenti nella loro memoria che raramente sono misurabili mediante test cognitivi tradizionali (Hsieh et al., 2019). Queste lamentele possono essere presenti in individui con alterazione cognitiva, come quelli con MCI amnestico o non amnestico, così come nelle persone senza declino cognitivo obiettivo. Tuttavia, gli individui con queste lamentele di solito presentano un maggiore declino della memoria obiettiva, nonché una performance cognitiva complessiva e una salute percepita inferiori rispetto agli individui senza SMC (Montejo Carrasco et al., 2017). La relazione tra SMC ed effettiva funzione della memoria non è sempre chiara. Questa mancanza di comprensione può verificarsi perché le SMC rappresentano cambiamenti cognitivi sottili abbastanza piccoli da non poter essere rilevati mediante valutazioni cognitive standard (Kawagoe et al., 2019). Le SMC sono descritte altrove nella letteratura come declino cognitivo soggettivo (SCD), compromissione soggettiva della memoria (SMI) e lamentele cognitive soggettive (SCC). Tutti questi termini sono diverse definizioni dello stesso concetto e si riferiscono generalmente alla valutazione soggettiva della capacità cognitiva di un individuo (Si et al., 2020).

Le SMC sono relativamente comuni negli adulti più anziani e aumentano in numero e gravità con l'avanzare dell'età. Una revisione condotta da Brigola et al. ha riscontrato che circa il 50% delle persone di età compresa tra 50 e 59 anni sperimenta le SMC, così come il 63% degli ultraottantenni e dei centenari. Brigola et al. (Brigola, 2015) ha anche trovato un'associazione tra SMC e alterazione cognitiva. Nello specifico, hanno scoperto che in alcuni individui, le SMC erano predittive di demenza a due anni di distanza. In un altro studio, Palmer et al. (Palmer et al., 2003) ha riscontrato che il 51% delle persone che sviluppavano demenza aveva SMC al basale. Di conseguenza, si suggerisce che le SMC possano essere predittive di una progressione verso la demenza. Ad esempio, Parfenov et al. (Parfenov et al., 2020) hanno scoperto che gli individui che segnalavano le SMC avevano 2,15 volte più probabilità di sviluppare MCI e 2,17 volte più probabilità di sviluppare demenza rispetto ai controlli sani.

In un meta-analisi, Mitchell (Mitchell, 2008) ha mostrato che le SMC sono presenti nel 42,8% degli individui con demenza e nel 38,2% di quelli con MCI, rispetto a una percentuale del 17,4% nei controlli sani. La frequenza delle SMC è significativamente maggiore nella demenza rispetto all'MCI. Questa metanalisi ha anche stabilito che la presenza o l'assenza di SMC da sola potrebbe essere un modo efficace per escludere una diagnosi di demenza o MCI. Questa distinzione della demenza potrebbe essere un'applicazione clinica importante delle SMC. Tuttavia, è difficile tracciare un legame causale del genere perché il declino correlato alle SMC può essere anche

associato ad altri fattori come il funzionamento emotivo e la personalità di un individuo (Norman et al., 2020). La ricerca sulle SMC è ulteriormente complicata da una stima del 60% di persone che hanno alterazioni cognitive ma non segnalano SMC (Yates et al., 2017). Non è chiaro se queste segnalazioni mancate siano un errore (ad esempio, mancanza di consapevolezza delle SMC) o perché questi individui non percepiscono i cambiamenti correlati alle SMC come significativi o che richiedono attenzione.

Gli attuali studi epidemiologici hanno riscontrato che la prevalenza delle SMC è dell'88% negli individui di età superiore agli 85 anni, dal 25 al 50% negli individui di età superiore ai 65 anni e del 20% negli individui sotto i 65 anni (Si et al., 2020). Le evidenze suggeriscono inoltre che le SMC sono correlate a un aumento del rischio di MCI e AD (N. L. Hill et al., 2020a; Seo et al., 2017).

Di conseguenza, le SMC devono essere ulteriormente studiate come stadio transizionale o fattore di rischio per l'AD. A sua volta, i progressi nella ricerca sulle SMC potrebbero portare allo sviluppo di metodi di rilevamento in grado di identificare gli individui con SMC e indirizzare il futuro trattamento (Miley-Akerstedt et al., 2018). La ricerca sulle SMC è anche importante per altri ambiti oltre al trattamento e alla progressione dell'AD. Ad esempio, Miley-Akerstedt et al. (Miley-Akerstedt et al., 2018) hanno scoperto che gli individui con SMC e senza declino cognitivo oggettivo avevano più anni di istruzione, più problemi di sonno e molte cose da fare nella loro vita quotidiana rispetto a coloro che avevano SMC e problemi di memoria oggettivi. Questi partecipanti avevano anche livelli aumentati di beta-amiloide nel loro liquido cerebrospinale, indicando che avevano un profilo biomarker non patologico. Di conseguenza, l'SMC deve essere ulteriormente studiata per comprenderne la condizione e i suoi legami con l'AD.

Le misure dell'SMC sono generalmente test neuropsicologici in cui gli individui valutano la loro memoria attuale, confrontano le prestazioni della memoria attuale e passata, o valutano la loro memoria rispetto ai pari (N. L. Hill et al., 2020a; Yates et al., 2017). Tuttavia, i test longitudinali hanno dimostrato che gli individui con SMC hanno maggiori probabilità di progredire verso l'MCI e la demenza rispetto a quelli senza SMC (Jessen et al., 2010; Stewart et al., 2011) .

Sebbene sia ben noto che l'MCI preceda l'AD, il significato dell'SMC nel continuum rimane poco chiaro (Parfenov et al., 2020). Questo è dovuto, in parte, al fatto che l'SMC non è chiaramente definito o misurato in modo uniforme nella letteratura (N. L. Hill et al., 2020b). Le valutazioni dell'SMC generalmente includono brevi domande riguardanti la percezione individuale della funzione mnemonica e su come i cambiamenti nella memoria possono influire sulla vita quotidiana (Yates et al., 2017). Tuttavia, queste misure non sono sempre comparative e possono chiedere agli

individui di svolgere varie attività come valutare la loro memoria attuale, confrontare le prestazioni della memoria attuale e passata, o valutare la loro memoria rispetto ai pari (N. L. Hill et al., 2020a). Questa variabilità rende difficile confrontare i risultati degli studi e può portare all'interferenza di altre variabili come ansia e depressione (N. L. Hill et al., 2020a; Opdebeeck et al., 2019; L. A. Rabin et al., 2015).

Rabin et al. (L. A. Rabin et al., 2015) hanno condotto una revisione sistematica delle misure di autovalutazione dell'SMC. I loro risultati hanno rilevato che 34 diverse misure di autovalutazione sono state utilizzate nella ricerca sull'SMC e che gli studi variavano significativamente nel metodo, gamma, formato e periodo di tempo durante la valutazione della condizione.

Hanno anche scoperto che il Memory Complaint Questionnaire (MAC-Q) (Crook et al., 1992) e la Measurement of Everyday Cognition (ECog) (Farias, ST., 2008) erano i test più comuni utilizzati per valutare l'SMC. In un altro studio, Opdebeeck et al. (Opdebeeck et al., 2019) hanno confrontato la concordanza di cinque diverse misure di SMC nell'identificare individui sopra i 65 anni con SMC. Opdebeeck et al. (Opdebeeck et al., 2019) hanno scoperto che c'era una limitata sovrapposizione nella capacità dei test di identificare individui con SMC. Criticamente, hanno trovato che solo un individuo (su 204 partecipanti) con SMC è stato identificato da tutte e cinque le misure. Questo risultato ha evidenziato che nessuna scala cattura completamente l'SMC e che le diverse misure affrontano diversi sintomi della condizione. Questi risultati sono preoccupanti poiché le misure di SMC sono usate in modo intercambiabile nella pratica clinica e nella ricerca. Di conseguenza, ci sono prove contrastanti riguardo alla capacità dei test neuropsicologici di misurare l'SMC. Sugeriamo che questa contesa possa derivare da una mancanza di definizione e operazionalizzazione coerente dell'SMC.

Sebbene ci sia qualche discussione sulla validità di alcune misure di SMC, ci sono anche alcuni test che sono noti per rilevare accuratamente l'SMC. Ad esempio, alcune scale, come il Subjective Memory Complaints Questionnaire (SMCQ), sono state specificamente sviluppate per valutare il livello di compromissione cognitiva nelle persone che presentano lamentele mnemoniche (Journal et al., 2015). Tuttavia, queste misure non sono ampiamente utilizzate perché la maggior parte della ricerca sull'SMC è condotta in riferimento all'AD. A loro volta, test validi come l'SMCQ vengono trascurati per test popolari di AD o MCI (ad esempio, MMSE). Di conseguenza, è importante utilizzare test validi per l'SMC quando possibile; tuttavia, è anche importante determinare se i test più comunemente usati possono rilevare differenze comportamentali, cliniche e cognitive tra coloro che hanno SMC e individui nelle fasi successive del declino cognitivo. Comprendendo la

capacità dei test attuali per l'AD, i ricercatori sarebbero in grado di sapere se possono valutare l'SMC, l'MCI e l'AD con un solo test o se sono necessarie scale separate per l'SMC. Questi risultati migliorerebbero drasticamente la validità della ricerca sull'SMC e sull'AD.

1.6 Mild Cognitive Impairment (MCI)

L'MCI, o disturbo cognitivo lieve, è definito come un deterioramento cognitivo oggettivo nei test neurocognitivi in assenza di un significativo compromesso delle attività strumentali delle ADL (Winblad et al., 2004), rappresentando lo stadio di transizione tra gli individui cognitivamente sani e quelli con demenza. Questo stato cognitivo non è sempre accompagnato da una consapevolezza soggettiva del deterioramento cognitivo, quindi è importante una storia collaterale. Al contrario, una consapevolezza soggettiva del deterioramento cognitivo non è sempre accompagnata da evidenze oggettive di un declino cognitivo o funzionale personale o di un funzionamento cognitivo inferiore al normale per l'età, uno stato etichettato in modo controverso come "declino cognitivo soggettivo" (Jessen et al., 2014).

L'MCI può essere amnesico (aMCI), non amnesico (naMCI) e la compromissione può interessare un singolo dominio cognitivo (sdMCI) o più domini (mdMCI) (Petersen et al., 2014). La malattia di Alzheimer è stata spesso associata all'aMCI (Lange et al., 2018), mentre il naMCI può aumentare il rischio di altre demenze come la demenza frontotemporale e la demenza a corpi di Lewy (Ferman et al., 2013).

La definizione di MCI in un individuo o in un gruppo dipende dai test cognitivi utilizzati e dalla determinazione del "compromesso" nelle ADL strumentali. La presenza o assenza di MCI dipende quindi dalla sensibilità e specificità dei test utilizzati, dalle norme di popolazione e dalle stime del funzionamento cognitivo premorbo. Senza una storia collaterale chiara, il declino del funzionamento cognitivo di un individuo può essere dedotto dal precedente picco occupazionale o dal livello di istruzione raggiunto (Bright et al., 2018; Frick et al., 2011).

I criteri diagnostici per l'MCI si sono sviluppati nel corso di molti decenni e sono stati elaborati criteri di consenso internazionale (Jack et al., 2009; Sachdev et al., 2015b; Selvackadunco et al., 2019; Winblad et al., 2004). Ora sappiamo che le malattie neurodegenerative si sviluppano molti anni prima che i sintomi siano osservati. Quando applicati a popolazioni cognitivamente normali, le immagini e i biomarcatori dei cambiamenti patologici alla base della malattia di Alzheimer e altre cause comuni di demenza hanno portato alla definizione di stadi prodromici (MCI) e preclinici. L'età rimane il fattore di rischio maggiore per lo sviluppo di compromissione cognitiva, ma molti altri fattori, inclusi lo stato socioeconomico, la genetica, l'istruzione, l'esposizione

ambientale e altre comorbidità, ad esempio il rischio cardiovascolare a metà vita, sono associati a una peggiore funzione cognitiva nella vita successiva (Buchhave et al., 2012; Dubois et al., 2016).

Prevalenza e incidenza dell'MCI

I tassi di incidenza e prevalenza dell'MCI sono eterogenei tra gli studi a causa delle variazioni nelle definizioni e nei criteri diagnostici. La collaborazione COSMIC (Sachdev et al., 2015c) ha riscontrato una prevalenza di MCI del 6% nelle persone sopra i 60 anni di età in 11 studi, e la linea guida aggiornata dell'American Academy of Neurology ha stimato una prevalenza del 6,7% tra i 65-69 anni e del 25% tra i 80-84 anni. Una meta-analisi recente ha stimato 22,5 nuovi casi per 1000 anni-persona nel gruppo di età 75-79 anni e 60/1000 anni-persona negli ultra 85enni (Lane et al., 2020), notando una significativa eterogeneità nelle definizioni delle coorti e nelle misure cognitive. Esiste una variazione diffusa nei tassi di diagnosi di MCI tra i servizi di memoria nel Regno Unito. Alcuni servizi diagnosticano raramente, se non mai, la condizione, mentre in altri i tassi possono essere del 20% o più (Scharf et al., 2019).

Nell'MCI, la neurodegenerazione si estende oltre quanto tipicamente osservato nella fase preclinica dell'AD, come una maggiore densità delle lesioni nelle regioni transentorinali e del cortex entorinale (EC) (Braak et al., 2006) (Killiany et al., 2000) hanno scoperto che gli individui con possibile AD (clinical dementia rating, CDR = 0.5) che sono progrediti verso l'AD entro tre anni di follow-up mostravano un volume dell'EC del 36% più piccolo rispetto ai controlli che hanno mantenuto una cognizione normale (CDR = 0) durante i tre anni di valutazione. In questa fase, le lesioni nelle regioni transentorinali e dell'EC si estendono anche al lobo occipitotemporale e all'ippocampo, incluse le subregioni CA1 e subiculum (Braak et al., 2006). L'atrofia accelerata dell'ippocampo è anche costantemente osservata (Driscoll et al., 2009), con tassi di atrofia annuali stimati che raggiungono il 2.8% per MCI stabile e il 3.7% per quelli che progrediscono verso l'AD, rispetto allo 0.8%-2.0% osservato nei controlli anziani (Apostolova et al., 2012).

Nell'MCI, l'integrità degenerativa della materia bianca corticale (CWMP) progredisce oltre quella dell'AD preclinico, con valori di diffusività media (MD) elevati rilevati nel cingolo anteriore rostrale, estendendosi oltre le aree osservate nei soggetti con AD preclinico dove i valori di MD elevati erano limitati al cingolo posteriore (Nemy et al., 2023). Possibilmente a causa della degenerazione estensiva della CWMP, si verificano diminuzioni notevoli nel volume del nucleo basale di Meynert (NBM) nell'AD prodromico (Nemy et al., 2023). Vale la pena notare che in questa fase, l'integrità della CWMP, ma non il volume del NBM, correlano significativamente con la memoria e l'attenzione (Nemy et al., 2020).

L'MCI è definito come una sindrome, agnostica rispetto all'eziologia; quindi, le sue cause sottostanti sono eterogenee. È importante sottolineare che non tutti coloro che hanno l'MCI soffrono di una malattia neurodegenerativa, né ogni individuo ha una singola causa sottostante per il loro deterioramento cognitivo. L'identificazione clinica dei prodromi di Alzheimer, delle demenze a corpi di Lewy, delle demenze vascolari e frontotemporali (FTD) è importante, ma non sempre possibile, in parte perché, con l'aumentare dell'età, i processi neuropatologici sovrapposti sono la norma (Petersen et al., 2018). Nelle persone anziane, una significativa comorbilità fisica può creare interazioni complesse tra deterioramento cognitivo e fragilità. In coloro che hanno gravi problemi di salute mentale come la depressione, il deterioramento cognitivo può essere una componente prominente, potenzialmente mascherando o agendo in sinergia con la neurodegenerazione sottostante. A volte, tali stati fanno parte di uno spettro di disturbi con sovrapposizione variabile: ansia per la salute, conseguenze cognitive della malattia psichiatrica (in particolare i sintomi depressivi) e disturbi neurologici funzionali. Questo spettro, comunemente definito come "Disturbo Cognitivo Funzionale", è associato a un significativo disagio soggettivo, che potrebbe non essere alleviato dai risultati negativi delle indagini (Gillis et al., 2019). Questa eterogeneità delle eziologie tra e all'interno degli individui con deterioramento cognitivo crea una vasta variazione nella diagnosi, prognosi e approccio terapeutico.

Ridurre l'eterogeneità fenotipica negli studi interventistici aumenta la potenza statistica e una definizione coerente dell'MCI può prevenire un'esposizione inappropriata a farmaci sperimentali (McWhirter et al., 2020; Rabinovici et al., 2017). Negli studi osservazionali, criteri rigorosi riducono la confusione, migliorando la validità dei risultati. È comune che i criteri diagnostici inizino in un contesto di ricerca e poi si trasferiscano nella pratica clinica nel tempo, partendo dalle cliniche terziarie/specialistiche; i criteri si sviluppano comunemente anche nel tempo. Un esempio è l'evoluzione del concetto di MCI da una sindrome puramente amnestica a includere compromissioni non amnestiche e da lamentele di un singolo dominio a compromissioni multi-dominio, il che può avere implicazioni sia per la patologia sottostante sia per il rischio di progressione. Allo stesso modo, l'uso dei biomarcatori ha iniziato a passare dalla ricerca alla pratica clinica, inizialmente guidato dall'imaging strutturale per escludere patologie alternative e successivamente per fornire evidenze positive di neurodegenerazione o malattia cerebrovascolare. Più recentemente, sono diventati disponibili marcatori molecolari per patologie specifiche (Beach et al., 2012; Karran & Hardy, 2014; Winblad et al., 2004). La Food and Drug Administration degli Stati Uniti ha recentemente emesso una bozza di linee guida sull'uso dei biomarcatori per il reclutamento nei trial clinici. Il passaggio dalla ricerca all'uso clinico deve essere valutato in

termini di utilità per il paziente, specialmente in assenza di trattamenti modificanti la malattia. La ricerca diligente di "omogeneità" della popolazione, vitale per alcuni sforzi di ricerca, deve essere moderata in clinica con un apprezzamento della complessità dei pazienti, delle comorbidità e dei desideri individuali, nonché del rapporto costo-beneficio per l'individuo e per il sistema sanitario in generale per quanto riguarda procedure e test.

Decorso dell'MCI

In linea con l'eterogeneità eziologica, i tassi di progressione dell'MCI sono variabili. Negli studi di durata superiore a 5 anni, i tassi annuali di progressione verso la demenza sono stati stimati tra l'8% e il 15% (Grill et al., 2013), ma vi è una considerevole variazione (16% nella coorte dell'Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative). Molte cliniche della memoria dimettono i pazienti con diagnosi di MCI alle cure primarie fino a quando e a meno che non peggiorino, nonostante la linea guida del 2006 del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) sulla demenza raccomandi un follow-up annuale.

Prevenzione primaria

La prevenzione delle cause sottostanti dell'MCI è una sfida importante per la salute pubblica. Il grande numero di persone con demenza e disturbi cognitivi e il loro impatto economico significano che una risposta efficace della sanità pubblica è una priorità (Buchhave et al., 2012). Ridurre i fattori di rischio cardiovascolare, trattare la depressione, minimizzare il carico anticolinergico e il trattamento delle condizioni comorbide, comprese le disabilità sensoriali, hanno tutte un ruolo nel migliorare la salute cognitiva. Il controllo dell'ipertensione in mezza età, la cessazione del fumo e la promozione dell'attività sociale, fisica e intellettuale dovrebbero essere priorità a livello nazionale e internazionale (Petersen, 2016). Le linee guida dell'OMS raccomandano attualmente una dieta mediterranea, riduzioni nell'assunzione di alcol e il targeting dell'obesità tra altri interventi individuali con vari livelli di evidenza (National Collaborating Centre for Mental Health, (2011)

Prevenzione secondaria e gestione

I pazienti e il pubblico dovrebbero essere informati sulle opportunità per la riduzione del rischio. Interventi multidominio che includono dieta e stile di vita insieme all'allenamento cognitivo hanno dimostrato una certa efficacia (Mangialasche F., et al., 2012; Pink et al., 2018). La loro traduzione

nella pratica clinica di routine richiederebbe un investimento significativo nella salute cognitiva che attualmente non è evidente, ad esempio, nel piano a lungo termine del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Coloro con un deterioramento più grave o multi-dominio che sono a maggior rischio di progressione possono beneficiare di un follow-up più frequente, con l'opportunità di combinare controlli della salute cognitiva e fisica nelle cure primarie come pratica di routine. Questo contesto potrebbe anche offrire l'opportunità di affrontare deficit sensoriali e altri fattori di rischio rimediabili per la progressione.

Gli inibitori dell'acetilcolinesterasi (AChEI) non sono risultati efficaci nella gestione dell'MCI "a tutte le cause" come definito clinicamente e, anche se sono economici e generalmente ben tollerati, possono causare effetti collaterali gastrointestinali e cardiaci (WHO, 2019). È possibile che alcuni sottogruppi definiti da biomarcatori possano trarre maggior beneficio dagli AChEI o dalla Memantina, ma ciò richiede ulteriori studi. L'avvento di farmaci modificanti la malattia offrirebbe la possibilità di affrontare le patologie neurodegenerative primarie sottostanti, trasformando l'Alzheimer, i corpi di Lewy e la degenerazione lobare frontotemporale in condizioni cognitive croniche da gestire nel contesto delle comorbidità. Tuttavia, queste condizioni saranno probabilmente trattabili solo se diagnosticate precocemente utilizzando metodi molecolari.

Il ruolo dei test cognitivi

Il livello di conoscenza specialistica ed esperienza necessaria per somministrare e interpretare molti test neuropsicologici è elevato, il che può limitare l'accesso dei pazienti. Test di screening più semplici da eseguire a letto del paziente, come il MMSE e il Montreal Cognitive Examination (MoCA) (Andrieu et al., 2017), hanno utilità ma possono manifestare effetti al soffitto in coloro con i livelli più lievi di compromissione o con una funzione cognitiva premorbida alta. Test più dettagliati e sensibili possono aiutare nella rilevazione precoce ma non sono sempre disponibili, e una traiettoria personale di declino basata su test ripetuti può essere più sensibile nei pazienti che, al basale, differiscono dalla media della popolazione. Il confine tra MCI e deterioramento cognitivo soggettivo è complesso e necessariamente arbitrario in alcuni casi, a seconda di un'interazione complessa tra le proprietà del test utilizzato, compresi gli effetti al soffitto, e il livello di istruzione, lingua e fattori culturali del paziente. I test normati sulla popolazione possono produrre risultati falsi negativi in coloro con un funzionamento premorbido ben al di sopra della media e falsi positivi in coloro con punteggi premorbidi al di sotto della media della popolazione, richiedendo strumenti per valutare accuratamente la funzione premorbida (Russ & Morling, 2012).

Alcuni test cognitivi moderni sfruttano l'interfaccia computerizzata e i test continui con una risoluzione temporale più alta (Bright & van der Linde, 2020; Folstein et al., 1975; Nasreddine et al., 2005). Questi possono combinare modalità di test e esaminare più domini neurocognitivi (Chan et al., 2016), o concentrarsi su singoli domini, presumibilmente altamente sensibili (Folstein et al., 1975). L'uso sempre più diffuso della tecnologia informatica e degli smartphone nelle popolazioni anziane significa che c'è il potenziale per sviluppare norme di popolazione con meno sforzo di ricerca e spesa rispetto ai metodi tradizionali, pur tenendo conto della variabilità dei test-retest (Brown et al., 2016). Lo scopo dei test computerizzati va oltre la misurazione delle traiettorie e la sottoclassificazione sensibile delle malattie neurodegenerative (Brown et al., 2016). Il monitoraggio continuo può anche offrire misurazioni semplici dello stato funzionale, al di là delle liste di attività quotidiane, e rilevare più sensibilmente il declino funzionale (Khaligh-Razavi et al., 2019). I test computerizzati invitano anche a possibili applicazioni telemediche, offrendo opportunità per la rilevazione e la diagnosi precoci, per il triage di coloro con compromissioni soggettive e, nell'era della pandemia da coronavirus della sindrome respiratoria acuta grave 2, possono consentire almeno una valutazione della funzione cognitiva mantenendo misure di distanziamento fisico. Tuttavia, un passaggio troppo rapido verso l'assistenza sanitaria basata sul web rischia di esacerbare le disuguaglianze sanitarie. Nel Regno Unito, l'uso di Internet è notevolmente inferiore nel gruppo di età sopra i 65 anni e ancora più basso in quelli provenienti da minoranze etniche oltre i 65 anni (Robbins et al., 1994). Tuttavia, dal 2011, questo gruppo di età ha registrato il maggior aumento nell'uso recente di Internet (Sternin et al., 2019).

CAPITOLO 2 ATTIVITÀ FISICA ED INVECCHIAMENTO: UN FOCUS SULLE DEMENZE

2.1 Attività Fisica ed Invecchiamento

Come discusso nel primo capitolo, un calo globale dei tassi di fertilità e un aumento dell'aspettativa di vita hanno portato alla crescita del numero e della proporzione di adulti anziani nella popolazione mondiale; l'aumento dell'aspettativa di vita rappresenta sicuramente uno dei più grandi successi della sanità pubblica del XX secolo (Fang et al., 2023).

La popolazione globale di età pari o superiore a 60 anni contava 962 milioni nel 2017. Si prevede che questo numero raddoppierà entro il 2050, quando si prevede che raggiungerà quasi 2,1 miliardi. Mantenere la funzione fisica, l'indipendenza e la qualità della vita (QoL) tra gli anziani sono imperativi di sanità pubblica ed economici. Le evidenze suggeriscono che i declini legati

all'età nella capacità funzionale, nella qualità della vita e l'aumento del rischio di morbidità, disabilità e mortalità possono essere contrastati o ritardati dall'adozione di stili di vita più attivi fisicamente. Le linee guida internazionali raccomandano che gli anziani svolgano almeno 150 minuti di attività fisica di intensità moderata a settimana (Piercy et al., 2018). Tuttavia, l'inattività fisica è diventata quasi ubiquitaria, con una stima del 31% della popolazione mondiale che non raggiunge i livelli di attività fisica raccomandati (Kohl et al., 2012). L'inattività fisica è riconosciuta come uno dei principali fattori di rischio per sovrappeso, obesità, malattie non trasmissibili (NCD) e condizioni croniche. È stata identificata come il quarto principale fattore di rischio per la mortalità globale (6% delle morti a livello globale) e si stima che sia la causa principale di circa il 21%-25% del carico di cancro al seno e al colon, e di circa il 27% del diabete e il 30% del carico di malattia cardiaca ischemica (WHO,2010) A livello globale, si stima che gli stili di vita fisicamente inattivi costino annualmente 53,8 miliardi di dollari in costi sanitari diretti (Ding et al., 2016, 2017). Tuttavia, queste stime della salute della popolazione sull'impatto dell'inattività fisica sulla salute spesso non riescono a evidenziare specificamente i benefici per gli anziani, nonostante il fatto che questo gruppo possa avere di più da guadagnare dall'attività fisica.

Gli anziani sono particolarmente a rischio di condurre stili di vita inattivi. Per molti, l'invecchiamento è definito da rapidi declini nei livelli di attività fisica, perdita di mobilità e indipendenza funzionale e morbidità prematura (Payette et al., 2011). Questa fase della vita rappresenta un periodo importante per promuovere l'attività fisica al fine di migliorare le funzioni della vita quotidiana e rallentare la progressione delle malattie e delle disabilità.

Una meta-analisi inclusa di studi longitudinali (prospettici) per la prevenzione dell'insorgenza e della progressione della disabilità nelle attività di base delle ADL mediante l'attività fisica ha concluso che c'era una riduzione del 49% dell'incidenza della disabilità ADL negli adulti anziani (di età ≥ 50 anni) con un livello medio/alto di attività fisica rispetto a quelli con un basso livello di attività fisica (OR = 0,51, IC 95%: 0,38-0,68; n = 9 studi; n = 17.176 partecipanti; revisione di qualità media). In questa revisione, la "disabilità" è stata definita come qualsiasi difficoltà nel compiere le BADL (misurata utilizzando questionari autocompilati e strumenti, tra cui la scala di disabilità ADL e la scala Physical Activities of Daily Living-Help (PADL-H)) per distinguerla dalle "limitazioni funzionali" (definite come restrizioni nelle azioni di base e mentali). Un livello medio/alto di attività fisica rispetto a bassi livelli di attività fisica ha anche ridotto la progressione della disabilità BADL del 45% (OR = 0,55, IC 95%: 0,42-0,71, P < .001; n = 4 studi, n = 8.625 partecipanti). L'effetto preventivo è stato riscontrato sia negli individui più anziani (≥ 75 anni) che

in quelli più giovani (<74 anni) con e senza malattie, e negli anziani che già presentavano limitazioni funzionali o disabilità.

L'attività fisica, in generale, diminuisce anche con l'età, a causa di un cambiamento nello stile di vita, ma in qualche modo i cambiamenti fisiologici dei muscoli sono aggravati dai cambiamenti neurologici legati all'età (Fell & Dafydd Williams, 2008). La maggior parte delle attività muscolari, infatti, diventa meno efficiente e meno reattiva con l'invecchiamento a causa di una diminuzione dell'attività nervosa e della conduzione nervosa.

Uno studio condotto da Williams et al. (Williams et al., 2002), che ha valutato campioni muscolari sia di anziani che di adulti giovani, ha suggerito che i muscoli degli arti sono più corti del 25-35% e meno reattivi negli individui anziani e sani rispetto agli adulti giovani. Inoltre, il contenuto complessivo di grasso nei muscoli era anche più alto nella popolazione anziana, suggerendo una trasformazione nella normale ristrutturazione con l'età. Le modifiche muscolo-scheletriche legate all'età sono molto più evidenti nelle fibre muscolari a contrazione rapida rispetto a quelle a contrazione lenta. Con l'invecchiamento, il contenuto complessivo di acqua nel tessuto diminuisce e la perdita di idratazione contribuisce anche all'inerzia e alla rigidità. Alterazioni nel tasso metabolico basale e nel rallentamento del metabolismo (come parte del processo fisiologico di invecchiamento) comportano cambiamenti muscolari. Ciò porta alla sostituzione delle proteine con tessuto adiposo (rendendo il muscolo meno efficiente).

L'età è inoltre associata a un declino della capacità aerobica, ovvero del massimo consumo di ossigeno [VO₂max]). Il massimo consumo di ossigeno dipende fortemente sia dalla quantità di mitocondri che dalla capacità ossidativa dei mitocondri nel muscolo scheletrico (Larson-Meyer et al., 2000). Diversi gruppi hanno riportato una diminuzione della quantità e della funzione dei mitocondri nel muscolo scheletrico con l'età (Barazzoni et al., 2000; Short et al., 2005a). La diminuzione della quantità e della funzione mitocondriale associata all'invecchiamento può portare a una riduzione del VO₂max, che è un forte predittore della mortalità precoce (Ladenvall et al., 2016).

Nonostante la riduzione del VO₂max con l'età, l'allenamento fisico può prevenire la perdita di capacità aerobica negli adulti più anziani. In uno studio del gruppo di Rogers et al. (Rogers et al., 2018), il VO₂max è stato misurato in adulti più anziani (~62 anni) che erano o sedentari o atleti master allenati aerobicamente prima e dopo un follow-up di 8 anni. La riduzione del VO₂max nelle persone sedentarie era di circa il 12% per decennio, mentre negli atleti master allenati aerobicamente della stessa età, si è osservata solo una riduzione del VO₂max del 5,5% per decennio. Poiché l'invecchiamento è strettamente associato a una diminuzione della funzione

mitocondriale dovuta alla diminuzione del DNA mitocondriale e all'aumento dell'ossidazione del DNA (Short et al., 2005b) si è ipotizzato che la capacità in declino dei mitocondri di produrre ATP durante l'invecchiamento possa contribuire all'insulino-resistenza e alla ridotta funzione fisica che si verificano con l'età (Short et al., 2005b). Tuttavia, l'allenamento aerobico può prevenire la perdita di funzione mitocondriale con l'età. Lanza et al. hanno scoperto che la normale diminuzione correlata all'età della capacità ossidativa mitocondriale non è presente negli individui anziani allenati con allenamento aerobico. Infatti, gran parte della diminuzione dei mitocondri, in particolare della quantità e della respirazione mitocondriale, può essere invertita in tre mesi di allenamento ad intervalli ad alta intensità (HIIT). (Lanza et al., 2008)

Sia la massa muscolare che la forza diminuiscono con l'età. Studi post-mortem condotti su persone relativamente sane in Svezia hanno originariamente riportato una riduzione dell'area trasversale muscolare nelle persone anziane (Lexell et al., 1983). In particolare, questo studio ha riportato una significativa riduzione del numero di fibre muscolari che esprimono la catena pesante della miosina di tipo II (conosciute come fibre muscolari a contrazione rapida) nelle persone anziane rispetto ai giovani. Dati trasversali in uomini e donne di età compresa tra 60 e 90 anni hanno rivelato una significativa diminuzione legata all'età della massa muscolare e della forza, che corrisponde a una riduzione del testosterone (Baumgartner et al., 1999). Dati longitudinali hanno rivelato che quando gli uomini anziani (circa 65 anni) sono stati valutati dopo un follow-up di 12 anni (a circa 77 anni), c'è stata una significativa diminuzione dell'area trasversale muscolare e della forza (Frontera et al., 2000), e il testosterone diminuisce costantemente in questo intervallo di età. Negli uomini anziani, bassi livelli di testosterone sono associati a una riduzione della forza muscolare (Carter et al., 2002).

Le riduzioni nella secrezione di GH comportano anche una perdita di massa magra e una diminuzione della forza. La perdita di produzione di GH con l'invecchiamento comporta una diminuzione della concentrazione di IGF-1, che è un importante regolatore della massa muscolare e della forza durante l'invecchiamento (Carter et al., 2002). Quindi, sia il testosterone che l'GH sono importanti regolatori della massa muscolare e della forza durante l'invecchiamento.

L'invecchiamento è altresì caratterizzato da una graduale perdita di motoneuroni spinali (MN) dovuta all'apoptosi, alla ridotta segnalazione del fattore di crescita insulino-simile I (IGF-1), a elevate quantità di citochine circolanti [fattore di necrosi tumorale (TNF)-a, TNF-b, interleuchina (IL)-6], nonché a un aumento dello stress ossidativo cellulare. Alcune, ma non tutte, le fibre muscolari denervate vengono rinnervate attraverso la germinazione collaterale degli assoni motori o delle placche motorie vicine sopravvissute, il che porta alla formazione di unità motorie (MU)

molto grandi. Di conseguenza, la stabilità della forza e il controllo motorio fine sono compromessi con l'invecchiamento (Tracy & Enoka, 2002) , sebbene questo cambiamento possa essere correlato direttamente ai cambiamenti associati all'età nella variabilità e nella modulazione comune della frequenza di scarica delle MU sia nei muscoli agonisti che antagonisti (Enoka et al., 2003). La perdita di MN spinali legata all'età porta a un declino nel numero e nelle dimensioni delle fibre muscolari (sarcopenia), risultando in una prestazione muscolare meccanica compromessa (riduzione della forza muscolare massima, della potenza e della velocità di sviluppo della forza [RFD] che si traduce in una ridotta capacità funzionale durante le attività quotidiane (camminare, salire le scale, alzarsi da una sedia). Specificamente, l'atrofia muscolare può essere considerata il punto finale di diverse condizioni come la sarcopenia, la cachessia e lo stato di pre-cachessia. Tutte e tre le condizioni sono caratterizzate da atrofia muscolare (così come l'immobilizzazione), ma i meccanismi sottostanti sono probabilmente diversi, sebbene l'invecchiamento sia spesso comune a tutte. L'invecchiamento è accompagnato da una sostanziale riorganizzazione del sistema neuromuscolare e del SNC, che contribuisce alla perdita di prestazioni motorie. Come discusso più dettagliatamente di seguito, le alterazioni neurali legate all'età possono essere identificate sia a livello periferico (assoni, placche motorie) sia a livello spinale e sopra spinale. L'invecchiamento è associato a una perdita di massa muscolare che risulta dalla riduzione del numero di fibre muscolari e dall'atrofia delle fibre muscolari rimanenti, accompagnata da un aumento dell'infiltrazione di tessuto non contrattile (collagene, grasso). Per alcuni muscoli, la riduzione del numero di fibre muscolari può iniziare a un'età relativamente precoce (muscolo retto dell'addome), mentre per altri muscoli il declino sembra accelerare dalla sesta decade di vita (Lexell et al., 1988) [Fig. 8- 9].

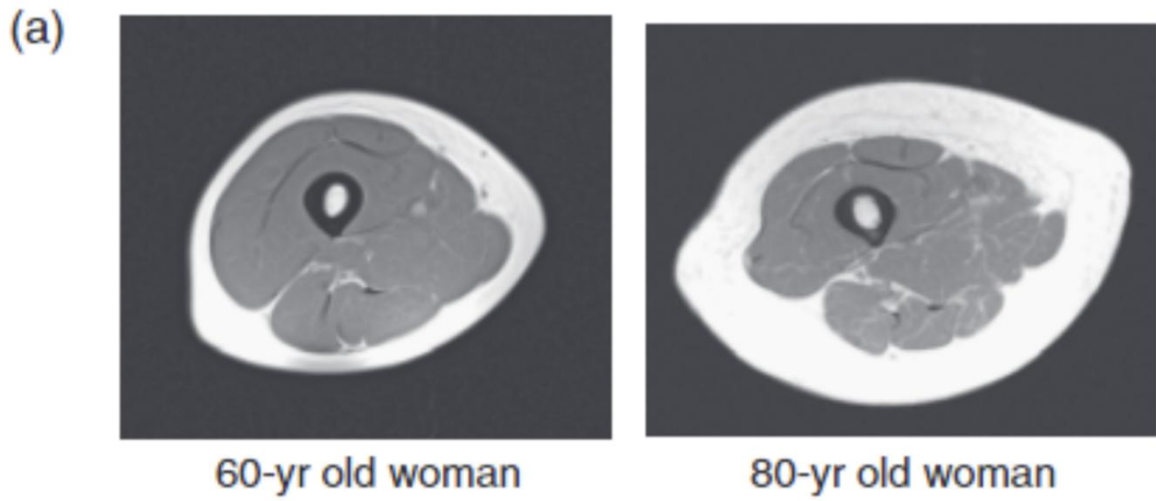


Figura 8

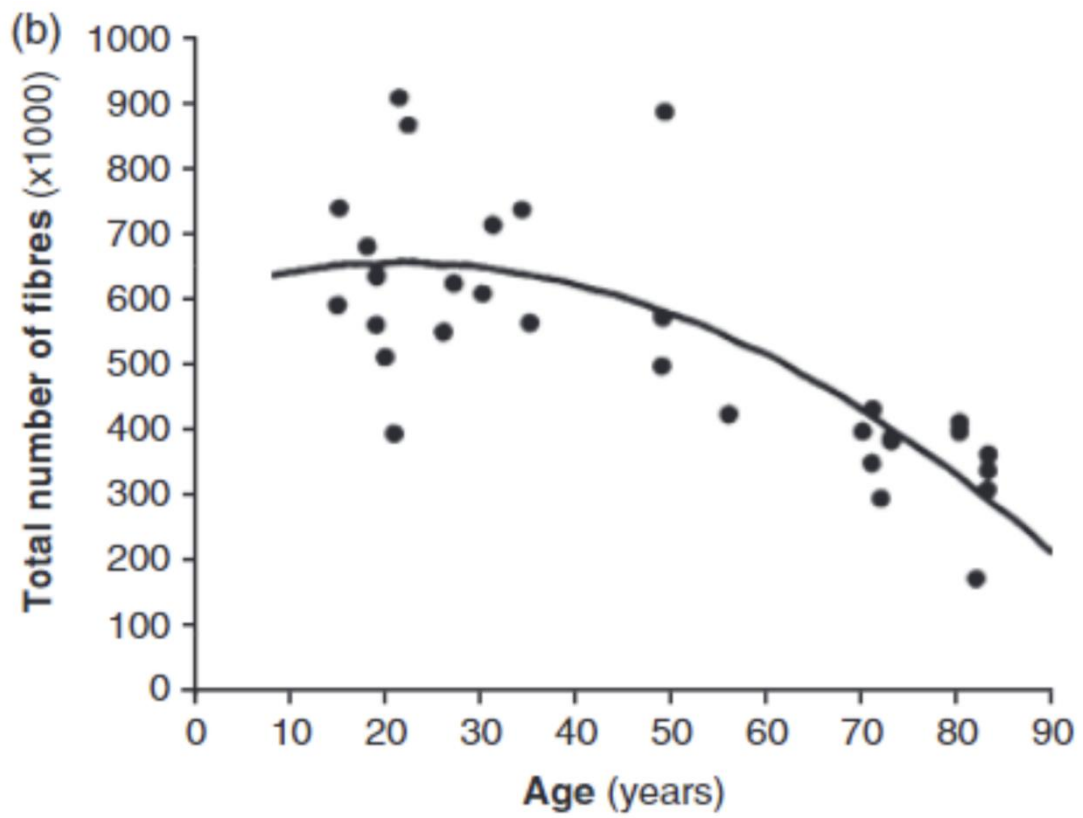


Figura 9

2.2 Attività Fisica Nella Prevenzione E Gestione Delle Demenze

Come gli anziani sani, anche i pazienti con demenza traggono beneficio dall'essere fisicamente attivi.

Sebbene la demenza sia una malattia neurodegenerativa progressiva, ci sono alcune evidenze che indicano che un'attività fisica regolare possa migliorare la funzione fisica e cognitiva dei pazienti con demenza (Bossers et al., 2015; Heyn et al., 2004), la depressione (Knöchel et al., 2012), il ritmo sonno-veglia (Hooghiemstra et al., 2015) la qualità della vita (Knöchel et al., 2012). Nonostante i benefici dell'attività fisica e gli effetti negativi dell'inattività fisica, i livelli di attività fisica dei pazienti con demenza sono bassi e diminuiscono ancora più rapidamente rispetto agli anziani senza demenza di età simile (Burns et al., 2008; Van Alphen et al., 2016).

Per aumentare i livelli di attività fisica dei pazienti con demenza, è necessario comprendere meglio i fattori che influenzano il comportamento di attività fisica in questa popolazione. In particolare, identificare le barriere, i motivatori e i facilitatori dell'attività fisica può aumentare il tasso di successo dell'implementazione di programmi di attività fisica orientati alla cura dei pazienti con demenza. Molti fattori influenzano la partecipazione all'attività fisica, rendendola un processo dinamico e complesso (McLeroy et al., 1988). Ad esempio, gli anziani attivi e inattivi che vivono nelle comunità condividono alcune barriere alla partecipazione regolare all'attività fisica, ma solo gli anziani fisicamente attivi sviluppano strategie per superare queste barriere (Costello et al., 2011). Inoltre, una recente revisione sugli anziani senza demenza di età superiore agli 80 anni ha mostrato che per promuovere l'attività fisica in questi anziani, i caregiver devono spiegare esplicitamente i benefici per la salute dell'attività fisica, dissipare la paura associata all'attività fisica, dare priorità alle preferenze individuali verso l'attività fisica, fornire supporto sociale e minimizzare o eliminare i vincoli ambientali che possono impedire agli anziani di diventare fisicamente attivi (Baert et al., 2011).

A causa della bassa capacità funzionale e cognitiva dei pazienti con demenza, è concepibile che le barriere, i motivatori e i facilitatori dell'attività fisica siano diversi per questa popolazione rispetto agli anziani senza demenza. Inoltre, è possibile che il supporto fornito dai caregiver ai pazienti con demenza modifichi la struttura delle variabili che predicano se un paziente con demenza rimane o diventa fisicamente attivo (Stubbs et al., 2014). In particolare, ipotizziamo che i caregiver e le politiche sull'attività fisica abbiano un'influenza sostanzialmente maggiore sulla partecipazione all'attività fisica dei pazienti con demenza, poiché questi ultimi dipendono maggiormente dalle cure e dal supporto rispetto agli anziani senza demenza di pari età. Tuttavia, i caregiver dei pazienti con demenza possono fare affidamento su una conoscenza limitata riguardo ai fattori che

influenzano la partecipazione all'attività fisica dei pazienti con demenza, considerata spesso una sfida stressante (Lord et al., 2015).

Stubbs et al. hanno identificato diversi fattori importanti legati alla partecipazione all'attività fisica dei pazienti con demenza, ma non hanno comunque definito se questi e forse altri fattori potessero agire contemporaneamente come barriere, motivatori o facilitatori dell'attività fisica. Inoltre, l'elenco dei fattori potrebbe essere incompleto perché Stubbs et al. non hanno identificato alcun correlato a livello di comunità (fattori ambientali e politici). Inoltre, anche se le esperienze, le percezioni e le conoscenze dei caregiver e dei pazienti con demenza riguardo alle barriere, ai motivatori e ai facilitatori dell'attività fisica forniscono forse le intuizioni più potenti sul comportamento dei pazienti con demenza in relazione all'attività fisica, le revisioni precedenti sui pazienti con demenza non hanno incorporato studi qualitativi nell'analisi (Stubbs et al., 2014).

Una migliore comprensione dei fattori che facilitano o ostacolano la partecipazione all'attività fisica dei pazienti con demenza potrebbe aumentare il tasso di successo dell'implementazione di programmi di attività fisica orientati alla cura dei pazienti con demenza (Van Alphen et al., 2016).

In generale, sono state condotte molte ricerche per valutare se l'attività fisica riduca il declino cognitivo e prevenga la demenza con risultati controversi circa la correlazione tra i due aspetti.

Alcuni ricercatori non hanno indicato nessuna associazione tra l'attività fisica ed il rischio di demenza (Mehlig et al., 2014; Sabia et al., 2017), mentre altri ricercatori hanno dimostrato l'associazione con un ridotto rischio di demenza (Heser et al., 2014; Sabia et al., 2017). I risultati contrastanti sono sicuramente correlati al tipo, frequenza ed intensità dell'attività fisica svolta, considerando comunque il fatto che gli anziani subiscono una perdita di forza e riduzione della funzione fisica con l'invecchiamento che potrebbe influenzare la loro capacità di partecipare alle attività fisiche, portando quindi quantità ed intensità inferiori rispetto agli adulti più giovani.

In generale, per quanto riguarda il volume di attività fisica, inteso come quantità totale di attività fisica svolta, si è visto come gli anziani che hanno partecipato a un'attività fisica intensa hanno sperimentato una riduzione del 22% del rischio di demenza di qualsiasi tipo, una riduzione del 28% del rischio di Alzheimer e una riduzione del 46% del rischio di demenza vascolare rispetto agli anziani che non hanno partecipato a attività fisica. Inoltre, l'associazione tra quantità moderate di attività fisica e rischio di demenza aveva un'associazione inversa con la demenza di qualsiasi tipo, Alzheimer e demenza vascolare.

Si ipotizza che l'esercizio fisico abbia un effetto neuroprotettivo attraverso diversi meccanismi. In primo luogo, ci sono prove che possa "ammortizzare" la graduale perdita di neuroni e sinapsi associata all'invecchiamento. L'invecchiamento cognitivo si manifesta nella maggior parte degli adulti a partire dai circa 50 anni, con cambiamenti sottili nella memoria e nelle funzioni esecutive, ma i tassi di declino differiscono: alcuni adulti rimangono cognitivamente ad alto funzionamento fino alla vecchiaia avanzata, mentre altri declinano più rapidamente con un aumento del rischio di demenza (Johnson et al., 2009).

È importante notare che le traiettorie cognitive non sempre corrispondono alla patologia, e alcuni adulti cognitivamente sani presentano patologie della demenza riscontrate post-mortem, dimostrando che il cervello, anche quando invecchiato e/o con patologie, può compensare (Bennett et al., 2006). L'esercizio fisico può rafforzare i meccanismi di compensazione. Ad esempio, studi sugli animali, come quelli che confrontano roditori in gabbie vuote con quelli dotati di una ruota da corsa, hanno costantemente rilevato che l'esercizio è associato a un aumento della neurogenesi, delle connessioni sinaptiche e della crescita capillare, e a un miglioramento della memoria e dell'apprendimento (Kobilo et al., 2011; Van Praag et al., 2000). Studi umani hanno dimostrato che livelli più alti di esercizio nella mezza età sono associati a una maggiore conservazione della materia grigia corticale in età avanzata (Rovio et al., 2010). Anche negli adulti portatori del gene APOE e4 (e quindi a maggior rischio di sviluppare demenza), ci sono livelli più bassi di beta-amiloide, una minore riduzione del volume dell'ippocampo e un minor declino delle funzioni cognitive negli adulti fisicamente attivi (Okonkwo et al., 2014). Altri meccanismi potenziali includono la promozione del rilascio del fattore neurotrofico derivato dal cervello, la riduzione dello stress ossidativo, del cortisolo e di altri processi infiammatori, e la modifica della segnalazione dell'insulina e del glucosio (Leckie et al., 2014; Vaughan et al., 2014).

L'attività fisica ha ulteriori meccanismi indiretti sulla salute del cervello, riducendo il rischio di malattie vascolari (migliorando diabete, ipertensione, ipercolesterolemia e obesità) oltre a ridurre la depressione, i disturbi del sonno e l'isolamento sociale. La questione se l'inattività sia un fattore di rischio indipendente, o agisca semplicemente attraverso il rischio vascolare complessivo, è stata recentemente indagata nella coorte Harvard Ageing Brain. L'attività fisica, misurata con un pedometro in 182 adulti più anziani cognitivamente sani per circa 6 anni, è stata confrontata con valutazioni cognitive seriali e imaging dell'amiloide e strutturale. Livelli più alti di attività fisica hanno attenuato l'associazione tra carico di beta-amiloide e declino cognitivo e neurodegenerazione, indipendentemente dagli effetti del rischio vascolare; questo suggerisce che l'attività fisica abbia un effetto protettivo separato, oltre alla riduzione indiretta del rischio di

malattie vascolari, nel ritardare le manifestazioni della malattia di Alzheimer (J. S. Rabin et al., 2019) (Tab.5).

Tabella 5: Meccanismi possibili degli effetti dell'attività fisica e degli interventi di esercizio sul declino cognitivo e la prevenzione della demenza.

Meccanismi Possibili
Miglioramento dei fattori cardiovascolari (es. diabete, ipertensione, iperlipidemia e obesità)
Aumento dell'espressione dei fattori neurotrofici (es. BDNF, IGF-1 e VEGF)
Aumento del turnover dell'amiloide- β
Aumento del flusso sanguigno cerebrale
Riduzione delle risposte infiammatorie (es. CRP, IL-6 e TNF- α)

Abbreviazioni: BDNF, fattore neurotrofico derivato dal cervello; CRP, proteina C-reattiva; IGF-1, fattore di crescita insulino-simile 1; IL-6, interleuchina-6; TNF- α , fattore di necrosi tumorale-alfa; VEGF, fattore di crescita endoteliale vascolare

2.3 Effetti Delle Diverse Tipologie Di Allenamento

L'attività fisica strutturata comprende almeno tre tipi fondamentali di esercizio con diverse esigenze fisiologiche: esercizio aerobico (AE), esercizio di resistenza (RE, noto anche come allenamento di forza) ed esercizio coordinativo. L'esercizio aerobico comporta un aumento significativo del consumo di ossigeno rispetto ai livelli di riposo, richiedendo un dispendio energetico per mantenere una frequenza cardiaca elevata e un'assunzione di ossigeno aumentata (Diamond & Ling, 2020; McArdle et al., 2013). Questa categoria include camminata veloce, jogging, nuoto e ciclismo.

L'esercizio di resistance training (o forza, RE) comporta attività fisiche che richiedono l'espressione della forza muscolare contro una resistenza esterna, come il sollevamento pesi (McArdle et al., 2010).

Gli esercizi coordinativi coinvolgono movimenti che richiedono meccanismi di controllo sensoriale e neuromuscolare per mantenere la stabilità del corpo durante ogni movimento, includendo attività come la ginnastica e lo yoga (Dunsky, 2019; Kwok et al., 2011).

L'esercizio aerobico è stato il più studiato e ha dimostrato significativi benefici per il cervello e la cognizione. Questi benefici sono comunemente attribuiti a miglioramenti a lungo termine nella forma cardiovascolare (Jonasson et al., 2017; Netz, 2019), oltre ai benefici cognitivi acuti dell'esercizio (Dustman et al., 1984; Mandolesi et al., 2018). Sebbene meno studiato, argomentazioni convincenti suggeriscono che il RE possa fornire benefici comparabili all'AE e che meccanismi distinti possano conferirli (Loprinzi et al., 2020).

Inoltre, l'attività fisica può essere classificata come Open Skill Exercise (OSE) o Closed Skill Exercise (CSE). L'OSE (ad esempio, il ping pong, il tennis e il badminton) viene praticato in ambienti dinamici, coinvolgendo il processo decisionale attivo, l'adattabilità continua ed ambienti in cui i partecipanti devono modificare le risposte a stimoli esterni che si verificano casualmente; il CSE (ad esempio, la corsa e il ciclismo), invece, viene praticato in ambienti relativamente costanti, auto-regolabili e più prevedibili, ragion per cui le abilità legate ad esso tendono ad essere auto-regolate poiché ci sono meno richieste cognitive e necessità di prendere decisioni. (Behrendt et al., 2021). Negli ultimi anni, la differenza negli effetti dell'OSE e del CSE sulla funzione cognitiva ha attirato l'attenzione della comunità scientifica. Una revisione sistematica (Gu et al., 2019a) e una metanalisi (H. Zhu et al., 2020) hanno indicato che l'OSE può portare a maggiori miglioramenti nella funzione cognitiva negli anziani sani rispetto al CSE. Di conseguenza, l'attività fisica e l'esercizio, in particolare l'OSE aerobico, possono essere efficaci nel prevenire il declino cognitivo e la demenza.

Recenti revisioni sistematiche e meta-analisi hanno investigato gli effetti differenziali dell'OSE e del CSE su varie funzioni cognitive (ad esempio, controllo inibitorio, memoria di lavoro, flessibilità cognitiva, pianificazione, presa di decisione, risoluzione dei problemi, velocità di elaborazione, percezione, attenzione e memoria) in un'ampia gamma di persone, dai bambini agli anziani (Gu et al., 2019b; Heilmann et al., 2022; H. Zhu et al., 2020). Una revisione sistematica di Gu et al. (Gu et al., 2019a) ha mostrato che l'OSE può portare a maggiori miglioramenti nella funzione cognitiva sia nei bambini che negli anziani. Questi risultati sono stati confermati da una meta-analisi di Zhu et al. (H. Zhu et al., 2020) che ha dimostrato che l'OSE era più vantaggioso nel migliorare le funzioni cognitive, in particolare le funzioni esecutive come il controllo inibitorio e la flessibilità cognitiva.

Alcuni studi hanno anche indagato gli effetti dell'OSE e del CSE sui fattori neurotrofici o sulle citochine. Hung et al. (Hung et al., 2018) hanno studiato l'effetto acuto dell'OSE e del CSE sui livelli di BDNF nel sangue di giovani uomini, rivelando che l'OSE può portare a un rilascio di BDNF più elevato rispetto al CSE. Behrendt et al. hanno esaminato gli effetti acuti e cronici dell'OSE (rispetto al CSE) sui livelli sierici e plasmatici di BDNF, nonché sui livelli sierici di IGF-1 e IL-6 in anziani sani, riportando che entrambi i tipi di esercizio sono sufficienti per aumentare acutamente i livelli plasmatici di BDNF e sierici di BDNF, IGF-1 e IL-6 negli anziani sani. Inoltre, questi risultati hanno suggerito che l'OSE è più efficace nel migliorare i livelli basali di BDNF sierico dopo 12 settimane di allenamento. In sintesi, l'OSE può essere comportamentalmente e biochimicamente più efficace del CSE nel prevenire il declino cognitivo e la demenza. Tuttavia, riguardo alla differenza nell'impatto dell'OSE e del CSE sulla funzione cognitiva, ci sono solo pochi studi sugli anziani sani e nessuno sugli anziani con compromissione cognitiva (Behrendt et al., 2021).

2.3.1 Aerobic training

Diversi studi hanno investigato gli effetti benefici dell'esercizio aerobico negli anziani con demenze per comprendere meglio gli effetti dell'esercizio e come questi cambino a seconda del tipo di esercizio eseguito. Sebbene alcuni precedenti studi meta-analitici sull'esercizio aerobico abbiano riscontrato effetti favorevoli sulle prestazioni cognitive complessive e sulla memoria negli anziani, gli effetti benefici sugli anziani con demenza variavano ampiamente a seconda del tipo, della frequenza e della durata dell'esercizio aerobico eseguito (Ströhle et al., 2015; Zheng et al., 2016)

L'esercizio aerobico ha guadagnato crescente attenzione nella gestione della demenza grazie ai suoi effetti benefici sia sulle funzioni cognitive che sul benessere generale. Numerosi studi hanno dimostrato che l'esercizio aerobico può giocare un ruolo cruciale nel rallentare il declino cognitivo e migliorare la qualità della vita dei pazienti con demenza (Baker et al., 2010a; Demurtas et al., 2020; Kemoun et al., 2010)

La ricerca che esplora la relazione tra cognizione e AE ha rivelato che l'AE regolare, anche a bassa intensità (ad esempio, camminare), porta a un aumento dello spessore corticale e del volume cerebrale in aree critiche del cervello come le corteccie prefrontale e temporale, l'ippocampo e varie regioni della materia grigia e bianca negli individui anziani sani (S. J. Colcombe et al., 2006; Erickson et al., 2011; Jonasson et al., 2017). Quando esaminati in studi interventistici, i

cambiamenti nella struttura o nel volume cerebrale sembrano correlare con aumenti della forma cardiovascolare (Erickson et al., 2011). Inoltre, tali aumenti del volume cerebrale sono anche predittivi di migliori prestazioni cognitive, inclusi domini cognitivi come la funzione esecutiva (EF) e la memoria spaziale (Erickson et al., 2011; Jonasson et al., 2017). Si ritiene che l'angiogenesi cerebrale e il miglioramento della vascolarizzazione siano alla base di alcuni dei benefici dell'AE sulla cognizione. In particolare, si ipotizza che la crescita di nuovi capillari dai vasi preesistenti promuova la crescita delle cellule neuronali e la sinaptogenesi (Churchill et al., 2002). Negli studi sui roditori, la corsa prolungata induce una neurogenesi ippocampale elevata e una ristrutturazione delle reti neuronali e vascolari, con conseguenti miglioramenti delle funzioni mnemoniche (Vivar et al., 2023).

L'aumento indotto dall'esercizio dei fattori di crescita neurotrofici derivati dal cervello (BDNF) è un altro meccanismo proposto che media i benefici cognitivi dell'AE (Loprinzi et al., 2020).

Nello studio di Cancela et al. (Cancela et al., 2016), in cui 114 partecipanti hanno svolto, tutti i giorni, 15 minuti di esercizio aerobico per 15 mesi, hanno affrontato l'impatto dell'esercizio fisico aerobico su vari domini cognitivi, emotivi e funzionali in individui istituzionalizzati con demenza. I risultati, sia nell'analisi intention-to-treat che in quella complete-case, indicano che gli individui con demenza che non hanno svolto esercizio sono peggiorati in quasi tutte le variabili valutate rispetto a quelli che hanno fatto esercizio. L'eccezione principale è stata la depressione che, nell'analisi intention-to-treat, è stata l'unica variabile che è migliorata nel gruppo di controllo (CG) e peggiorata nel gruppo di esercizio (EG) una volta terminata l'intervento. I risultati dell'analisi complete-case indicano anche che, sebbene fosse presente un miglioramento in entrambi i gruppi, la depressione ha mostrato un maggiore miglioramento nel CG. Questo è stato un risultato inaspettato poiché l'attività fisica è stata riportata come efficace nel ridurre la depressione negli anziani sani, ma questa osservazione potrebbe non applicarsi ai soggetti anziani con demenza (Vahia, 2013). Il fatto che l'intervento di esercizio fosse meno efficace rispetto alle attività distraenti svolte dai partecipanti nel CG potrebbe essere legato al modo in cui l'intervento è stato condotto. I partecipanti pedalavano da soli o in coppia, quindi mancavano i benefici combinati dell'esercizio e dell'interazione sociale precedentemente riportati (Maki et al., 2012). Gli effetti dell'esercizio fisico aerobico sulla funzione cognitiva negli anziani sono ancora poco chiari (Öhman et al., 2014; Snowden et al., 2011). Le prove dei benefici dell'esercizio fisico nel lieve deterioramento cognitivo e in altri individui a rischio di declino cognitivo sono ambigue e in gran parte sconosciute, e sono necessari ulteriori studi per determinare se l'esercizio migliori la cognizione (N. Gates et al., 2013).

La stabilizzazione temporanea della funzione cognitiva osservata nel gruppo di esercizio potrebbe essere attribuita al miglioramento dei fattori di salute cerebrovascolare, poiché studi indicano che l'attività fisica può stimolare l'angiogenesi, la perfusione cerebrale e l'integrità neurovascolare (Swain et al., 2003). È stato riportato che la capacità di esercizio nei soggetti con lieve compromissione cognitiva è associata a cambiamenti strutturali del cervello (ad es. leucoaraiosi, atrofia del lobo temporale mediale, declino del volume cerebrale totale) e un livello di fitness più elevato attraverso un aumento dell'attività fisica potrebbe avere un effetto positivo sui substrati neuropatologici, portando a una diminuzione dell'atrofia del cervello e del lobo temporale mediale (Makizako et al., 2011). Questo si allinea con i risultati dello studio preso in considerazione: il miglioramento significativo della funzione della memoria negli individui nel gruppo di esercizio e peggioramento significativo in quelli del gruppo di controllo. Il potenziale effetto benefico dell'esercizio aerobico sulla funzione della memoria in questa popolazione è stato associato a un aumento del volume dell'ippocampo (una struttura sensibile al cambiamento indotto dall'esercizio attraverso la neurogenesi e la proliferazione cellulare) e ai livelli di BDNF (coinvolto nella crescita e nella sopravvivenza cellulare e nella promozione della memoria) (Erickson et al., 2011).

Altresì importante discute alcuni risultati aggiuntivi rilevanti. Primo, l'esercizio fisico aerobico sembra ridurre la frequenza dei disturbi neuropsichiatrici. Questo risultato è stato alquanto inaspettato poiché ci sono pochissimi studi che suggeriscono che l'esercizio possa avere un impatto su questi importanti sintomi dirompenti (Christofolletti et al., 2011). Secondo, la mobilità funzionale è migliorata significativamente solo nel gruppo di esercizio. Questo miglioramento potrebbe essere legato alla performance dell'attività fisica (Rolland et al., 2007), ma i rapporti precedenti sono stati ambigui a questo riguardo (Varela et al., 2012). Il test Timed Up and Go sembra essere associato alla funzione esecutiva e alla leucoaraiosi periventricolare nei soggetti anziani con lieve compromissione cognitiva (Onen et al., 2008). Pertanto, la mancanza di un miglioramento significativo nella mobilità funzionale nei controlli potrebbe non essere solo dovuta al tipo di attività sedentaria proposte per questo gruppo, ma anche al declino cognitivo osservato tra gli individui inclusi. Terzo, sebbene l'indipendenza funzionale sia peggiorata nel gruppo di controllo e migliorata nel gruppo di esercizio, non sono stati osservati cambiamenti significativi in questa variabile. Rapporti precedenti hanno suggerito che i programmi di esercizio sembrano avere un impatto significativo sulla capacità di svolgere attività della vita quotidiana nei residenti di case di cura con demenza (Forbes et al., 2013; Venturelli et al., 2011). I risultati, sebbene non significativi, sembrano essere legati a una possibile stabilizzazione funzionale, che è un problema importante in questa popolazione fragile e dipendente (Cancela et al., 2016).

2.3.2 Resistance training

L'allenamento di resistenza è una forma di esercizio fisico che richiede alla muscolatura del corpo di muoversi contro una forza opposta, di solito utilizzando qualche tipo di attrezzatura per l'allenamento. Può essere svolto facilmente, ha pochi effetti collaterali ed è un intervento economico. Alcuni studi hanno collegato l'allenamento di resistenza con un miglioramento della cognizione nei pazienti con MCI. Uno studio trasversale recente suggerisce che una minore forza muscolare può essere associata all'incidenza di MCI e che l'allenamento di resistenza per migliorare la forza muscolare può ridurre l'incidenza di MCI (Vancampfort et al., 2019). Revisioni precedenti hanno anche dimostrato che l'allenamento di resistenza è benefico per la cognizione negli anziani (Z. Li et al., 2018). Tuttavia, l'effetto dell'allenamento di resistenza sulla cognizione nei pazienti con MCI non è chiaro. Alcuni studi hanno suggerito che l'allenamento di resistenza può migliorare la funzione cognitiva generale (Fiatarone Singh et al., 2014; Lü et al., 2015; Yoon et al., 2017) e la memoria di lavoro (Hong et al., 2018) nei pazienti con MCI. Un numero esiguo di studi ha presentato opinioni opposte, rilevando che i pazienti con MCI non hanno ottenuto migliori prestazioni nella funzione cognitiva generale (Tsai et al., 2019; Hong et al., 2018), nella funzione esecutiva (Hong et al., 2018) o nella memoria di lavoro (Tsai et al., 2019; Yoon et al., 2018) dopo l'intervento. Pertanto, non vi è consenso sui benefici dell'allenamento di resistenza sulla funzione cognitiva nei pazienti con MCI.

Inoltre, l'esercizio fisico, in particolare l'allenamento di resistenza, può influire sul carico delle placche amiloidi, che sono associate al declino cognitivo (Khodadadi et al., 2018; Nigam et al., 2017). Uno studio ha scoperto che l'allenamento di resistenza può diminuire direttamente l'insulina circolante (Garnæs et al., 2018), il cui aumento può influire sulla distribuzione di amiloide 40 e 42 nelle regioni del cervello, provocando l'accumulo di placche amiloidi (Swaminathan et al., 2018). Holten et al. notano che l'allenamento di resistenza aumenta il trasportatore di glucosio di tipo 4, il recettore dell'insulina, PKB- α/β e il contenuto proteico della glicogeno-sintasi, riducendo indirettamente il contenuto di insulina aumentando il metabolismo del glucosio e la sensibilità all'insulina e riducendo la resistenza all'insulina (Holten et al., 2004). Zhang et al. (L. Zhang et al., 2020) hanno osservato che l'allenamento di resistenza ha un effetto positivo moderato sulla flessibilità cognitiva, sulla fluidità verbale e sull'inibizione della risposta, aspetti della funzione esecutiva. La funzione esecutiva è un dominio principale della funzione cognitiva generale, e i pazienti con MCI presentano lievi deficit cognitivi, specialmente nell'aspetto della funzione esecutiva (Jinbu et al., 1990). La funzione esecutiva è anche un importante predittore del declino

funzionale (Marshall et al., 2011) ed è descritta come la capacità di controllare le attività comportamentali e adattarsi ai cambiamenti delle esigenze ambientali.

Pertanto, vi è motivo di credere che l'esercizio di resistenza sia un modo efficace per migliorare la funzione esecutiva. Interessantemente, i risultati sono contrari alle precedenti meta-analisi sull'esercizio aerobico (Zheng et al., 2016) e sull'esercizio fisico (D. Song et al., 2018) nelle persone con MCI, ma sono coerenti con i risultati di una revisione sistematica sull'allenamento di resistenza (Landrigan et al., 2020).

Ciò potrebbe indicare che la forma di esercizio ha effetti diversi sulla funzione esecutiva e che l'allenamento di resistenza potrebbe essere un modo più efficace per migliorare la funzione esecutiva nei pazienti con MCI. L'allenamento di resistenza con l'ausilio di un oggetto esterno o una forma di esercizio in costante cambiamento consente ai pazienti di sfruttare appieno la loro flessibilità motoria e percettiva, il che potrebbe essere una delle ragioni del cambiamento nella funzione esecutiva. Inoltre, l'attività emodinamica potrebbe spiegare questo risultato. Studi hanno registrato un miglioramento nei punteggi della funzione esecutiva dopo un programma di resistenza di sei mesi insieme a un'aumentata attività emodinamica nelle regioni del cervello associate all'inibizione della risposta, suggerendo plasticità funzionale (Liu-Ambrose et al., 2012a).

Molteplici fattori supportano il potenziale del RE nel mitigare la progressione del declino cognitivo e il rischio di demenza. Un motivo convincente risiede nella sua capacità di aumentare la massa muscolare, e la ricerca ha collegato la bassa massa muscolare scheletrica o la funzione muscolare compromessa a deficit cognitivi (Oudbier et al., 2022; Storoschuk et al., 2023; Sui et al., 2021; Tessier et al., 2022; Xue et al., 2023). Anche i pochi studi interventistici randomizzati che hanno indagato l'impatto del RE sulla funzione cognitiva sono persuasivi. Nel Brain Power study (Liu-Ambrose & Donaldson, 2009), una delle indagini più complete fino ad oggi che ha stabilito i meriti del RE a lungo termine sulla funzione cognitiva, i ricercatori hanno indagato gli effetti di un programma di RE progressivo e ad alta intensità supervisionato di 52 settimane su 155 donne anziane sane di età compresa tra 65 e 75 anni. I partecipanti sono stati randomizzati in uno dei tre gruppi: gruppo di RE una volta a settimana (RT1), gruppo di RE due volte a settimana (RT2) o un gruppo di controllo attivo che eseguiva allenamento di equilibrio e tono (BAT) due volte a settimana. Il programma di RE consisteva in dieci esercizi utilizzando pesi liberi e un sistema di resistenza pneumatica ad aria. In ogni sessione, i partecipanti dei gruppi di RE dovevano eseguire due serie di 6-8 ripetizioni per ogni esercizio. Lo stimolo di allenamento veniva aumentato se i partecipanti completavano gli esercizi con la forma corretta e con facilità. Alla fine dello

studio, rispetto al gruppo di controllo attivo BAT, entrambi i gruppi di RE hanno registrato miglioramenti significativi nelle prestazioni del test di Stroop, una misura dell'attenzione selettiva e della flessibilità cognitiva. Ulteriori analisi hanno dimostrato che gli effetti sono persistiti fino a un anno dopo la cessazione del RE (Best et al., 2015). Interessantemente, il gruppo RT2, ma non il RT1, ha anche dimostrato miglioramenti nella memoria (valutata tramite il Rey Auditory Verbal Learning Test) e nella potenza muscolare di picco (Best et al., 2015), compatibili con un effetto dose-risposta del RE sulla memoria associato a miglioramenti nella funzione muscolare.

Successivamente al Brain Power study, lo stesso gruppo di ricerca ha esaminato i cambiamenti nella funzione cognitiva con un intervento di RE in una coorte di donne che vivono nella comunità di età compresa tra 70 e 80 anni (Liu-Ambrose et al., 2012). I partecipanti allo studio hanno riferito lamentele di memoria soggettive e sono stati valutati come aventi un probabile MCI, come indicato da un punteggio del Montreal Cognitive Assessment (MoCA) inferiore a 26 su 30. Questo trial, noto come "Exercise for Cognition and Everyday Living" (EXCEL), ha utilizzato lo stesso protocollo di intervento del Brain Power e si è svolto per sei mesi. Alla conclusione dello studio, entrambi i gruppi di RE hanno mostrato miglioramenti significativi nei compiti di Stroop e di memoria associativa rispetto al gruppo di controllo BAT. Tra lo studio Brain Power e lo studio EXCEL, è stata trovata una differenza notevole nel tempo dei miglioramenti nelle prestazioni del compito di Stroop. Specificamente, lo studio Brain Power ha dimostrato miglioramenti esclusivamente a 12 mesi, senza un miglioramento discernibile a sei mesi. Al contrario, i partecipanti che si impegnavano nel RE due volte a settimana nello studio EXCEL hanno mostrato miglioramenti nelle prestazioni del compito di Stroop già a sei mesi dall'inizio dell'intervento. Di conseguenza, gli autori hanno suggerito che i benefici del RE in termini di attenzione selettiva e risoluzione dei conflitti potrebbero essere più pronunciati tra le persone a maggior rischio di demenza, come quelle di età più avanzata o con punteggi MMSE più bassi (Liu-Ambrose et al., 2012).

Allineandosi con i risultati del trial EXCEL, lo studio SMART ha rivelato miglioramenti significativi nella cognizione globale e nella funzione esecutiva (EF) con il RE ad alta intensità (Fiatarone Singh et al., 2014). Qui, 100 uomini e donne di età compresa tra 55 e 87 anni con lamentele di memoria soggettive e MCI sono stati assegnati casualmente al RE, all'allenamento cognitivo o a entrambi in un disegno di trial 2×2 con allenamento simulato in coloro che non erano assegnati a RE attivo o allenamento cognitivo. Per sei mesi, i partecipanti nei gruppi di RE si sono impegnati in RE due volte a settimana, eseguendo tre serie di 8 ripetizioni per 5-6 diversi esercizi

durante ogni sessione. Notabilmente, è stato osservato un miglioramento significativo nei punteggi ADAS-Cog, una misura della cognizione globale, esclusivamente tra i partecipanti nei gruppi di RE rispetto ai gruppi non-RE. Al basale, i punteggi medi ADAS-Cog per i partecipanti nei gruppi di intervento variavano da 8.02 a 8.79 (IC 95%: 7.02, 9.56). Come riferimento, gli autori hanno categorizzato un punteggio ADAS-Cog di ≤ 5 come normale basato sul punteggio medio riportato in individui non cognitivamente compromessi di età compresa tra 55 e 89 anni. Dopo l'intervento di sei mesi e un follow-up di 18 mesi, solo i gruppi di RE hanno mostrato un punteggio medio ADAS-Cog entro il range normale, cioè 4.97 (IC 95%: 3.55, 6.38). La proporzione di partecipanti che hanno raggiunto un punteggio ADAS-Cog normale dopo sei mesi di RE è aumentata dal 24% al 48% a 18 mesi, rispetto a un aumento dal 20% al 27% con esercizi simulati. Questi risultati, che sembrano unici per il RE, suggeriscono che questa forma di esercizio potrebbe migliorare la funzione cognitiva e invertire lo stato di MCI (Fiatarone Singh et al., 2014).

Sebbene i benefici cognitivi del RE sembrino convincenti, il significato clinico di questi risultati è dibattuto. Diamond e Ling (Diamond & Ling, 2020), ad esempio, hanno concluso nella loro revisione sistematica che il RE è stato l'approccio meno efficace nel migliorare la funzione esecutiva rispetto ad altri tipi di esercizio. Nella loro valutazione di nove studi sul RE, nessuno ha dimostrato in modo conclusivo benefici per la funzione esecutiva, e solo due hanno presentato prove suggestive di benefici per la funzione esecutiva. In questo contesto, hanno definito prove chiare come un miglioramento significativo nella funzione esecutiva e una migliore performance post-test della funzione esecutiva rispetto al gruppo di controllo in almeno il 67% delle misure, mentre le prove suggestive sono state definite come un miglioramento o una performance post-test della funzione esecutiva migliore rispetto al gruppo di controllo in almeno il 50% delle misure.

È ragionevole ipotizzare che il RE potrebbe migliorare la funzione cognitiva attraverso meccanismi distinti rispetto all'AE, particolarmente favorendo adattamenti neuroplastici favorevoli (C. Cooper et al., 2018a; Leung et al., 2015; Loprinzi et al., 2020). Tomporowski e Pesce (Tomporowski & Pesce, 2019) hanno proposto che, mentre l'esercizio in generale induce adattamenti fisiologici nel corpo e nel cervello, le attività fisiche che richiedono l'allocazione di risorse mentali, come quelle coinvolte nell'acquisizione di abilità, producono i maggiori benefici cognitivi. Si è recentemente argomentato che la richiesta cognitiva, come quella associata all'educazione formale, all'interazione sociale e allo sviluppo di abilità, è un motore primario della funzione cognitiva a lungo termine (Turknett & Wood, 2022). Pertanto, alcune forme di RE che coinvolgono un ritmo esterno controllato o movimenti precisi potrebbero generare richieste cognitive simili all'apprendimento di una nuova abilità o di nuovi schemi di movimento che l'AE

unimodale potrebbe non generare (Leung et al., 2015) Inoltre, è stato dimostrato che i muscoli secernono fattori neurotrofici e miokine, come il fattore di crescita insulinico-1 e il BDNF, che possono promuovere plasticità strutturale e funzionale nelle regioni cerebrali come l'ippocampo e il cortex prefrontale (Broadhouse et al., 2020; C. Cooper et al., 2018b; Coutinho et al., 2022; Loprinzi et al., 2019). Sebbene il rilascio di miokine non sia specifico per il RE, forniscono un altro possibile meccanismo attraverso il quale il RE potrebbe sostenere la struttura e la funzione cerebrali a lungo termine, forse aumentando altri adattamenti correlati alle abilità e ai muscoli che beneficiano della funzione cognitiva.

Avendo osservato precedentemente il cambiamento strutturale che si instaura a livello cerebrale, due studi, il Brain Power study e lo SMART study, hanno utilizzato il neuroimaging per valutare l'impatto del RE sul cervello. Il Brain Power study (Liu-Ambrose & Donaldson, 2009) ha utilizzato la risonanza magnetica strutturale (MRI) per misurare il volume cerebrale totale degli individui iscritti allo studio. Dopo 52 settimane di RE, entrambi i gruppi di intervento - sia quelli che partecipavano al RE una volta a settimana che quelli che lo facevano due volte a settimana - hanno mostrato una diminuzione inaspettata del volume cerebrale rispetto al gruppo di controllo, che non ha mostrato cambiamenti. Interessantemente, questa riduzione del volume cerebrale coincideva con miglioramenti nella funzione cognitiva, per cui gli autori hanno ipotizzato che i volumi cerebrali inferiori potrebbero essere attribuiti a una diminuzione del carico patologico delle placche. Successive analisi di neuroimaging sono state condotte per esaminare i cambiamenti in diverse regioni del cervello, inclusi i volumi dell'ippocampo, della materia grigia (GM) e della materia bianca (WM), nonché la presenza di lesioni della materia bianca (WMLs) (Best et al., 2015; Bolandzadeh et al., 2015). In una delle analisi, Best et al. (Best et al., 2015) hanno ottenuto scansioni MRI basali di 88 dei 155 partecipanti originali e hanno poi condotto follow-up MRI con loro un anno dopo l'intervento. Al follow-up, solo coloro che partecipavano al RE due volte a settimana hanno mostrato un volume della WM corticale preservato, il che supporta ulteriormente l'ipotesi del dose-response del RE. Tuttavia, a parte la WM corticale, il RE non ha avuto un impatto significativo sul volume della GM corticale o dell'ippocampo in tutti i gruppi. In un altro studio, Bolandzadeh et al. (Bolandzadeh et al., 2015) hanno esaminato l'influenza del RE sulla progressione delle WMLs, concentrandosi specificamente sui partecipanti al Brain Power con WMLs preesistenti al basale. Allo stesso modo, la loro analisi ha rivelato che partecipare al RE due volte a settimana, ma non una volta a settimana, per 12 mesi ha ridotto la progressione delle WMLs.

Lo studio SMART ha condotto indagini simili, esaminando l'impatto del RE sull'ippocampo, sulla corteccia del cingolo posteriore (PC) e sulle WMLs in individui con MCI (Broadhouse et al., 2020; Suo et al., 2016). Suo et al. (Suo et al., 2016) hanno valutato i cambiamenti nel volume totale dell'ippocampo, nello spessore della corteccia PC e nelle WMLs al basale e alla fine dell'intervento di sei mesi, mentre Broadhouse et al. (Broadhouse et al., 2020) hanno valutato i cambiamenti dell'ippocampo 12 mesi dopo la fine dell'intervento, cioè al punto di 18 mesi. I loro risultati hanno mostrato che le sessioni bi-settimanali di RE per sei mesi non solo hanno preservato ma anche aumentato lo spessore corticale del PC mentre invertivano contemporaneamente la progressione delle WMLs (3,4% di regressione rispetto al 3,0% di progressione nei gruppi non-RE) (Suo et al., 2016). Inoltre, sebbene non siano stati osservati effetti significativi sul volume complessivo dell'ippocampo al punto di sei mesi, il gruppo RE ha mostrato un tasso di atrofia più lento nell'ippocampo sinistro, specificamente nel subiculum, CA1 e nel giro dentato, a 18 mesi rispetto al gruppo di controllo (Broadhouse et al., 2020).

Basandosi sui risultati di Suo et al. (Suo et al., 2016) e Broadhouse et al. (Broadhouse et al., 2020), quest'ultimo ha identificato diverse osservazioni significative nel loro studio: (i) A sei mesi, è stato osservato un aumento dello spessore corticale del PC nei partecipanti allo studio assegnati ai gruppi di RE. Tuttavia, questo effetto, particolarmente prominente nel PC sinistro, è stato transitorio e si è ridotto a 18 mesi (12 mesi dopo l'intervento). A questo punto, tuttavia, è stata osservata una maggiore connettività della rete dell'ippocampo; (ii) I membri del gruppo RE che hanno mostrato i maggiori aumenti nello spessore corticale del PC post-intervento hanno avuto una minore atrofia del subiculum e del giro dentato a 18 mesi, sebbene la correlazione fosse debole; (iii) La neuroimaging funzionale ha rivelato una connettività rafforzata tra il PC e l'ippocampo, suggerendo che la preservazione di questi sottocampi ippocampali potrebbe derivare da una connettività funzionale ippocampale-PC potenziata - un cambiamento precedentemente identificato come unico per il RE (Suo et al., 2016). A questo punto, la domanda cruciale è se questi cambiamenti nella struttura cerebrale siano in linea con la funzione cognitiva e se i cambiamenti strutturali indotti dal RE possano mitigare il rischio di demenza da AD (Arnold et al., 2010).

Nella prima parte del Brain Power study, Liu-Ambrose et al. (Liu-Ambrose & Donaldson, 2009) hanno riportato significativi miglioramenti nelle prestazioni del test di Stroop e della memoria tra i partecipanti che si sono impegnati nel RE per 52 settimane. Inoltre, hanno osservato cambiamenti funzionali nelle regioni corticali legate all'attenzione selettiva e alla risoluzione dei conflitti, che

sono componenti essenziali della funzione esecutiva (Liu-Ambrose et al., 2012). Tuttavia, successive analisi correlazionali (Best et al., 2015; Bolandzadeh et al., 2015) non hanno trovato alcuna correlazione significativa tra i cambiamenti concomitanti nella funzione esecutiva e nella memoria con il volume della WM corticale o la progressione delle WMLs. Questi risultati suggeriscono che i cambiamenti nella struttura e nella funzione cerebrale in risposta al RE erano almeno in parte scollegati.

Lo studio SMART, d'altra parte, ha rivelato un'associazione significativa tra i cambiamenti nella funzione cognitiva e la struttura dell'ippocampo. In particolare, Broadhouse et al. (Broadhouse et al., 2020) hanno identificato il tasso di atrofia nel subiculum e nel CA1 come predittori significativi per l'ADAS-cog e la funzione esecutiva, rispettivamente. Di nota, il tasso di atrofia del subiculum è emerso come un predittore più robusto per l'ADAS-cog rispetto all'età e all'istruzione. Importante, anche considerando gli effetti potenziali di altri fattori come l'attività fisica post-training, i livelli di fitness individuali (ad esempio, il picco di assunzione di ossigeno, la forza complessiva e l'attività fisica generale) e la riduzione dell'atrofia cerebrale in certe regioni (vale a dire CA1, subiculum e giro dentato), è risultata comunque significativamente maggiore nel gruppo di RE rispetto al gruppo di controllo. Questo suggerisce che il mantenimento della struttura cerebrale associato al RE non è probabilmente dovuto ad altre attività fisiche svolte al di fuori del programma di RE o a miglioramenti generali del fitness. Sulla base dei loro risultati, Broadhouse et al. (Broadhouse et al., 2020) hanno proposto che il RE abbia un impatto diretto e prolungato nel preservare i sottocampi ippocampali più vulnerabili alla degenerazione negli individui anziani a rischio di demenza, che potrebbe alla fine preservare o migliorare la funzione cognitiva.

I risultati collettivi degli studi condotti finora permettono di formulare diverse ipotesi. In primo luogo, che il RE segua un effetto dose-risposta, in cui i benefici significativi sul cervello si manifestano dopo un regime di RE costante di almeno sei mesi e che preveda un minimo di due sessioni settimanali. Notevolmente, tali benefici possono durare per mesi o addirittura anni dopo la cessazione del RE (Best et al., 2015; Bolandzadeh et al., 2015; Broadhouse et al., 2020). In secondo luogo, che i risultati del RE potrebbero essere influenzati da modificatori come il sesso, il livello di istruzione e altre differenze interindividuali come i rischi genetici e lo stato di salute basale (Ludyga et al., 2020). Ad esempio, lo studio Brain Power, che coinvolgeva esclusivamente donne sane, ha osservato benefici cognitivi solo dopo 12 mesi di allenamento. Questo risultato contrasta con quelli di Cassilhas et al. (Cassilhas et al., 2007), che hanno riportato miglioramenti cognitivi negli uomini dopo sei mesi di RE, suggerendo una potenziale influenza del sesso

sull'impatto del RE. In terzo luogo, possiamo ipotizzare sulla base dei risultati disponibili che il RE possa preservare o migliorare selettivamente la funzione cognitiva invertendo patologie specifiche o aumentando la resilienza nelle aree associate all'AD (Ciria et al., 2023). La funzione cognitiva basale potrebbe anche modificare gli effetti, poiché diversi trial hanno mostrato costantemente che i cambiamenti strutturali associati al RE, come una minore atrofia e una regressione delle WMLs nelle strutture cerebrali associate all'AD, appaiono più prevalenti nei partecipanti con compromissioni cognitive stabilite (Broadhouse et al., 2020; Liu-Ambrose et al., 2012; Suo et al., 2016).

2.3.3 Combined training

Le ipotesi un una maggiore efficacia dell'allenamento combinato di forza e resistenza sono sempre più evidenti. Gli effetti benefici di un programma combinato di allenamento aerobico e di forza sulla funzione cognitiva possono derivare dalla complementarità tra i meccanismi neurobiologici e fisiologici sottostanti i singoli programmi di esercizio. Sia l'allenamento aerobico che quello di forza possono influenzare positivamente i livelli di fattore di crescita insulino-simile 1 e dei fattori neurotrofici derivati dal cervello (T. Huang et al., 2014; Liu-Ambrose & Donaldson, 2009). Queste proteine mediano la crescita, la proliferazione, la sopravvivenza e la differenziazione delle cellule neuronali. Tuttavia, l'allenamento di forza può specificamente ridurre i livelli di omocisteina neurotossica, la quale è correlata a un miglioramento delle capacità cognitive (Liu-Ambrose & Donaldson, 2009; Schafer et al., 2005). Inoltre, l'allenamento di forza migliora elementi critici della funzione fisica, come la mobilità e l'equilibrio (Krist et al., 2013; LaRoche et al., 2011). L'effetto dell'allenamento di forza potrebbe a sua volta consentire ai pazienti di eseguire la componente aerobica dell'esercizio a un'intensità maggiore. L'allenamento aerobico a un livello di intensità moderato-alto può migliorare il flusso sanguigno cerebrale (Nation et al., 2011), un fattore noto per mediare gli effetti sulla funzione cognitiva (Wiesmann et al., 2013).

Complessivamente, esiste un potenziale ragionevolmente forte che una combinazione di allenamento aerobico e di forza possa migliorare la funzione cognitiva e fisica nei pazienti con demenza (Bossers et al., 2014). Varie teorie stanno emergendo per esaminare se interventi combinati di esercizio fisico e cognitivo portino a effetti sinergici più benefici rispetto a ciascun approccio preso singolarmente. Secondo il framework della facilitazione della plasticità guidata (Fissler et al., 2013), questi due trattamenti sono complementari. L'esercizio fisico facilita la neuroplasticità aumentando la proliferazione cellulare nell'ippocampo (Ratey & Loehr, 2011) e la produzione del fattore neurotrofico derivato dal cervello (Knaepen et al., 2010), che è un fattore

cruciale per la neurogenesi e la sinaptogenesi. A sua volta, gli interventi cognitivi guidano questo potenziale plastico facilitando migliorando la sopravvivenza delle nuove cellule indotte dall'esercizio (Fabel et al., 2009) e regolando la plasticità sinaptica (Trachtenberg et al., 2002). Diverse meta-analisi (Bruderer-Hofstetter et al., 2018; Gheysen et al., 2018; Guo et al., 2020) sono state condotte per valutare gli effetti degli interventi combinati di esercizio fisico e cognitivo tra la popolazione anziana con cognizione normale e lieve compromissione cognitiva. Gheysen et al. (Gheysen et al., 2018) hanno aggregato i dati di 41 studi sperimentali, inclusi trial randomizzati controllati, trial controllati non randomizzati e studi pre- e post-intervento, e hanno scoperto che gli interventi combinati erano più efficaci per migliorare la funzione cognitiva rispetto al solo esercizio fisico e al gruppo di controllo, ma comparabili con gli interventi cognitivi da soli. Un'analisi di sottogruppo ha indicato che il beneficio cognitivo aggiuntivo dell'approccio combinato era valido solo se le due componenti di cura venivano somministrate simultaneamente, ma non sequenzialmente.

2.3.4 Effetti degli interventi combinati sulla funzione cognitiva rispetto agli interventi singoli di esercizio o cognitivi

I risultati per gli interventi combinati rispetto agli interventi singoli di esercizio o cognitivi aggiornano la comprensione attuale degli effetti degli interventi combinati. Le revisioni precedenti hanno principalmente analizzato adulti sani (X. Zhu et al., 2016) o una popolazione mista con cognizione normale e lieve compromissione cognitiva (Bruderer-Hofstetter et al., 2018; Gheysen et al., 2018; Guo et al., 2020) e hanno confrontato gli effetti degli interventi combinati rispetto agli approcci singoli e ai gruppi di controllo. Una revisione (Karssemeijer et al., 2017) ha incluso persone con lieve compromissione cognitiva e demenza; tuttavia, questa revisione ha confrontato solo gli interventi combinati con i gruppi di controllo, ma non con gli approcci singoli. Concentrandosi sulla popolazione con cognizione compromessa, i risultati della revisione attuale aggiungono prove sugli effetti terapeutici degli interventi combinati tra le popolazioni precliniche e cliniche di demenza. Quando confrontati con gli approcci singoli di esercizio o interventi cognitivi, il fenomeno del “più è meglio” (X. Zhu et al., 2016) per la popolazione con declino cognitivo è stato parzialmente supportato. Gli interventi combinati hanno mostrato maggiori benefici rispetto al solo esercizio fisico sulla funzione esecutiva (inibizione della risposta, memoria di lavoro) e sulla memoria (richiamo ritardato), ma non erano migliori rispetto agli interventi

cognitivi singoli in tutti i domini cognitivi. I risultati riecheggiano i risultati di due revisioni precedenti: cioè, gli interventi combinati offrono più benefici cognitivi rispetto al solo esercizio fisico, ma non rispetto agli interventi cognitivi singoli tra gli adulti sani (X. Zhu et al., 2016) o la popolazione mista con cognizione normale e lieve compromissione cognitiva (Gheysen et al., 2018). Tuttavia, i benefici superiori degli interventi combinati rispetto ai due approcci singoli sulla funzione cognitiva sono stati rilevati nelle persone con cognizione normale e lieve compromissione cognitiva nella revisione di Bruderer-Hofstetter et al. (Bruderer-Hofstetter et al., 2018), ma non sono stati rilevati nella revisione della funzione esecutiva nella stessa popolazione da Guo et al. (Guo et al., 2020). Inoltre, Guo et al. (Guo et al., 2020) hanno identificato benefici maggiori dagli interventi combinati rispetto al solo esercizio fisico in termini di sottocomponenti della funzione esecutiva del cambiamento cognitivo, ma non dell'inibizione della risposta. I risultati diversi in queste revisioni (Bruderer-Hofstetter et al., 2018; Gheysen et al., 2018; Guo et al., 2020; X. Zhu et al., 2016) possono derivare dal targeting di diverse funzioni cognitive in diverse popolazioni, nonché dalle differenze nella classificazione e nella varietà dei test e delle categorie cognitive. Ad esempio, et al. (Guo et al., 2020) hanno incluso solo la funzione esecutiva e l'hanno classificata in tre sottocomponenti: cambiamento cognitivo, inibizione della risposta e funzione esecutiva complessa. In termini di test cognitivi, abbiamo categorizzato il Trail Making Test – Parte A e il Digit Symbol Substitution Test sotto la velocità di elaborazione e il Trail Making Test – Parte B sotto il cambiamento cognitivo, mentre Guo et al. (Guo et al., 2020) hanno categorizzato tutti e tre i test sotto il cambiamento cognitivo. Basandosi su prove precedenti (Crowe, 1998; Jaeger, 2018), il Trail Making Test – Parte A e il Digit Symbol Substitution Test sono più sensibili per misurare la velocità di elaborazione, mentre il Trail Making Test – Parte B è più strettamente associato all'alternanza cognitiva e alle abilità di cambiamento. La letteratura ha mostrato eterogeneità in termini di test cognitivi e classificazioni; pertanto, è necessario standardizzare questi test e raggiungere un consenso sulle misure appropriate per le funzioni cognitive. In definitiva, i benefici cognitivi sinergici degli interventi combinati rispetto a un singolo intervento di esercizio potrebbero essere spiegati dal framework della facilitazione della plasticità guidata (Fissler et al., 2013). L'esercizio facilita la neuroplasticità aumentando il fattore neurotrofico derivato dal cervello (Knaepen et al., 2010) e promuove la proliferazione delle cellule cerebrali (Ratey & Loehr, 2011), mentre gli interventi cognitivi guidano questa plasticità aumentando la sopravvivenza delle nuove cellule indotte dall'esercizio (Fabel et al., 2009) e regolando la plasticità sinaptica (Trachtenberg et al., 2002). Pertanto, i due componenti dell'intervento sono complementari nel migliorare la neuroplasticità e massimizzare i benefici cognitivi. Questi risultati inaspettati, cioè i benefici cognitivi comparabili degli interventi

combinati rispetto agli interventi cognitivi singoli, possono essere spiegati dalle seguenti ragioni. La prima ragione può riguardare l'eterogeneità dei componenti degli interventi combinati. Le stime relative dei confronti diretti dalla meta-analisi presa in considerazione hanno rivelato che gli interventi combinati con determinati componenti erano più efficaci rispetto agli interventi cognitivi singoli su particolari esiti cognitivi. In particolare, l'allenamento cognitivo combinato con esercizio multimodale era superiore all'intervento cognitivo singolo sulla cognizione globale e sulle abilità visuospatiali, l'allenamento cognitivo combinato con esercizio aerobico era superiore all'intervento cognitivo singolo solo sulla cognizione globale, e la stimolazione cognitiva combinata con esercizio multimodale era superiore all'intervento cognitivo singolo sulla fluency letterale. Pertanto, i vari disegni degli interventi combinati possono spiegare i loro effetti cognitivi comparabili rispetto all'uso singolo degli interventi cognitivi. Inoltre, il numero limitato di studi che confrontano gli interventi combinati con gli interventi cognitivi singoli e le dimensioni campionarie relativamente piccole nella maggior parte degli studi possono anche spiegare questi risultati non significativi. Il numero limitato di studi sugli interventi cognitivi impedisce di categorizzare ulteriormente questi interventi in diversi tipi per una stima più precisa dei loro effetti. Gli interventi cognitivi erano inclusi in 10 studi, e quattro di essi erano di scala pilota con una dimensione del campione inferiore a 15 per gruppo, il che può aver portato a una potenza inadeguata per rilevare le differenze tra i gruppi. Pertanto, sono necessari trial randomizzati controllati a più braccia di ampia scala per confrontare gli effetti degli interventi combinati con gli interventi cognitivi singoli.

2.4 Tecnologia Per Migliorare L'Aderenza Ai Protocolli Di Attività Fisica

A causa del crescente numero di adulti anziani affetti da deterioramento cognitivo, è essenziale ritardare l'insorgenza e la progressione del declino cognitivo e promuovere uno stile di vita sano. La rapida crescita della tecnologia ha fatto progredire notevolmente il campo degli interventi cognitivi computerizzati. Di conseguenza, si stanno adattando gli interventi cognitivi tradizionali e si stanno sviluppando nuovi sistemi multimediali per incoraggiare la salute e la vita indipendente in età avanzata.

Molti interventi cognitivi tradizionali sono stati adattati per l'uso su dispositivi tecnologici attuali come smartphone, tablet e computer, poiché sono considerati un'alternativa conveniente rispetto agli interventi cognitivi convenzionali (Meiland et al., 2017).

L'allenamento cognitivo, la stimolazione e la riabilitazione forniti tramite dispositivi digitali sono strategie promettenti per mantenere la funzione cognitiva degli anziani sani e delle persone con MCI (H. Zhang et al., 2019). Gli interventi cognitivi computerizzati sono utili non solo per migliorare la cognizione, la memoria e l'attenzione, ma anche per avere un'influenza positiva sul funzionamento psicosociale degli anziani con MCI (N.T.M. Hill et al., 2017a). Allo stesso modo, è stato dimostrato che gli effetti benefici dell'allenamento cognitivo computerizzato rimangono sia a breve che a lungo termine nelle persone con funzione cognitiva preservata (Ten Brinke et al., 2018).

L'intervento cognitivo computerizzato ha diversi vantaggi rispetto alle tecniche tradizionali (García-Casal et al., 2017). Zokaei et al. (Nahid Zokaei et al., 2017) hanno identificato che i compiti di allenamento sono utili perché (a) possono essere diretti a una funzione cognitiva specifica (ad esempio, memoria, attenzione); (b) possono essere continuamente regolati in base alle prestazioni del partecipante; (c) possono essere progettati per essere altamente immersivi e piacevoli; (d) forniscono feedback quantitativo istantaneo; e (e) sono attivamente accessibili su dispositivi digitali portatili. Infatti, negli approcci computerizzati per migliorare la funzione cognitiva è possibile applicare una combinazione di stimolazione cognitiva, allenamento cognitivo e riabilitazione cognitiva con gli stessi dispositivi o computer (González-Palau et al., 2014).

In questo ambito, risulta altresì importante la funzione che ha la tecnologia nell'implementare ed assicurare un migliore aderenza a protocolli di attività fisica svolti a casa, che permette quindi di incrementare il quantitativo settimanale di attività fisica (Mc Ardle et al., 2023).

Di conseguenza, il campo degli interventi cognitivi computerizzati sta crescendo costantemente, così come i progetti di ricerca relativi a queste tecnologie. Gli studi recentemente pubblicati si concentrano sull'efficacia dell'intervento cognitivo basato su computer per le persone con demenza (N. J. Gates, Rutjes, et al., 2019; N. J. Gates, Vernooij, et al., 2019).

Pertanto, la tecnologia offrirebbe agli operatori sanitari la possibilità di migliorare la qualità della vita degli anziani, di tenere sotto controllo la loro salute e l'aderenza ai trattamenti nonché di soddisfare le complesse esigenze di questa popolazione.

Nella revisione di Irazoki et al (Irazoki et al., 2020), essi mostrano che, come gli interventi cognitivi tradizionali (Lobbia et al., 2018), molti dei programmi computerizzati identificati avevano lo scopo di migliorare multipli domini cognitivi, in cui la memoria e l'attenzione sono state le funzioni cognitive più stimolate. La revisione ha identificato programmi computerizzati

con sessioni di allenamento standardizzate nonché software che consentono di creare nuovi trattamenti, definire gli obiettivi dell'allenamento e personalizzare i parametri di allenamento come livello di difficoltà, durata e frequenza delle sessioni.

In termini più specifici, l'educazione sulla demenza abilitata dalla tecnologia (TEDE) può offrire opportunità di apprendimento per i professionisti sanitari attraverso una maggiore accessibilità alla formazione sulla demenza in vari contesti pratici. TEDE si riferisce a una raccolta di metodi che utilizzano l'applicazione di qualche forma di tecnologia digitale per l'insegnamento e/o l'apprendimento nel contesto dell'educazione sulla demenza. La parola "abilitata" si riferisce alla facilitazione: l'educazione sulla demenza è resa possibile dall'uso della tecnologia. I programmi TEDE comprendono diversi sottogruppi di metodi di erogazione, non limitati all'e-learning, all'apprendimento online e ad altre modalità di apprendimento basate su computer, inclusi i metodi misti che integrano l'insegnamento e l'apprendimento in presenza con approcci tecnologici. Questi metodi di erogazione hanno le loro sfumature di significato e tra di essi esistono relazioni di sottoinsiemi. Il concetto di apprendimento basato su Internet, ad esempio, è più ampio dell'apprendimento basato sul web poiché il web è solo uno dei tanti servizi internet. L'apprendimento online può essere organizzato attraverso molte reti, quindi l'apprendimento basato su Internet è solo un sottoinsieme dell'apprendimento online. L'apprendimento basato su computer implica che il computer non è connesso a una rete; pertanto, l'apprendimento basato su computer non è un sottoinsieme dell'apprendimento online. L'e-learning può avvenire tramite qualsiasi mezzo elettronico, quindi l'apprendimento online e l'apprendimento basato su computer (non in rete) sono entrambi sottoinsiemi dell'e-learning. Le definizioni evidenziano che i termini di sottoinsiemi possono essere, e spesso sono, usati in modo intercambiabile, il che rappresenta una potenziale fonte di confusione. Inoltre, l'aspetto pedagogico del termine (ad esempio, apprendimento) può essere sostituito con sinonimi come educazione/istruzione/formazione. Nel contesto TEDE, l'aspetto pedagogico può essere specificato ulteriormente (ad esempio, educazione sulla demenza).

Nel complesso, l'allenamento e la riabilitazione cognitiva basati sulla tecnologia hanno dimostrato effetti benefici promettenti su vari domini della cognizione con dimensioni dell'effetto moderate o grandi. La maggior parte degli studi (Hyer et al., 2016; Lin et al., 2016; Vermeij et al., 2016) ha valutato i partecipanti su diversi domini cognitivi che non erano limitati al compito allenato, ma anche su altri compiti non allenati e altri domini cognitivi, suggerendo un effetto benefico trasferibile dell'allenamento e della riabilitazione cognitiva. Ad esempio, Hyer et al. (Hyer et al., 2016) hanno scoperto che l'allenamento della memoria di lavoro ha migliorato anche la funzione

esecutiva tra i partecipanti con MCI allenati, e l'impatto è stato preservato fino alla fine del follow-up di 3 mesi. Questa trasferibilità è coerente con precedenti revisioni sistematiche (Chandler et al., 2016; Coyle et al., 2015). Tuttavia, il guadagno dell'allenamento e la trasferibilità del guadagno dell'allenamento variavano in base all'intervento e al metodo di somministrazione. Pertanto, sono necessari ulteriori studi per comprendere quale intervento beneficerebbe maggiormente i vari domini cognitivi.

CAPITOLO 3 WHOLE BODY ELECTROMYOSTIMULATION (WB-EMS)

3.1. Definizione

La elettrostimolazione a corpo intero (WB-EMS) è definita come “l'applicazione simultanea di stimoli elettrici attraverso almeno sei canali di corrente o la partecipazione di tutti i principali gruppi muscolari, con un impulso di corrente efficace per innescare adattamenti muscolari” (Kemmler et al., 2021). Questo metodo di allenamento, sempre più popolare e innovativo, viene utilizzato per migliorare le prestazioni fisiche (Kemmler et al., 2022).

La WB-EMS è una tecnologia di allenamento emergente che ha guadagnato popolarità di recente (Amaro-Gahete et al., 2018). Diversamente dalla tradizionale elettromiostimolazione locale che stimola singoli gruppi muscolari specifici, la WB-EMS può attivare contemporaneamente fino a 14-18 regioni di 8-12 gruppi muscolari diversi su una superficie di 2800 cm², combinando la stimolazione elettrica globale con movimenti funzionali (Pano-Rodriguez, Beltran-Garrido, Hernandez-Gonzalez, & Reverter-Masia, 2020) (Figura 10).



Figura 10: Strumentazione WB-EMS

Questa stimolazione simultanea di vaste aree muscolari, ciascuna con impulsi di intensità dedicata, offre un'efficienza temporale, caratteristica distintiva di questo metodo di allenamento. Inoltre, la tecnologia EMS, sia locale che globale, permette di raggiungere un carico di lavoro

sovramassimale senza un grande sforzo volontario (Watanabe et al., 2019). Questa caratteristica di alta efficienza e basso sforzo volontario spiega l'attrattiva crescente della WB-EMS per i professionisti della salute, del fitness e della performance. La WB-EMS consente di esercitare tutte le catene cinetiche simultaneamente durante l'esecuzione di esercizi e movimenti. È particolarmente ottimale in termini di rapporto tempo-beneficio, soprattutto per le persone che non sono in grado o non vogliono esercitarsi con sforzi intensi (Kemmler, Kohl, et al., 2016). Questo regime di allenamento può essere meno dispendioso in termini di tempo e meno debilitante, aumentando l'accettazione e l'aderenza tra i soggetti sedentari. Infatti, la WB-EMS ha dimostrato alta aderenza e bassi tassi di abbandono tra gli anziani (Kemmler & Von Stengel, 2010). Alcuni studi indicano che 18 minuti di allenamento, due volte alla settimana per 12 mesi, aumentano la massa muscolare, la forza e riducono la massa grassa addominale. Nonostante i risultati promettenti, pochi studi hanno esplorato l'efficacia della WB-EMS negli anziani riguardo alla capacità funzionale e al follow-up (Kemmler & Von Stengel, 2010). Gli studi esistenti si sono concentrati principalmente su parametri strutturali come la composizione corporea e la forza, o su risultati di laboratorio come i profili lipidici (Kemmler et al., 2014). Come metodo di allenamento, la WB-EMS migliora la composizione corporea, la forza tramite adattamenti neuromuscolari, la coordinazione intermuscolare, le dimensioni muscolari e il consumo energetico (Watanabe et al., 2019). Le sessioni di WB-EMS devono essere sempre eseguite sotto la supervisione di professionisti qualificati per evitare rischi di applicazione errata, soprattutto per popolazioni con esigenze speciali.

3.2. Evidenze scientifiche

3.2.1. Effetti sui fattori di rischio e sulle malattie muscoloscheletriche

Alcuni studi hanno esaminato gli effetti della WB-EMS su outcome muscoloscheletrici relativi alla salute in soggetti non atleti. Otto di questi studi hanno esaminato la massa muscolare, la sarcopenia e l'obesità sarcopenica come endpoint principali. Due studi (Kemmler & von Stengel, 2013; Von Stengel et al., 2015) hanno anche esaminato la densità minerale ossea in donne in postmenopausa con osteopenia ed alcuni studi hanno valutato il dolore lombare (LBP) (Kemmler et al., 2014; von Stengel & Kemmler, 2018a). Un altro studio ha valutato l'effetto della WB-EMS sulla capacità aerobica e sulla massa magra (Fritzsche et al., 2010). Tutti gli studi WB-EMS che hanno esaminato il rapporto massa magra/massa grassa hanno riportato effetti significativi (Kemmler et al., 2014; Kemmler, Kohl, et al., 2016; Kemmler et al., 2018; Kemmler & Von

Stengel, 2010). Solo uno studio ha confrontato direttamente WB-EMS con un allenamento di resistenza ad alta intensità (HIT) (Kemmler, Kohl, et al., 2016), mostrando incrementi significativi per entrambi i gruppi, con effetti leggermente superiori nel gruppo HIT per massa magra e massa muscolare scheletrica appendicolare (ASMM).

Per quanto riguarda la densità minerale ossea, solo uno studio (Von Stengel et al., 2015) ha affrontato questo endpoint. Dopo 12 mesi di WB-EMS (1,5 × 20 min/settimana) in donne osteopeniche over 70, gli autori hanno riportato un effetto borderline non significativo per la densità minerale ossea nella colonna lombare senza effetti rilevanti nell'anca. Questo risultato è inaspettato data l'influenza della WB-EMS sulla massa e forza muscolare e la stretta interazione tra muscoli e ossa (Ferretti et al., 2003; Qin et al., 2010).

Per il dolore lombare, tre studi hanno esaminato l'effetto della WB-EMS su individui con disturbi rilevanti. Grützmacher et al. (Grützmacher et al., 2002) hanno riportato una riduzione della frequenza del dolore dorsale nell'89% dei loro 49 partecipanti WB-EMS, con i maggiori miglioramenti nella regione lombare. Tuttavia, due partecipanti hanno riportato peggioramenti nel dolore lombare dopo WB-EMS. Fritzsche et al. (Fritzsche et al., 2010; Filipovic et al., 2011) hanno riportato che il mal di schiena nei partecipanti è stato completamente eliminato dopo alcune sessioni di WB-EMS.

In sintesi, la WB-EMS è particolarmente efficace per migliorare la massa muscolare in individui non allenati, indipendentemente da età, sesso e stato muscolare. Inoltre, vi è una solida evidenza di un effetto favorevole significativo della WB-EMS sul dolore lombare, mentre l'effetto sulla densità minerale ossea è stato solo borderline e necessita di ulteriori valutazioni.

3.2.2. Effetti sulla forza muscolare, capacità funzionale e parametri correlati

Gli effetti positivi della stimolazione elettrica muscolare (EMS) terapeutica applicata localmente sulla debolezza muscolare in atleti (Filipovic et al., 2012a), soggetti sani (Filipovic et al., 2011c) e persone con malattie croniche (S. Jones et al., 2016) sono ben noti.

Alcuni studi WB-EMS hanno riportato forza e/o parametri funzionali come endpoint principali o secondari. Tutti questi studi hanno mostrato miglioramenti significativi nella forza muscolare, potenza e/o parametri funzionali (ad esempio, velocità dell'andatura, forza di presa della mano)

rispetto ai gruppi di controllo non attivi o semi-attivi. Gli effetti della WB-EMS variavano dall'8% al 19% rispetto ai gruppi di controllo semi-attivi o inattivi, e dal 6% all'11% rispetto ai gruppi di controllo attivi. Kemmler et al. (Kemmler et al., 2015) hanno confrontato due protocolli WB-EMS settimanali di 20 minuti applicati in posizione supina, con e senza movimenti leggeri. Entrambi i gruppi hanno mostrato miglioramenti significativi nella forza degli estensori delle gambe e dell'anca, ma il gruppo con movimenti leggeri ha superato significativamente il gruppo "solo WB-EMS" (24% vs 13%).

Gli studi che confrontano WB-EMS con esercizi di resistenza convenzionali sono rari. Buonsenso et al. (Buonsenso et al., 2024) ha osservato un aumento significativo sia della forza isometrica media che di picco degli estensori della catena cinetica posteriore, valutata tramite il test IMPT. Sono state, inoltre, trovate differenze significative tra i gruppi sperimentale e di controllo nella forza media degli estensori e dei flessori del ginocchio in seguito all'applicazione in acuto delle WB-EMS sovrainposte a tre esercizi fondamentali quali full squat, hip thrust e stacco rumeno con bilanciere su donne allenate.

Un altro argomento interessante all'interno dei programmi WB-EMS da affrontare sono i suoi effetti sui parametri di forza degli adulti più anziani. Significativi deterioramenti sia nella forza muscolare che nella massa (cioè sarcopenia) sono stati ampiamente descritti durante l'invecchiamento cronologico, compromettendo la capacità funzionale e, di conseguenza, l'autonomia o l'indipendenza dell'individuo anziano.

Quindi, implementare interventi di esercizio che contrastino i deterioramenti nella morfologia o nella funzione di queste unità motorie deve essere prioritario nella prevenzione o nel trattamento della sarcopenia. Tuttavia, nonostante questi benefici riconosciuti indotti dall'esercizio, gli adulti più anziani sembrano ancora resistere a partecipare a programmi di esercizio convenzionali, principalmente a causa di fattori esterni come la disponibilità di tempo, le limitazioni nei trasporti, le limitazioni ortopediche, il dolore o la chinesiofobia, e l'assenza di altre persone con cui fare esercizio (Justine et al., 2013). Sulla base di queste informazioni, programmi di esercizio che richiedono un impegno di tempo breve, una bassa necessità di trasporto e amichevoli per le articolazioni (ad esempio WB-EMS) possono essere adatti per questa popolazione. È interessante sottolineare che, sebbene l'invecchiamento sembri ridurre l'entità degli aumenti di forza indotti dal WB-EMS (similmente all'allenamento di forza tradizionale), gli individui più anziani sembrano comunque trarre beneficio da questo strumento di allenamento. Ad esempio, Stengel e Kemmler (Kemmler & von Stengel, 2013; von Stengel & Kemmler, 2018b) hanno riportato che gli aumenti

percentuali nella forza isocinetica massimale delle estensioni delle gambe o dell'anca dopo 16 settimane di allenamento WB-EMS non differivano tra adulti di età superiore agli 80 anni (+8,5%) e quelli di età inferiore ai 35, 35-49, 50-64 e 65-79 anni (+14,7%, +13,8%, 11,7% e 9,1%, rispettivamente), con risultati simili riprodotti per i muscoli flessori delle gambe/anca. Ulteriori rapporti sui benefici del WB-EMS nei parametri di forza degli individui anziani emergono da una meta-analisi recente in cui sono stati descritti grandi effetti sulla forza degli estensori delle gambe (SMD: 0,81 [0,41-1,21]) e effetti moderati sulla forza della presa della mano (SMD: 0,58 [0,23-0,92]) (T. M. D. de Oliveira et al., 2022). Inoltre, questi adattamenti positivi di forza osservati negli adulti più anziani sono di solito accompagnati da miglioramenti in diversi test di prestazione funzionale (Bloeckl et al., 2022; L. F. S. de Oliveira et al., 2021; Kemmler et al., 2018; Pano-Rodriguez, Beltran-Garrido, Hernandez-Gonzalez, Nasarre-Nacenta, et al., 2020; Ricci et al., 2020). Questo rafforza la WB-EMS come una strategia fattibile e sicura nei programmi di esercizio orientati verso popolazioni anziane e/o vulnerabili. È degno di nota menzionare che, basandosi sul fatto che una eventuale sensazione eccessiva di dolore è stata riportata come una barriera esterna per gli adulti più anziani a partecipare ai programmi di esercizio (Justine et al., 2013), i professionisti della salute dovrebbero implementare nuovi stimoli di allenamento gradualmente e periodicamente durante il WB-EMS per fornire un adattamento adeguato e minimizzare i disagi indesiderati durante e dopo le sessioni di allenamento.

Molti studi hanno esaminato gli effetti della WB-EMS su parametri funzionali negli anziani (di Cagno et al., 2023; Kemmler, Kohl, et al., 2016; Kemmler et al., 2018; von Stengel & Kemmler, 2018b), mostrando miglioramenti significativi nella velocità dell'andatura (7-10%), nella forza di presa (5-10%), nella forza degli arti superiori ed inferiori (arm curl test e sit to stand test).

Due studi (Fritzsche et al., 2010; Van Buuren et al., 2013) hanno esaminato gli effetti della WB-EMS su parametri di resistenza in coorti non atletiche. Fritzsche et al. (Fritzsche et al., 2010) hanno riportato un aumento del 25% del VO₂max nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica, mentre van Buuren et al. (Van Buuren et al., 2013) hanno riscontrato miglioramenti significativi nel VO₂peak e VO₂ alla soglia anaerobica in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia.

3.2.3. Effetti sui fattori di rischio cardio-metabolici

Considerando il grasso corporeo come fattore di rischio cardio-metabolico e l'obesità come malattia correlata, undici studi si sono concentrati su questo tema.

Due studi (Fritzsche et al., 2010; Van Buuren et al., 2013) hanno esaminato l'effetto della WB-EMS su pazienti con insufficienza cardiaca cronica (CHF). Fritzsche et al. (Fritzsche et al., 2010) hanno evidenziato miglioramenti nella frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF), mentre Van Buuren et al. (Van Buuren et al., 2013) hanno riportato un aumento significativo della frazione di eiezione (LVEF) del 13% dopo WB-EMS.

Due studi hanno esaminato l'effetto della WB-EMS sulla Sindrome Metabolica (MetS) in donne anziane con obesità sarcopenica (Wittmann et al., 2016) e in uomini prevalentemente sovrappeso-obesi di 30-50 anni (Kemmler, Kohl, et al., 2016). Kemmler et al. (Kemmler, Kohl, et al., 2016) hanno riportato un miglioramento significativo del MetS Z-Score dopo 16 settimane di WB-EMS, superiore rispetto al gruppo di controllo HIT. Wittmann et al. (Wittmann et al., 2016) hanno mostrato risultati meno distinti, con miglioramenti significativi solo in combinazione con integrazione proteica.

Gli studi sul grasso corporeo hanno evidenziato effetti positivi della WB-EMS sulla riduzione del grasso corporeo totale e addominale (Fritzsche et al., 2010; Kemmler et al., 2014; Kemmler, Kohl, et al., 2016; Kemmler et al., 2017; Kemmler & Von Stengel, 2010; Mustafa & Özgür, 2016; Wittmann et al., 2016), con un unico studio che ha fornito risultati confusi (Mustafa & Özgür, 2016), suggerendo che gli effetti favorevoli potrebbero essere attribuiti principalmente all'esercizio volontario.

3.2.4 Effetti sulla composizione corporea

Tra i diversi risultati solitamente valutati negli studi che adottano interventi WB-EMS, la composizione corporea (LBM, massa muscolare appendicolare e massa grassa) è uno dei più investigati.

Le valutazioni della composizione corporea sono state investigate in una vasta gamma di popolazioni, inclusi adulti sani, atleti e soggetti con specifiche condizioni di salute. In generale, i risultati fino ad oggi sembrano indicare la WB-EMS come una strategia efficiente per migliorare diverse variabili relative alla composizione corporea. Le misurazioni della LBM sono state positivamente influenzate da distinti protocolli WB-EMS. Kemmler et al. (Kemmler & von Stengel, 2013) ad esempio, hanno osservato maggiori aumenti nella massa muscolare appendicolare di donne anziane sedentarie dopo un programma WB-EMS di 54 settimane rispetto

a un gruppo di controllo semi-attivo. Bellia et al. (Bellia et al., 2020) hanno anche riportato che soggetti sedentari sono stati in grado di migliorare la LBM quando si sono esercitati con WB-EMS (+1,1 kg) ma non per la condizione di controllo (-1,5 kg), nonostante fossero esposti a un intervento di restrizione energetica. La WB-EMS associato a un aumento dell'assunzione di proteine è stato anche in grado di attenuare le riduzioni della LBM indotte da un basso apporto energetico in donne sane dopo 16 settimane (WB-EMS: +387 g; controllo: -391 g) (Willert et al., 2019). Analogamente alla LBM, la letteratura supporta anche il WB-EMS come una strategia di allenamento fattibile per influenzare altri esiti della composizione corporea come la circonferenza della vita e la massa muscolare appendicolare (Kemmler et al., 2017, 2018; Schink et al., 2018; Von Stengel et al., 2015).

Sebbene le indagini sopra menzionate abbiano riportato effetti positivi degli interventi WB-EMS sulle valutazioni della composizione corporea, altri studi non sono riusciti a confermare questi risultati, anche quando si confronta il WB-EMS con un gruppo di controllo senza allenamento. Ricci et al. (Ricci et al., 2020), ad esempio, hanno osservato risposte simili della WB-EMS nella massa magra di soggetti obesi dopo chirurgia bariatrica rispetto a un gruppo di controllo senza allenamento. Il WB-EMS non ha nemmeno fornito miglioramenti aggiuntivi nella composizione corporea nello studio di Rodriguez et al. (Pano-Rodriguez, Beltran-Garrido, Hernandez-Gonzalez, Nasarre-Nacenta, et al., 2020), in cui donne sane in post-menopausa sottoposte a un programma di allenamento di forza (squat, stacco da terra e panca piana) con o senza l'adozione del WB-EMS non hanno mostrato aumenti significativi rispetto al basale sulla LBM (-1,08% e +2,49% per i gruppi WB-EMS e controllo, rispettivamente). Sebbene si possa supporre che il breve periodo di intervento adottato da Ricci et al. (Ricci et al., 2020) e Rodriguez et al. (Pano-Rodriguez, Beltran-Garrido, Hernandez-Gonzalez, Nasarre-Nacenta, et al., 2020) (6 e 10 settimane, rispettivamente) possa giustificare questi effetti non significativi del WB-EMS, un periodo più lungo (26 settimane) non ha nemmeno indotto riduzioni significative della massa grassa corporea in soggetti sedentari esposti a un approccio di restrizione energetica (Bellia et al., 2020). Pertanto, sebbene in qualche modo speculativo, questi risultati possono essere giustificati da una eventuale bassa dimensione del campione (e ridotta potenza statistica) osservata negli studi. Nell'indagine di Ricci et al. (Ricci et al., 2020), ad esempio, solo 10 partecipanti per gruppo (WB-EMS e controllo) sono stati valutati in uno studio clinico randomizzato. Inoltre, le variabili relative alla composizione corporea non sono state utilizzate per calcolare la dimensione minima del campione necessaria per rilevare la significatività statistica. Analogamente, sebbene i 32 individui valutati da Rodriguez et al. (Pano-Rodriguez, Beltran-Garrido, Hernandez-Gonzalez, Nasarre-Nacenta, et al., 2020) abbiano raggiunto la dimensione minima del campione richiesta per una potenza di 0.80, gli autori non

hanno riportato quale variabile di esito è stata imputata nel loro calcolo. Pertanto, non si può escludere completamente che più individui dovrebbero essere valutati per rilevare eventuali effetti del WB-EMS sugli esiti della composizione corporea. Inoltre, il calcolo della dimensione del campione non è stato dettagliato in una di queste indagini (Bellia et al., 2020), mentre l'altra era solo uno studio pilota (Jee, 2019). In questo senso, futuri studi con dimensioni del campione maggiori devono essere condotti per aumentare la potenza statistica e fornire maggiori informazioni su questo argomento.

Altri interventi non sono riusciti a notare effetti aggiuntivi del WB-EMS nelle risposte croniche dei parametri della composizione corporea rispetto ai programmi di RE tradizionali. Kemmler et al. (Kemmler, Teschler, et al., 2016) hanno osservato aumenti simili nella LBM quando uomini di mezza età non allenati hanno eseguito un programma RE standard o un programma WB-EMS (+1,25% vs +0,93%, rispettivamente). La WB-EMS non è stata nemmeno efficace nel migliorare la perdita di grasso e le riduzioni della circonferenza della vita rispetto al solo RE e non è stato efficace nel preservare la LBM durante periodi di intervento di 6 (Reljic et al., 2021) e 12 settimane (Qin et al., 2022). Analogamente, la composizione corporea non è stata influenzata dall'inclusione della WB-EMS durante un programma di allenamento RE combinato con l'allenamento di resistenza in donne sedentarie (Pano-Rodriguez, Beltran-Garrido, Hernandez-Gonzalez, & Reverter-Masia, 2020). Oltre alla bassa dimensione del campione sopra menzionata, diversi fattori possono aiutare a spiegare questi risultati divergenti e perché la WB-EMS non ha migliorato gli effetti dei programmi di esercizio convenzionali. Innanzitutto, la durata dei protocolli di intervento variava tra gli studi, da 4 a 54 settimane. Dovrebbe anche essere considerato che gli studi includevano partecipanti maschi e femmine, di età e livelli di fitness variabili. Per quanto riguarda quest'ultimo, sulla base delle evidenze disponibili, sembra plausibile suggerire che gli effetti positivi del WB-EMS possano essere più evidenti in popolazioni non allenate o sedentarie rispetto a quelle atletiche (Wirtz et al., 2019). Infine, i metodi utilizzati per valutare la composizione corporea differivano tra le indagini (impedenza bioelettrica [BIA], assorbimetria a raggi X a doppia energia [DXA] e misurazioni delle pliche cutanee), il che dovrebbe essere considerato per spiegare alcuni dei risultati contrastanti riportati fino ad oggi. Queste differenze metodologiche sono infatti affrontate in una recente meta-analisi di Kemmler et al. (Kemmler et al., 2021). Sebbene sia stata riportata un'alta qualità metodologica degli studi, è stato anche osservato un alto grado di eterogeneità tra gli studi ($I^2 = 83,8\%$), il che può nuovamente aiutare a spiegare alcuni dei risultati misti disponibili nella letteratura.

È anche interessante notare che, nonostante la maggiore quantità di prove disponibili con elettrodi locali EMS (Cabric, 1987; Matsuse et al., 2006), gli effetti del WB-EMS negli adattamenti

regionali del muscolo scheletrico rimangono poco investigati. Evangelista et al. (Evangelista et al., 2019), ad esempio, hanno sottoposto giovani individui sani e fisicamente attivi a 8 settimane di un programma RE con o senza l'uso di tute WB-EMS per verificare le risposte dello spessore muscolare. Sebbene il test dell'ipotesi non abbia mostrato differenze significative tra i gruppi, è stato notato un effetto di dimensione moderata a favore del gruppo WB-EMS nello spessore dei muscoli bicipite e tricipite. Lo studio di Filipovic et al. (Filipovic et al., 2019) ha anche investigato gli effetti della WB-EMS su specifiche adattamenti morfologici dei muscoli. Dopo il periodo sperimentale (7 settimane), sebbene non sia stata notata alcuna interazione gruppo-tempo, solo il gruppo WB-EMS ha presentato aumenti rispetto al basale nel diametro delle fibre muscolari di tipo II del muscolo vasto laterale. Più recentemente, l'ipertrofia muscolare è stata anche aumentata quando donne anziane sedentarie sono state esposte a esercizi dinamici con il peso corporeo combinati con le WB-EMS (Evangelista et al., 2021). Questi effetti aggiuntivi delle WB-EMS sugli esiti ipertrofici possono essere spiegati in qualche modo dal maggiore reclutamento di unità motorie a contrazione rapida che si verifica fin dall'inizio dell'esercizio durante l'elettromiostimolazione (Gregory & Bickel, 2005). Inoltre, i movimenti dinamici con EMS aggiuntiva possono aumentare i livelli di attivazione a diverse lunghezze muscolari e durante diverse modalità di contrazione (ad esempio, contrazioni eccentriche) (Seger & Thorstensson, 1990). Pertanto, sembra plausibile suggerire che le fibre muscolari di tipo II siano esposte a uno sforzo meccanico o metabolico maggiore durante i protocolli WB-EMS. Sebbene questo campo di indagine debba essere ulteriormente approfondito in studi futuri, l'aggiunta delle WB-EMS ai regimi di esercizio convenzionali potrebbe offrire alcuni vantaggi nell'ipertrofia dei gruppi muscolari degli arti inferiori e superiori. Inoltre, si può suggerire che, sebbene le misurazioni DXA (tecnologia "gold standard" per la valutazione della composizione corporea) siano comunemente adottate negli studi WB-EMS, la sua incapacità di discriminare tra muscolo e altri tessuti non grassi o non ossei (cioè, organi, visceri) non rende la LBM la scelta migliore per monitorare i cambiamenti della massa muscolare indotti dalle WB-EMS. Inoltre, la LBM derivata dalle misurazioni DXA potrebbe non essere in grado di rilevare piccoli cambiamenti indotti dall'RE nella massa muscolare scheletrica a causa del suo margine di errore maggiore (Delmonico et al., 2008). Infatti, è stato precedentemente riportato che gli aumenti significativi nell'area della sezione trasversale del muscolo della coscia (valutata tramite risonanza magnetica) indotti da un programma RE non sono stati rilevati dalle misurazioni della massa magra della gamba derivate dalle misurazioni DXA (Snijders et al., 2015).

In conclusione, nonostante alcune differenze nei risultati osservati nelle evidenze attualmente disponibili, la maggior parte degli studi ha riportato effetti positivi del WB-EMS sugli esiti della

composizione corporea, in particolare nella riduzione della percentuale di grasso corporeo e nell'aumento della LBM. Tuttavia, l'entità degli effetti e il protocollo di allenamento ottimale per massimizzare questi adattamenti devono essere ulteriormente esplorati.

3.3 Fattori di rischio e controindicazioni

Effetti collaterali relativi all'uso del WB-EMS sono stati riportati in letteratura, i più comuni dei quali riguardano danni muscolari gravi, identificati attraverso un'elevata elevazione della creatina chinasi (CK) e, in situazioni più estreme, la rabdomiolisi confermata (Finsterer & Stöllberger, 2015). Questi effetti avversi sono stati particolarmente osservati dopo un'applicazione iniziale delle WB-EMS troppo intensa (Finsterer & Stöllberger, 2015; Kästner et al., 2014) in atleti o persone non allenate. Dopo una sessione di WB-EMS fino all'esaurimento sotto stretta supervisione medica, Teschler et al. (Teschler et al., 2016) hanno riportato una grave rabdomiolisi nel suo gruppo di novizi del WB-EMS in buona salute. Tuttavia, dopo 10 settimane di allenamento con WB-EMS, la stessa sessione di WB-EMS esaustiva ha portato a valori di CK moderati, comparabili con l'esercizio di resistenza convenzionale.

Buonsenso et al. (Buonsenso et al., 2024b) hanno osservato che, a seguito di una sessione di WB-EMS sovrainposta a un classico allenamento di resistenza sulla forza isometrica in donne allenate, i livelli di CK 48 ore dopo il completamento del protocollo di allenamento sono rimasti sostanzialmente invariati, confermando la sicurezza del protocollo integrato con l'elettrostimolazione. Nonostante i livelli medi di CK nel gruppo sperimentale fossero due volte superiori a quelli del gruppo di controllo, i livelli sono rimasti nell'intervallo fisiologico (<180 U/L). Non sono state riscontrate differenze significative nei livelli di CK rispetto al gruppo di controllo; pertanto, questo protocollo di allenamento non ha mostrato controindicazioni per questa popolazione.

Questa caratteristica indica il ruolo cruciale della supervisione costante e attenta per la gestione dell'adeguata specificazione dell'intensità dell'impulso come fattore chiave per l'applicazione di successo del WB-EMS, poiché, sebbene sia considerata una strategia di allenamento efficiente in termini di tempo per migliorare la capacità funzionale e le prestazioni (Ludwig et al., 2020), la stimolazione simultanea di tutti i principali gruppi muscolari allo stesso tempo e ad alta intensità può comportare rischi potenziali in assenza di un controllo responsabile e individualizzato della sua applicazione (Kemmler et al., 2023).

Pertanto, sebbene la presenza di effetti avversi negli studi che coinvolgono la WB-EMS sembri limitata a danni muscolari e raddomiolisi, è importante sottolineare che questi effetti sono possibili e dovrebbero essere considerati da allenatori e ricercatori, specialmente all'inizio di un programma di allenamento.

Nella tabella 6 viene fornita la lista delle controindicazioni assolute e relative dell'utilizzo delle wb-ems. (von Stengel et al., 2024).

Tabella 6: Lista delle controindicazioni assolute e relative dell'utilizzo della WB-EMS

Controindicazioni assolute
<ul style="list-style-type: none"> • Malattie acute, infezioni batteriche, processi infiammatori
<ul style="list-style-type: none"> • Operazioni recentemente eseguite nelle aree di stimolazione
<ul style="list-style-type: none"> • Arteriosclerosi, disturbi della circolazione arteriosa
<ul style="list-style-type: none"> • Stent e bypass attivi per meno di 6 mesi
<ul style="list-style-type: none"> • Ipertensione non trattata
<ul style="list-style-type: none"> • Gravidanza
<ul style="list-style-type: none"> • Impianti elettrici, pacemaker cardiaci
<ul style="list-style-type: none"> • Aritmia cardiaca
<ul style="list-style-type: none"> • Gravi disturbi emorragici, tendenza al sanguinamento (emofilia)
<ul style="list-style-type: none"> • Malattie neurologiche, disturbi neuronali, epilessia
<ul style="list-style-type: none"> • Ernia della parete addominale e inguinale
<ul style="list-style-type: none"> • Influenza acuta di alcol, droghe e intossicanti

Controindicazioni relative
• Diabete mellito (Tipo I e II)
• Tumore e cancro
• Dolore acuto alla schiena senza diagnosi
• Neuralgia acuta, dischi erniati
• Impianti attivi da più di 6 mesi
• Malattie degli organi interni, in particolare malattie renali
• Malattie cardiovascolari
• Chinetosi
• Maggiore ritenzione di liquidi, edema
• Lesioni cutanee aperte, ferite, eczemi, ustioni (nelle vicinanze degli elettrodi)
• Medicazione corrispondente per le condizioni sopra menzionate

3.4 Direzioni Future

Ci sono diverse aree su cui i futuri studi dovrebbero concentrarsi per indagare ulteriormente le risposte della composizione corporea, della forza muscolare e degli esiti di salute ai programmi WB-EMS. In primo luogo, è necessaria più ricerca per esplorare gli effetti a lungo termine delle WB-EMS, poiché la maggior parte degli studi si è limitata a indagare gli effetti acuti e a breve termine del WB-EMS. In questo senso, c'è una carenza di ricerche che valutano gli effetti a lungo termine di questo metodo di allenamento. In secondo luogo, devono essere investigate dimensioni di campione maggiori e devono essere progettati studi randomizzati e ben controllati per migliorare la qualità delle evidenze disponibili. Molti degli studi con WB-EMS hanno utilizzato

dimensioni di campione ridotte e/o mancavano di gruppi di controllo adeguati, il che può limitare le decisioni basate sulle evidenze.

I futuri studi dovrebbero concentrarsi sull'indagare gli effetti del WB-EMS in combinazione con altre modalità di esercizio (ad esempio, esercizio di resistenza o allenamento di forza tradizionale). Inoltre, un altro campo interessante di ulteriore indagine è l'implementazione del WB-EMS durante la pratica di specifiche modalità sportive, il che potrebbe aiutare a determinare se l'uso del WB-EMS fornirebbe benefici aggiuntivi in compiti specifici di performance sportiva.

Infine, è necessaria più ricerca per indagare i potenziali benefici per la salute del WB-EMS in popolazioni cliniche, come quelle con malattie croniche o disabilità. Sebbene ci siano alcune evidenze che suggeriscono che la WB-EMS possa essere benefico in queste popolazioni (di Cagno et al., 2023b; Fiorilli et al., 2021) è necessaria più ricerca per confermare questi risultati ed esplorare i protocolli ottimali per l'allenamento WB-EMS in contesti clinici.

CAPITOLO 4 LO STUDIO

4.1 Premessa

L'invecchiamento della popolazione è un fenomeno globale legato alla riduzione della natalità nei paesi occidentali e alla migliore sopravvivenza. L'invecchiamento è un processo complesso, e la WHO nel 2015 ha formalmente promosso l'adozione di politiche e strategie basate sulla strutturazione di un "invecchiamento sano e attivo" (WHO 2015), con l'idea che questa fase della vita non sia più intesa come un momento di decadimento funzionale e cognitivo, ma una possibile risorsa per la società.

L'Italia è tra i paesi più anziani al mondo, con il 23% della popolazione sopra i 65 anni e il 7.5% sopra gli 80 nel 2020 (Eurostat,2024).

Nel 2050 è stimato che 5.4 milioni di italiani saranno anziani non-autosufficienti, contro gli attuali 3.9 milioni. Il paziente anziano non-autosufficiente è gravato da maggiori tassi di ospedalizzazione, durata di degenza e disabilità post-ospedalizzazione che si traduce inoltre in aumentata spesa del sistema sanitario.

In tale contesto, per un'efficace implementazione dei programmi di prevenzione del declino cognitivo e funzionale è innanzitutto essenziale un'accurata caratterizzazione multidimensionale della persona anziana.

La prevenzione della disabilità e del declino cognitivo-funzionale negli anziani è essenziale per migliorare la qualità di vita e ridurre i carichi sui sistemi sanitari. Il declino cognitivo gioca un ruolo centrale nello screening delle capacità funzionali: quando il declino cognitivo progredisce fino alla demenza, diventa una questione di rilevanza sanitaria, poiché i costi diretti e indiretti associati alla demenza rappresentano una significativa parte delle spese sanitarie globali. Uno studio recente ha dimostrato che trattare 12 fattori di rischio modificabili potrebbe potenzialmente ridurre il rischio di demenza del 40% (Livingston et al., 2017). Questi fattori includono stili di vita individuali e aspetti legati all'ambiente di vita. In età avanzata (> 65 anni), i fattori più rilevanti includono il fumo, la depressione, l'isolamento sociale, l'inquinamento atmosferico, il diabete e la mancanza di attività fisica, i quali contribuiscono a circa il 18% del rischio di demenza. Svariati studi epidemiologici suggeriscono che le esposizioni durante l'intera vita, compresi il livello di istruzione, il raggiungimento occupazionale e le attività di svago in tarda età, possono aumentare la riserva cognitiva, il cui concetto offre la promessa di interventi che potrebbero rallentare l'invecchiamento cognitivo o ridurre il rischio di demenza (Tucker & Stern, 2011).

In questo contesto, ovviamente, l'attività fisica gioca un ruolo fondamentale nella prevenzione e gestione delle demenze, apportando benefici sulle funzioni somatiche, sul benessere psico-fisico e sulle capacità cognitive (Demurtas et al., 2020). Molti possono essere i fattori limitanti e le barriere che non permettono a molti soggetti di poter svolgere attività fisica continua e strutturata (presenza di caregiver, tempo a disposizione, facilità negli spostamenti etc.), ma in questo ambito la tecnologia ha permesso un salto di qualità in termini di facilitatore. In questo contesto, la tecnologia delle WB-EMS può essere un'ottima strategia di allenamento per questa popolazione grazie al loro beneficio in termini di tempo-efficienza ed individualizzazione del programma di allenamento grazie al loro rapporto 1:1 tra operatore e soggetto. Quindi, garantire un allenamento individualizzato e in poco tempo (20 min) può portare ad un aumento dell'aderenza a programmi di attività motoria. Dall'analisi della letteratura questo è il primo studio in cui la WB-EMS è stata applicata a soggetti con MCI, volta alla prevenzione dell'Alzheimer e gestione della condizione cognitiva stessa. In generale, pochi sono stati gli studi che hanno utilizzato la tecnologia WB-EMS con soggetti anziani (Bloeckl et al., 2022; di Cagno et al., 2023a; Fiorilli et al., 2021).

4.2 Introduzione

La demenza è la più grande sfida globale per la salute e l'assistenza sociale nel XXI secolo. (Commissione Lancet, 2017). Si stima che 50 milioni di persone in tutto il mondo vivano con la demenza, con enormi costi personali e sociali, e che 10 milioni di persone sviluppino la demenza ogni anno. La prevalenza mondiale è destinata a triplicare fino a 152 milioni nei prossimi 30 anni,

spinta dall'aumento del numero di adulti anziani. In Italia, circa un milione di persone è affetto da demenza e circa 900.000 da lieve compromissione cognitiva (MCI), con più di tre milioni di persone coinvolte direttamente o indirettamente nella cura (Bacigalupo et al., 2018; Sachdev et al., 2015c).

Inoltre, in Italia, il numero di casi è in aumento a causa dell'invecchiamento della popolazione e le attuali proiezioni stimano che entro il 2025 ci saranno 1,5 milioni di persone affette da demenza (Dementia in Europe, 2019)

Con l'aumento della prevalenza di casi e la mancanza di farmaci neuroprotettivi, c'è un rinnovato interesse per le strategie che prevengono o ritardano l'insorgenza della demenza. Circa un terzo dei casi di demenza è attribuibile a fattori di rischio modificabili come l'inattività fisica, il fumo, l'ipertensione e l'obesità (Alty et al., 2020).

L'inattività fisica è un fattore di rischio modificabile centrale per la demenza. Ci sono buone prove che livelli aumentati di esercizio fisico e attività fisica generale negli adulti cognitivamente sani siano associati a un ridotto rischio di demenza e alcune, sebbene più deboli, evidenze che possa potenzialmente rallentare il deterioramento cognitivo una volta che il lieve deterioramento cognitivo e la demenza si siano instaurati (Blondell et al., 2014; Livingston et al., 2017)

Inoltre, l'attività fisica continua e regolare risulta essere un fattore protettivo sul tasso di conversione da MCI ad AD (Kim et al., 2020).

Per gli adulti di 60 anni e oltre, l'attività fisica comprende l'attività fisica ricreativa o nel tempo libero, il trasporto (ad esempio camminare o andare in bicicletta), l'attività lavorativa (se la persona è ancora impegnata nel lavoro), le faccende domestiche, i giochi, gli sport o l'esercizio pianificato, nel contesto delle attività quotidiane, familiari e comunitarie. Al fine di migliorare la forma fisica cardiorespiratoria e muscolare, la salute delle ossa e funzionale, e ridurre il rischio di NCD, depressione e declino cognitivo, si raccomanda quanto segue:

Le linee guida della WHO (WHO,2019) consigliano, per gli adulti di 60 anni e oltre di fare almeno 150 minuti di attività fisica aerobica di intensità moderata durante la settimana, o almeno 75 minuti di attività fisica aerobica di intensità vigorosa durante la settimana, o una combinazione equivalente di attività di intensità moderata e vigorosa. L'attività aerobica dovrebbe essere svolta in sessioni di almeno dieci minuti di durata. Per ulteriori benefici per la salute, gli adulti di 65 anni e oltre dovrebbero aumentare l'attività fisica aerobica di intensità moderata a 300 minuti alla settimana, o impegnarsi in 150 minuti di attività fisica aerobica di intensità vigorosa alla settimana, o una combinazione equivalente di attività di intensità moderata e vigorosa.

Gli adulti di questa fascia di età con scarsa mobilità dovrebbero svolgere attività fisica per migliorare l'equilibrio e prevenire le cadute per tre o più giorni alla settimana. Le attività di

rafforzamento muscolare dovrebbero essere svolte coinvolgendo i principali gruppi muscolari, per due o più giorni alla settimana. Quando gli adulti di questa fascia di età non possono svolgere le quantità raccomandate di attività fisica a causa di condizioni di salute, dovrebbero essere fisicamente attivi quanto le loro capacità e condizioni permettono. In generale, per tutte le fasce di età, i benefici dell'attuazione delle suddette raccomandazioni e dell'essere fisicamente attivi superano i danni. Al livello raccomandato di 150 minuti alla settimana di attività di intensità moderata, i tassi di lesioni muscoloscheletriche sembrano essere rari. In un approccio basato sulla popolazione, al fine di diminuire i rischi di lesioni muscoloscheletriche, sarebbe opportuno incoraggiare un inizio moderato con un progresso graduale verso livelli più elevati di attività fisica. In questi termini, la tecnologia ha sicuramente portato dei benefici in termini di facilitatore dell'attività fisica, promuovendo l'aderenza all'attività fisica in questa popolazione (di Cagno et al., 2023a).

La WB-EMS è una modalità di esercizio promettente per chi non può o non vuole svolgere attività fisica convenzionale (T.M.D. de Oliveira et al., 2021). La WB-EMS fornisce stimolazione elettrica a tutto il corpo, attivando sincronicamente fino a 8-10 gruppi muscolari, permettendo di esercitare diverse catene cinetiche mentre si eseguono movimenti funzionali durante la stimolazione. Questo metodo di allenamento è particolarmente efficiente in termini di tempo, ideale per chi non può dedicare lunghi periodi all'esercizio fisico (Kemmler, Froehlich, et al., 2016). La WB-EMS potrebbe essere meno faticosa rispetto all'attività fisica tradizionale, risultando ben tollerata e promuovendo l'aderenza all'esercizio tra i soggetti sedentari. Gli individui che seguono questo tipo di intervento potrebbero impegnarsi maggiormente vedendo rapidi miglioramenti (Pano-Rodriguez et al., 2020), il che potrebbe aumentare l'autoefficacia. La WB-EMS è un metodo di allenamento che migliora la composizione corporea, la forza muscolare, la coordinazione intermuscolare, le dimensioni muscolari e il consumo energetico (Watanabe et al., 2019), risultando ottimale per preservare l'indipendenza. Inoltre, l'allenamento WB-EMS ha dimostrato di modulare proteine del siero, come il BDNF, un potenziale biomarcatore della progressione della malattia e della gravità della compromissione motoria nei pazienti con AD (TKS et al. 2021; Y. Huang et al., 2021).

L'obiettivo principale di questo studio è stato valutare gli effetti della WB-EMS sovrainposta all'esercizio di tipo aerobico, svolto su treadmill e remoergometro, in dodici settimane sulle prestazioni fisiche e cognitive nei pazienti con MCI. Un obiettivo secondario era determinare se il protocollo WB-EMS, fosse sicuro e adatto per questi soggetti, tenendo conto delle loro caratteristiche e del grado di soddisfazione per garantire l'aderenza al programma.

4.3 Materiali E Metodi

4.3.1 Disegno dello studio

Il presente studio è stato progettato come uno studio controllato randomizzato in cui i soggetti sono stati divisi in maniera randomizzata in 2 gruppi: Endurance Training Group (ETG) (n=33) e in un gruppo di controllo (CON) (n=28). Lo scopo dello studio è stato quello di valutare gli effetti di dodici settimane di intervento WB-EMS sovrainposto all'esercizio di tipo aerobico, rispetto ai soggetti che nello stesso periodo di tempo hanno svolto attività di tipo aerobico senza la superimposizione delle WB-EMS, sulle prestazioni fisiche e cognitive in soggetti con MCI.

4.3.2. Partecipanti

Cento soggetti sono stati reclutati dal Centro di Ricerca e Formazione in Medicina dell'Invecchiamento (CeRMI) dell'Università Degli Studi del Molise, ma solo sessantuno soggetti (età 71 ± 5.64) rispettavano i principi di inclusione e sono stati assegnati in modo casuale in due gruppi: Endurance Training Group (ETG) (n=33) (età $70 \pm 6,52$) e gruppo di Controllo (CON) (n=28) (età $71,87 \pm 4,56$). Le caratteristiche del campione sono mostrate nella tabella 7.

Tabella 7: Caratteristiche del campione

Variabile	n (%)	PASE	MAC-Q
Totale	61 (100)	127.65 ± 50,34	23.24 ± 2.36
Età (media ± DS)	71.00 ± 5.64		
ETG	33 (54.1)	131.40 ± 44.68	23.73 ± 2.61
Età (media ± DS)	70.00 ± 6.52		
CON	28 (45.9)	123.89 ± 55.87	22.76 ± 2.00
Età (media ± DS)	71.87 ± 4.56		
Uomini	30 (49.2)	128.16 ± 42.61	23.57 ± 2.24
Donne	31 (50.8)	127.00 ± 52.59	23.19 ± 2.54

I criteri di inclusione che stati richiesti ai partecipanti per essere eleggibili per lo studio sono stati: (a) età da 55 a 85 anni; (b) diagnosi clinica di MCI; (c) nessuna frequenza a programmi di esercizio fisico. I criteri di esclusione sono stati: (a) punteggio del mini-mental state examination (MMSE) inferiore a 24 (Folstein et al., 1975); (b) incapacità di camminare per 6 minuti senza assistenza (Enright, 2003); (c) presenza di una condizione medica che influenza le funzioni cognitive e/o motorie; (d) presenza di qualsiasi controindicazione all'utilizzo dell'EMS.

Tutti i partecipanti hanno firmato il consenso informato scritto. Lo studio è stato progettato e condotto in accordo con la Dichiarazione di Helsinki, approvato dal Comitato Bioetico "Azienda Sanitaria Regionale Molise-ASREM" (11487/2020).

La flowchart dello studio è mostrata in figura 11.

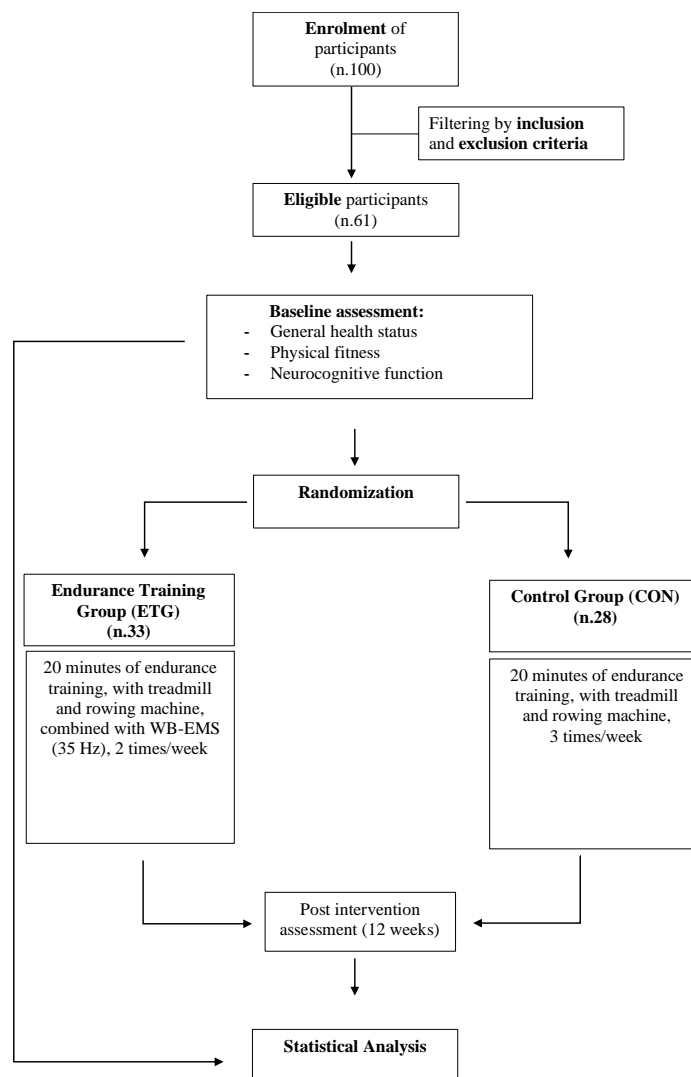


Figura 11: Flowchart dello studio

4.3.2 Procedure sperimentali

Una sessione di familiarizzazione è stata eseguita una settimana prima dell'intervento. Questa sessione aveva lo scopo di far apprendere la modalità corretta di esercizio fisico e di individuare per ogni settore muscolare l'intensità ottimale di stimolazione per ciascun partecipante. Ogni gruppo muscolare è stato sollecitato a intervalli per determinare il massimo stimolo tollerabile di ogni partecipante. L'ultimo valore di stimolazione emesso dall'EMS è stato registrato (Pano-Rodriguez, Beltran-Garrido, Hernandez-Gonzalez, & Reverter-Masia, 2020).

Il gruppo ETG è stato sottoposto a due sessioni di allenamento settimanali, per la durata di dodici settimane, della durata di 20-min che combinava attività di endurance, svolta al treadmill e remoergometro, ad uno stimolo WB-EMS superimposto e supervisionato (Figura 12), utilizzando una stimolazione rettangolare a 35 Hz, 350 μ s, con durata dell'impulso continua. L'intensità di questa tipologia di allenamento è stata programmata sulla base della frequenza cardiaca di riserva (HRR) iniziando dal 60%HRR nella prima settimana, incrementando l'intensità del 5% ogni 3 settimane, fino ad arrivare all'80%HRR nella dodicesima settimana.

Il gruppo CON è stato sottoposto a tre sessioni di allenamento settimanali, per la durata di dodici settimane, di 30-min di attività aerobica, svolta al treadmill e remoergometro, senza la superimposizione della WB-EMS.



Figura 12: Sessione di allenamento endurance con treadmill del gruppo sperimentale

4.3.3 Strumentazione

L'applicazione della WB-EMS è stata eseguita utilizzando l'attrezzatura Miha Bodytec (GmbH, Augsburg, Germania). Questo dispositivo è composto da un'unità centrale che attiva dieci canali attraverso una stimolazione rettangolare a due fasi di corrente asimmetrica, e da un gilet (bio-jacket) in cui sono collocati gli elettrodi. Tale attrezzatura stimola contemporaneamente dieci gruppi muscolari principali, inclusi i muscoli delle braccia superiori, del petto, delle spalle, della schiena superiore e inferiore, degli addominali, dei glutei, della zona dei fianchi e degli arti superiori. Miha Bodytec offre ai partecipanti una completa libertà di movimento. È stata scelta questa apparecchiatura poiché utilizza una connessione via cavo, garantendo una corretta trasmissione dell'impulso mioelettrico senza rischi di perdita del segnale, a differenza dei sistemi wireless. Per questo motivo, l'attrezzatura è certificata come dispositivo elettromedicale.

4.3.4 Valutazione di base

Per la valutazione di base sono state raccolte le seguenti informazioni: dati sociodemografici come età, sesso e scolarità, la scala di attività fisica per gli anziani (PASE) ed il Questionario di valutazione della memoria (MAC-Q) (Crook et al., 1992).

Successivamente è stata somministrata la batteria di test per valutare il livello di efficienza fisica degli anziani (Senior Fitness battery Test) e le prestazioni cognitive tramite test validati.

4.3.4.1 Valutazione dell'efficienza fisica

Il livello generale di PA è stato valutato con il PASE (Washburn et al., 1999). Si tratta di un questionario composto da 12 voci autosomministrate, che valuta la PA effettuata nella settimana precedente durante il tempo libero, le attività domestiche e lavorative. Il punteggio va da 0 a 793, con punteggi più alti che indicano una maggiore PA (Logan et al., 2013). Il punteggio ottenuto dai partecipanti era $131,40 \pm 44,68$ per il ETG, mentre per il CON era $123,89 \pm 55,87$, il che significa un basso livello di PA.

Per valutare le funzioni fisiche, sono stati somministrati i seguenti test: la resistenza dell'arto superiore è stata valutata tramite l'arm curl test, chiedendo ai partecipanti di eseguire il numero massimo di ripetizioni in trenta secondi dell'esercizio di curl del braccio con un peso di 3 kg per

gli uomini e 2 kg per le donne (Liu et al., 2017). La forza dell'arto superiore è stata valutata utilizzando il test di forza della presa delle mani (handgrip test) (Massy-Westropp et al., 2011). I test di arm curl e handgrip sono stati eseguiti bilateralmente.

Inoltre, i partecipanti sono stati sottoposti ai seguenti test: sit-to-stand test per la resistenza degli arti inferiori (C. J. Jones et al., 1999), 8 feet up and go per l'equilibrio dinamico e le capacità di agilità (8FUG) (Cancela et al., 2012), test del cammino di sei minuti per valutare l'idoneità cardiorespiratoria (6MWT) (Enright, 2003), chair sit and reach test per la flessibilità del tronco e degli arti inferiori (C. J. Jones et al., 1998), soda pop test per la coordinazione oculo-manuale (Clark, 1989), Tinetti balance and gait test per l'equilibrio, il cammino e la valutazione del rischio di caduta (Tinetti, 1986) .

4.3.4.2 Valutazione delle prestazioni cognitive

Il livello generale delle capacità cognitive è stato valutato attraverso il Mini-Mental State Examination (MMSE), un test ampiamente utilizzato della funzione cognitiva tra gli anziani; comprende test di orientamento, attenzione, memoria, linguaggio e abilità visuo-spaziali. È la misura di screening cognitivo breve più frequentemente somministrata per l'identificazione della demenza. Tradizionalmente, un punteggio sommario inferiore a 24 è il punto in cui potrebbe essere presente un effettivo deterioramento cognitivo (Dellasega, 1993,)

Un eventuale peggioramento della memoria è stato valutato attraverso il questionario di valutazione della memoria (MAC-Q). Esso è costituito dai sei domande alle quali è possibile rispondere scegliendo una delle risposte proposte. La somministrazione richiede 1-2 minuti. Il punteggio viene calcolato automaticamente.

Un punteggio maggiore o uguale di 25 è indicativo di disturbi di memoria clinicamente rilevanti per i quali potrebbe essere utile un consulto medico.

Per valutare le funzioni cognitive, sono stati somministrati i seguenti test: Il Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) è una misura della memoria verbale in cui il partecipante deve ripetere il maggior numero possibile di parole appena ascoltate in qualsiasi ordine. Questa procedura viene utilizzata, con la stessa lista di parole per cinque volte consecutive, fornendo al paziente almeno 45 secondi per la rievocazione libera delle parole. Questa è la prima parte del test e consiste nella rievocazione immediata (RAVLT_imm).

Dopo un intervallo di 15 minuti, durante il quale vengono eseguiti i test visuo-spaziali, al paziente viene chiesto di ricordare (senza che la lista venga riprodotta dall'esaminatore) il maggior numero

possibile di parole della lista. Questa è la seconda parte del test e consiste nel richiamo differito (RAVLT_diff) (Caltagirone et al., 1995).

Il Trail Making Test (TMT) (Reitan', 1958) è stato utilizzato per valutare il modo di procedere in compiti di ricerca visiva e spaziale e per indagare le capacità attentive del soggetto e la sua capacità di passare rapidamente da uno stimolo numerico a uno alfabetico (Mondini et al., 2021). Questo test ha due parti, ciascuna contenente 25 cerchi su un singolo foglio di carta. Nella parte A i cerchi contengono numeri da 1 a 25, e il compito è quello di collegare i cerchi in ordine numerico il più rapidamente possibile. La parte B contiene 13 cerchi numerati da 1 a 13 e 12 cerchi con le lettere da A a L. In questa parte è richiesto di collegare i cerchi in ordine sequenziale alternando numeri e lettere, ad esempio, 1-A, 2-B, 3-C, ecc. Il punteggio di ogni parte è il numero di secondi richiesti per completare il test.

Lo Stroop Color and Word Test (SCWT) è stato utilizzato per valutare la capacità di inibire l'interferenza cognitiva che si verifica quando l'elaborazione di una specifica caratteristica dello stimolo impedisce l'elaborazione simultanea di un secondo attributo dello stimolo, noto come Effetto Stroop (Scarpina & Tagini, 2017). Lo SCWT è composto da tre schede, con sei file di cinque elementi. La prima sezione (C) contiene 30 rettangoli stampati in quattro colori (blu, verde, rosso o giallo); il soggetto deve riconoscere il colore il più velocemente possibile. La seconda sezione (W) contiene 30 parole comuni stampate nei quattro colori; il soggetto deve nominare il colore, ignorando la parola scritta. La terza sezione (CW) contiene 30 parole di colore stampate in un colore incongruente (ad esempio, la parola blu stampata in rosso; in questo caso, il soggetto deve nominare la parola "rosso"). Il numero di errori e il tempo impiegato per completare ogni condizione sono stati registrati. Il punteggio di interferenza (SCWT_time) e di errore (SCWT_error) sono stati calcolati adottando il metodo proposto da Caffarra e colleghi (Caffarra et al., 2002) e utilizzando le seguenti formule:

$$SCWT_time = CWT - [(WT + CT)/2]$$

dove SCWT_time: punteggio di interferenza temporale; WT: tempo per completare la condizione W; CT: tempo per completare la condizione C; CWT: tempo per completare la condizione CW.

$$SCWT_error = CWE - [(WE + CE)/2]$$

dove SCWT_error: punteggio di interferenza degli errori; WE: errori nella condizione W; CE: errori nella condizione C; CWE: errori nella condizione CW.

Questo test ha una buona affidabilità test-retest (0,86 per il punteggio W, 0,82 per il punteggio C, 0,73 per il punteggio CW) (Golden, 1976).

Per lo screening del funzionamento esecutivo generale legato ai lobi frontali con prove cognitive e comportamentali è stato somministrato il Frontal Assessment Battery (FAB). Essa è una semplice e rapida batteria ideata da un gruppo parigino di neurologi nel 2000 (Dubois et al., 2000), e dopo qualche anno tradotta e tarata in Italia (Iavarone et al., 2004). Il protocollo della FAB è composto da sei prove cognitive e comportamentali:

- 1) **somiglianza**: concettualizzazione di similitudini (in cosa sono simili...?);
- 2) **fluenza fonemica**: flessibilità cognitiva (mi dica il maggior numero di parole che iniziano con la seguente lettera...eccetto nomi propri e cognomi);
- 3) **programmazione di una serie motoria con la mano dominante** (pugno-taglio-piatto serie di Luria) da osservare (3x), da imitare (3x) con l'esaminatore e da fare da solo (6x);
- 4) **risposta ad istruzioni contrastanti** (sensibilità all'interferenza: *Batta due volte quando io batto una volta*);
- 5) **go no-go** (controllo inibitorio: *Non batte quando io batto 2 volte*);
- 6) **comportamento di prensione** (autonomia ambientale: *Non prenda le mie mani*).

Il protocollo della batteria FAB prevede sei prove; ogni prova ha un punteggio variabile da 0 a 3 (Range 0-18) con un tempo di somministrazione della batteria di 10 minuti circa.

Il test di memoria a lungo termine di materiale verbale è stato somministrato attraverso il test di memoria di prosa o chiamato raccontino (di Babcock). Esso consiste in un compito di apprendimento anterogrado, ossia di nuove informazioni, del contenuto di un breve racconto letto dall'esaminatore con storie emotivamente impattanti (es. furto, straripamento, incidente stradale). L'esaminatore legge il racconto e chiede di rievocarlo subito dopo la lettura (rievocazione immediata - RI). Infine, si chiede di rievocare in differita (RD) senza preavvisare il racconto dopo un intervallo temporale occupato da attività non verbali e pertanto non interferenti. Il punteggio totale è la somma dei due punteggi (RI + RD). Si aggiunge a questo punteggio gli aa. di età x .061 e sottrarre gli aa. di scuola x .401. Se la somma totale è superiore a 15.76, il rendimento è normale, se è inferiore è patologico.

Per la valutazione dell'attenzione selettiva visiva è stato somministrato il test delle Matrici Attentive (MA). Vengono mostrate al soggetto tre matrici; ciascuna di esse è costituita da 13 righe di 10 numeri da 0 a 9 ciascuna, disposti in una sequenza casuale. Il soggetto deve sbarrare tutti i numeri uguali a quelli stampati in cima alla matrice ("5" nella I, "2-6" nella II, "1-4-9" nella III).

Le matrici vanno presentate dalla più semplice alla più difficile. Il tempo massimo per ogni matrice è di 45 sec, ma si permette comunque al soggetto di terminare il compito nel caso in cui gli occorresse un tempo maggiore. Se il soggetto impiega meno di 45sec. per completare le singole matrici, è necessario indicare il tempo impiegato scrivendolo in fondo alla matrice stessa. Viene calcolato il numero di risposte esatte (range 0-60 complessivamente nelle tre matrici); il numero di falsi allarmi (range 0-270 complessivamente nelle tre matrici); le omissioni (range 0-60).

4.4 Analisi Statistica

Tutte le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il software SPSS versione 23.0 (IBM, Chicago, IL, USA). Tutte le variabili sono state testate per la distribuzione normale utilizzando il test di Shapiro-Wilk. Per tutti i test statistici il livello è stato fissato a 0,05. La statistica descrittiva è presentata come media e deviazione standard (DS). Le variabili fisiche e cognitive hanno mostrato una distribuzione normale, quindi l'Anova per misure ripetute (RM-ANOVA) è stata eseguita between (ETG vs CON e uomo vs donna) e within (pre- vs post-intervento). In aggiunta, l'interazione tempo*gruppo è stata calcolata. Le variabili indipendenti sono i punteggi ottenuti nei test fisici (arm curl, sit to stand, handgrip, chair sit and reach test, soda pop test, 8FUG, 6MWT, Tinetti balance and gait test) e cognitive (MMSE, RAVLT, TMT, SCWT, FAB, MA, PROSA). Inoltre, le prove di arm-curl e handgrip sono state valutate nei due emilati (destra vs sinistra).

4.5 Risultati

4.5.1 Risultati dell'efficienza fisica

La RM-ANOVA effettuata sulle prestazioni fisiche ha mostrato un effetto significativo del tempo ($F_{(1,59)}=157.904$; $p < 0,001$) per l'arm curl test effettuato sull'arto dominante. Il test ha mostrato che i partecipanti del gruppo ETG e CON, nella valutazione post-intervento, sono stati in grado di eseguire più ripetizioni rispetto alla valutazione pre-intervento ($p < 0,001$). In aggiunta, una differenza significativa è emersa tra gruppi, dove ETG ha effettuato un maggior numero di ripetizioni rispetto a CON ($F_{(1,59)}=0.008$; $p=0,008$). Relativamente al genere, una differenza significativa nel tempo è emersa ($F_{(1,59)}=121.756$; $p < 0,001$), dove sia uomini che donne hanno significativamente migliorato le ripetizioni tra pre- e post-intervento (uomo $p < 0,001$; donna $p < 0,001$); nessuna differenza tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=0.010$; $p= 0.963$).

Per quanto riguarda l'arm curl test effettuato sull'arto non dominante, un effetto significativo nel tempo è emerso ($F_{(1,59)}=77.096$; $p= 0,003$), dove i partecipanti ETG e CON, nella valutazione post-intervento, sono stati in grado di eseguire più ripetizioni rispetto alla valutazione pre-intervento

($p < 0,001$). Nessuna differenza tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=3.755$; $p=0,057$). Relativamente al genere, una differenza significativa nel tempo è emersa ($F_{(1,59)}=79.003$; $p < 0,001$), dove sia le donne che gli uomini hanno significativamente migliorato le ripetizioni tra pre- e post-intervento ($p < 0,001$); tuttavia, nessuna differenza tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=1.350$; $p= 0.250$).

Per quanto riguarda il sit to stand test, un effetto significativo nel tempo è emerso ($F_{(1,59)}=25.872$; $p < 0,001$), dove il gruppo ETG ha mostrato un miglioramento significativo della performance, mentre il gruppo CON non varia le sue prestazioni ($p=0,134$). Un'interazione significativa è emersa ($F_{(1,59)}=8.135$; $p= 0.006$), dove i gruppi si comportano in maniera differente. In particolare, il ETG migliora ed il CON no. In aggiunta, una differenza significativa è emersa tra gruppi, dove ETG ha effettuato un maggior numero di ripetizioni rispetto a CON ($F_{(1,59)}=11.758$; $p= 0,001$). Relativamente al genere, una differenza significativa è emersa nel tempo ($F_{(1,59)}=25.900$; $p < 0,001$), dove sia gli uomini ($p < 0,001$) che le donne ($p=0,008$) migliorano le loro performance. Nessun differenza tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=1.430$; $p= 0.237$).

Un effetto significativo del tempo è stato osservato per il soda pop test ($F_{(1,59)}=21.111$; $p < 0,001$). Il test ha mostrato che i partecipanti del gruppo ETG ($p < 0,001$) e CON ($p=0,011$), nella valutazione post-intervento, hanno incrementato la coordinazione oculo-manuale rispetto alla valutazione pre-intervento. Nessuna differenza tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=0.099$; $p= 0,755$). Relativamente al genere, sia le donne ($F_{(1,59)}=21.601$; $p=0.001$) che gli uomini ($F_{(1,59)}=21.601$; $p=0,003$) hanno significativamente migliorato la performance tra pre- e post-intervento; tuttavia, nessuna differenza tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=0.387$; $p= 0.536$).

Un effetto significativo del tempo è stato osservato per l'hand grip test effettuato sull'arto dominante ($F_{(1,59)}=45.366$; $p < 0,001$). Il test ha mostrato che i partecipanti ETG ($p < 0,001$) e CON ($p < 0,001$), nella valutazione post-intervento, hanno incrementato i valori di forza rispetto alla valutazione pre-intervento. Nessuna differenza tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=0.641$; $p= 0.427$). Relativamente al genere, una differenza significativa nel tempo è emersa ($F_{(1,59)}=46.215$; $p= 0.001$), dove gli uomini ($p= 0.001$) e le donne ($p < 0,001$) hanno significativamente migliorato la forza di presa tra pre- e post-intervento; tuttavia, nessuna differenza tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=2.241$; $p= 0.140$).

Un effetto significativo del tempo è stato osservato per l'hand grip test effettuato sull'arto non dominante ($F_{(1,59)}=46.717$; $p < 0,001$). Il test ha mostrato che i partecipanti ETG ($p < 0,001$) e CON ($p=0,001$), nella valutazione post-intervento, hanno incrementato i valori di forza rispetto alla valutazione pre-intervento. In aggiunta, una differenza significativa è emersa tra gruppi, dove ETG ha mostrato un aumento dei valori di forza rispetto a CON ($F_{(1,59)}=7.766$; $p=0,007$). Relativamente al genere, una differenza significativa nel tempo è emersa ($F_{(1,59)}=46.705$; $p < 0.001$), dove sia le

donne che gli uomini hanno significativamente migliorato la forza di presa tra pre- e post-intervento ($p < 0,001$); tuttavia, nessuna differenza tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=0.377$; $p= 0.541$).

Un effetto significativo del tempo è stato osservato per il 6-minute walking test ($F_{(1,59)}=44.361$; $p < 0,001$). Il test ha mostrato che i partecipanti ETG ($p < 0,001$) e CON ($p=0,020$), nella valutazione post-intervento, hanno incrementato i metri percorsi rispetto alla valutazione pre-intervento. Un'interazione tempo*gruppo è emersa ($F_{(1,59)}=9.843$; $p=0,003$), dove l'ETG migliora più del CON. In aggiunta, una differenza significativa è emersa tra gruppi, dove ETG ha mostrato una migliore prestazione rispetto a CON ($F_{(1,59)}=13.695$; $p < 0,001$). Relativamente al genere, una differenza significativa nel tempo è emersa ($F_{(1,59)}=41.963$; $p < 0,001$), dove sia le donne ($p < 0,001$) che gli uomini ($p=0,001$) hanno significativamente migliorato la prestazione tra pre- e post-intervento; tuttavia, nessuna differenza tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=0.277$; $p= 0.212$).

Un effetto significativo del tempo è stato osservato per l'8 foot up and go test ($F_{(1,59)}=14.416$; $p < 0.001$). Il test ha mostrato che i partecipanti ETG ($p=0,002$) e CON ($p=0,032$), nella valutazione post-intervento, hanno significativamente migliorato la performance rispetto alla valutazione pre-intervento. Nessuna differenza significativa è emersa tra gruppi ($F_{(1,59)}=2.722$; $p= 0,104$). Relativamente al genere, una differenza significativa nel tempo è emersa ($F_{(1,59)}=95.154$; $p= 0.001$), dove sia le donne che gli uomini hanno significativamente migliorato la prestazione tra pre- e post-intervento (uomo $p= 0.013$; donna $p= 0.0019$); tuttavia, nessuna differenza tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=3.053$; $p= 0.767$).

Un effetto significativo del tempo è stato osservato per il Tinetti balance and gait test ($F_{(1,59)}=100.054$; $p < 0.001$). Il test ha mostrato che i partecipanti ETG e CON, nella valutazione post-intervento, hanno significativamente migliorato la performance rispetto alla valutazione pre-intervento ($p < 0,001$). Nessuna differenza significativa è emersa tra gruppi ($F_{(1,59)}=0.020$; $p= 0.887$). Relativamente al genere, una differenza significativa nel tempo è emersa ($F_{(1,59)}=14.909$; $p < 0.001$), dove sia gli uomini che le donne hanno significativamente migliorato la prestazione tra pre- e post-intervento ($p < 0.001$); tuttavia, nessuna differenza tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=0.089$; $p= 0.601$).

Un effetto significativo del tempo è stato osservato per il chair sit and reach test effettuato sull'arto dominante ($F_{(1,59)}=13.955$; $p < 0.001$). Il test ha mostrato che i partecipanti del gruppo ETG ($p=0,014$) e CON ($p=0.008$) hanno migliorato la performance rispetto alla valutazione pre-intervento. Nessuna differenza tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=14.079$; $p=0,371$). Relativamente al genere, una differenza significativa è emersa nel tempo ($p < 0,001$), dove sia gli uomini ($p=0,002$) che le donne ($p=0,038$) hanno migliorato significativamente la loro performance rispetto alla valutazione pre-intervento. Nessuna differenza tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=1.491$; $p=0.227$).

Un effetto significativo del tempo è stato osservato per il chair sit and reach test effettuato sull'arto non dominante ($F_{(1,59)}=29.133$; $p<0.001$). Il test ha mostrato che i partecipanti del gruppo ETG ($p<0,001$) e CON ($p<0,001$) hanno migliorato la performance rispetto alla valutazione pre-intervento. Nessuna differenza tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=0.008$; $p=0,927$). Relativamente al genere, una differenza significativa è emersa nel tempo ($F_{(1,59)}=28.425$; $p<0,001$), dove sia gli uomini ($p=0,001$) che le donne ($p=<0,001$) hanno migliorato significativamente la loro performance rispetto alla valutazione pre-intervento. Nessuna differenza tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=1.622$; $p=0.208$).

I risultati delle performance fisiche sono riportati nella tabella 8.

Tabella 8: Risultati delle prestazioni fisiche. I dati sono riportati come media (DS).

Variable	ETG		CON		Significance	Man		Woman		Significance
	Pre	Post	Pre	Post		Pre	Post	Pre	post	
Arm curl D	20,3(2,1)	24,9(2,4)	20,3(1,8)	22,3(1,8)	Time factor: $F_{(1,59)}=157.904$ $p<0.001$ Interaction: $F_{(1,59)}=23.533$ $p<0.001$ Group factor: $F_{(1,59)}=0.008$ $p=0.008$	20,3(2,3)	23,9(2,5)	20,4(1,6)	23,6(2,5)	Time factor: $F_{(1,59)}=121.756$ $p<0.001$ Interaction: $F_{(1,59)}=0.311$ $p=0.579$ Group factor: $F_{(1,59)}=0.010$ $p=0.920$
Arm curl ND	21,1(2,2)	24,5(1,8)	20,8(1,8)	23,6(1,7)	Time factor: $F_{(1,59)}=77.096$ $p<0.001$ Interaction: $F_{(1,59)}=0.681$ $p=0.413$ Group factor: $F_{(1,59)}=3.755$ $p=0.057$	21,4(2,2)	24,1(1,7)	20,6(1,8)	24,1(1,9)	Time factor: $F_{(1,59)}=79.003$ $p<0.001$ Interaction: $F_{(1,59)}=1.066$ $p=0.306$ Group factor: $F_{(1,59)}=1.350$ $p=0.250$
Sit to stand	14,4(1,9)	17,4(1,8)	14,8(1,7)	15,4(2)	Time factor: $F_{(1,59)}=25.872$ $p<0.001$ Interaction: $F_{(1,59)}=8.135$ $p=0.006$ Group factor: $F_{(1,59)}=11.758$ $p=0.001$	14,7(1,6)	16,4(2)	15,5(2)	16,6(2,3)	Time factor: $F_{(1,59)}=25.900$ $p<0.001$ Interaction: $F_{(1,59)}=1.547$ $p=0.219$ Group factor: $F_{(1,59)}=1.430$ $p=0.237$
Soda pop	7,7(1)	6,4(0,5)	7,5(1,5)	6,7(1,5)	Time factor: $F_{(1,59)}=21.111$ $p<0.001$ Interaction: $F_{(1,59)}=0.572$ $p=0.453$ Group factor: $F_{(1,59)}=0.099$ $p=0.755$	7,6(1,4)	6,6(1)	7,6(1,1)	6,5(1,1)	Time factor: $F_{(1,59)}=21.601$ $p<0.001$ Interaction: $F_{(1,59)}=0.075$ $p=0.785$ Group factor: $F_{(1,59)}=0.387$ $p=0.536$
Handgrip D	23,7(2)	25,5(2,2)	23,7(1,8)	26,2(2)	Time factor: $F_{(1,59)}=45.366$ $p<0.001$ Interaction: $F_{(1,59)}=1.302$ $p=0.258$ Group factor: $F_{(1,59)}=0.641$ $p=0.427$	23,8(1,5)	26,4(2,1)	23,7(2,2)	25,2(2)	Time factor: $F_{(1,59)}=46.215$ $p<0.001$ Interaction: $F_{(1,59)}=3.224$ $p=0.078$ Group factor: $F_{(1,59)}=2.241$ $p=0.140$
Handgrip ND	22,1(1,5)	24,8(1,8)	21,8(1,9)	23,4(1,9)	Time factor: $F_{(1,59)}=46.717$ $p<0.001$ Interaction: $F_{(1,59)}=2.898$ $p=0.094$ Group factor: $F_{(1,59)}=7.766$ $p=0.007$	22,1(1,8)	24,2(1,9)	21,8(1,5)	24,1(2)	Time factor: $F_{(1,59)}=46.705$ $p<0.001$ Interaction: $F_{(1,59)}=0.161$ $p=0.690$ Group factor: $F_{(1,59)}=0.377$ $p=0.541$
6 MWT	469(71,1)	553(67,2)	435,1(79,4)	465,4(71,9)	Time factor: $F_{(1,59)}=44.361$ $p<0.001$ Interaction: $F_{(1,59)}=9.843$ $p=0.003$ Group factor: $F_{(1,59)}=13.695$ $p<0.001$	474,5(59,4)	523,3(82,9)	433(85,9)	502,8(80,7)	Time factor: $F_{(1,59)}=41.963$ $p<0.001$ Interaction: $F_{(1,59)}=0.1.330$ $p=0.254$ Group factor: $F_{(1,59)}=0.277$ $p=0.601$
8 FUG	7,4(1,8)	6,3(1,6)	8(2,1)	7,1(2)	Time factor: $F_{(1,59)}=14.416$ $p<0.001$ Interaction: $F_{(1,59)}=0.330$ $p=0.568$ Group factor: $F_{(1,59)}=2.722$ $p=0.104$	7,7(2,2)	6,7(1,6)	7,5(1,7)	6,7(2)	Time factor: $F_{(1,59)}=95.154$ $p<0.001$ Interaction: $F_{(1,59)}=0.389$ $p=0.535$ Group factor: $F_{(1,59)}=3.053$ $p=0.086$
Timetti	26(1,3)	27,6(0,6)	26,2(1,3)	27,3(1,3)	Time factor: $F_{(1,59)}=100.054$ $p<0.001$ Interaction: $F_{(1,59)}=6.682$ $p=0.012$ Group factor: $F_{(1,59)}=0.020$ $p=0.887$	26(1,2)	27,4(1)	26,2(1,4)	27,5(1)	Time factor: $F_{(1,59)}=14.909$ $p<0.001$ Interaction: $F_{(1,59)}=0.234$ $p=0.630$ Group factor: $F_{(1,59)}=0.089$ $p=0.767$
CSR D	0,5(1,9)	1,5(1,9)	0,1(1,4)	1,4(1,6)	Time factor: $F_{(1,59)}=13.955$ $p<0.001$ Interaction: $F_{(1,59)}=0.090$ $p=0.765$ Group factor: $F_{(1,59)}=0.813$ $p=0.371$	0,1(1,1)	1,4(1,7)	0,6(2)	1,5(1,7)	Time factor: $F_{(1,59)}=14.079$ $p<0.001$ Interaction: $F_{(1,59)}=0.613$ $p=0.437$ Group factor: $F_{(1,59)}=1.491$ $p=0.227$
CSR ND	0,6(1,9)	1,8(1,5)	0,3(1,5)	2(1,8)	Time factor: $F_{(1,59)}=29.133$ $p<0.001$ Interaction: $F_{(1,59)}=0.718$ $p=0.400$ Group factor: $F_{(1,59)}=0.008$ $p=0.927$	0,3(1,6)	1,6(1,3)	0,6(1,9)	2,1(1,8)	Time factor: $F_{(1,59)}=28.425$ $p<0.001$ Interaction: $F_{(1,59)}=0.195$ $p=0.660$ Group factor: $F_{(1,59)}=1.622$ $p=0.208$

ETG: experimental training group; CON: control group; D: Dominant; ND: non-dominant; 6-MWT: 6-minute walk test; 8FUG: 8 feet up and go; CSR: Chair sit and reach test; **Bold**: indicates significant values obtained by the RM-ANOVA.

4.5.2 Risultati delle prestazioni cognitive

La RM-ANOVA effettuata sulle prestazioni cognitive non ha mostrato un effetto significativo del tempo per l'MMSE test effettuato ($F_{(1,59)}=0.238$; $p=0.628$). Inoltre, nessuna differenza significativa è emersa tra gruppi ($F_{(1,59)}=0.491$; $p=0.486$). Relativamente al genere, nessuna differenza nel tempo ($F_{(1,59)}=0.256$; $p=0.615$) e tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=0.015$; $p=0.904$).

Per quanto riguarda il RAVLT imm, una differenza significativa nel tempo è emersa ($F_{(1,59)}=11.477$; $p=0.001$), dove i partecipanti ETG nella valutazione post-intervento hanno mostrato un punteggio più alto rispetto alla valutazione pre-intervento ($p<0.001$) mentre il CON non ha variato i suoi risultati rispetto alla valutazione pre-intervento ($p=0.130$). In aggiunta, una differenza significativa è emersa tra gruppi, dove ETG ha ottenuto un punteggio migliore rispetto a CON ($F_{(1,59)}=17.515$; $p<0.001$). Relativamente al genere, una differenza significativa nel tempo è emersa ($F_{(1,59)}=9.902$; $p=0.013$), dove le donne hanno significativamente migliorato le ripetizioni tra pre- e post-intervento ($p=0.002$), mentre gli uomini non hanno mostrato cambiamenti significativi ($p=0.251$); tuttavia, nessuna differenza tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=0.043$; $p=0.837$).

Per quanto riguarda il RAVLT diff, una differenza significativa nel tempo è emersa ($F_{(1,59)}=16.114$; $p<0.001$), dove i partecipanti ETG nella valutazione post-intervento hanno mostrato una differenza significativa rispetto alla valutazione pre-intervento ($p<0.001$) mentre il CON non ha variato i suoi risultati ($p=0.155$). Nessuna differenza tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=0.548$; $p=0.462$). Relativamente al genere, una differenza significativa è emersa nel tempo ($F_{(1,59)}=16.516$; $p<0.001$), dove sia gli uomini che le donne hanno significativamente migliorato i punteggi tra pre- e post-intervento (uomo $p=0.005$; donna $p=0.007$); tuttavia, nessuna differenza tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=0.011$; $p=0.915$).

Una differenza significativa nel tempo è emersa nello Stroop tempo ($F_{(1,59)}=14.982$; $p<0.001$), dove i partecipanti ETG ($p=0.001$) e CON ($p=0.050$) nella valutazione post-intervento hanno significativamente ridotto il tempo impiegato per sostenere la prova rispetto alla valutazione pre-intervento. Nessuna differenza tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=0.524$; $p=0.472$). Relativamente al genere, una differenza significativa nel tempo è emersa ($F_{(1,59)}=15.441$; $p<0.001$), dove sia le donne ($p=0.006$) che gli uomini ($p=0.009$) hanno significativamente migliorato la performance tra pre- e post-intervento; tuttavia, nessuna differenza tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=1.054$; $p=0.309$).

Per quanto riguarda lo Stroop errore, nessuna differenza nel tempo è emersa ($F_{(1,59)}=1.778$; $p=0.188$). Nessuna differenza tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=3.038$; $p=0.087$). Relativamente al genere,

nessuna differenza nel tempo ($F_{(1,59)}=2.087$; $p= 0.154$) e tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=1.209$; $p= 0.315$).

Per quanto riguarda il TMT test, nessuna differenza significativa nel tempo ($F_{(1,59)}= 0.152$; $p=0.698$) e tra gruppi ($F_{(1,59)}=0.012$; $p=0.912$) è emersa. Relativamente al genere, nessuna differenza significativa nel tempo ($F_{(1,59)}=0.185$; $p= 0.668$) e tra gruppi ($p= 1.907$) è emersa.

Una differenza significativa nel tempo è emersa nel FAB test ($F_{(1,59)}=14.416$; $p< 0,001$), dove sia i partecipanti ETG ($p=0,001$) che CON ($p=0,043$), nella valutazione post-intervento, hanno mostrato miglioramento della prestazione rispetto alla valutazione pre-intervento. Nessuna differenza significativa è emersa tra gruppi ($F_{(1,59)}=0.135$; $p=0,715$). Relativamente al genere, una differenza significativa nel tempo è emersa ($F_{(1,59)}=14.834$; $p= 0,001$), dove sia le donne ($p=0,019$) che gli uomini ($p=0.004$) hanno significativamente migliorato la prestazione tra pre- e post-intervento; tuttavia, nessuna differenza tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=0.031$; $p= 0.860$).

Nessuna differenza significativa nel tempo è emersa nel PROSA test ($F_{(1,59)}=0.933$; $p=0.338$). Una differenza significativa è emersa tra gruppi, dove ETG ha ottenuto un punteggio migliore rispetto a CON ($F_{(1,59)}=4.141$; $p=0.046$). Relativamente al genere, nessuna differenza significativa nel tempo ($F_{(1,59)}=1.064$; $p=0.306$) e tra gruppi ($F_{(1,59)}=2.477$; $p=0.121$) è emersa.

Una differenza significativa nel tempo è emersa nel test delle matrici attentive ($F_{(1,59)}=36.538$; $p< 0,001$), dove i partecipanti ETG ($p<0,001$) e CON ($p=0.018$), nella valutazione post-intervento, hanno mostrato miglioramento della prestazione rispetto alla valutazione pre-intervento. Un'interazione tempo*gruppo è emersa ($F_{(1,59)}=6.018$; $p=0.017$), dove i due gruppi si comportano in modo diverso, osservando come l'ETG migliori più del gruppo CON. In aggiunta, una differenza significativa è emersa tra gruppi, dove ETG ha ottenuto un punteggio migliore rispetto a CON ($F_{(1,59)}=6.352$; $p=0.014$). Relativamente al genere, una differenza significativa nel tempo è emersa ($F_{(1,59)}=36.741$; $p< 0,001$), sia gli uomini che le donne hanno significativamente migliorato il punteggio tra pre- e post-intervento (uomo $p< 0.001$; donna $p= 0.001$); tuttavia, nessuna differenza tra gruppi è emersa ($F_{(1,59)}=0.269$; $p= 0.606$).

I risultati delle performance cognitive sono riportati nella tabella 9.

Tabella 9: Risultati delle prestazioni cognitive. I dati sono riportati come media (DS).

Variable	ETG		CON		Significance	Man		Woman		Significance
	Pre	Post	Pre	Post		Pre	Post	Pre	post	
MMSE	27,3(1,5)	27,4(1,5)	27,1(1,4)	27,2(1,9)	Time factor: $F_{(1,59)}=0.238$ $p=0.628$ Interaction: $F_{(1,59)}=0.010$ $p=0.921$ Group factor: $F_{(1,59)}=0.491$ $p=0.486$	27,1(1,6)	27,4(1,6)	27,3(1,3)	27,2(1,8)	Time factor: $F_{(1,59)}=0.256$ $p=0.615$ Interaction: $F_{(1,59)}=1.332$ $p=0.253$ Group factor: $F_{(1,59)}=0.015$ $p=0.904$
RAVLT Imm	39,2(4,5)	44,9(3,7)	39,2(3,7)	37,8(4,6)	Time factor: $F_{(1,59)}=11.477$ $p<0.001$ Interaction: $F_{(1,59)}=31.852$ $p<0.001$ Group factor: $F_{(1,59)}=17.515$ $p<0.001$	39,9(4,1)	41,2(4,8)	38,5(4,1)	42,1(6,1)	Time factor: $F_{(1,59)}=9.902$ $p=0.003$ Interaction: $F_{(1,59)}=2.227$ $p=0.141$ Group factor: $F_{(1,59)}=0.043$ $p=0.837$
RAVLT diff	9,9(3,4)	12(3,5)	10(3)	10,8(3,7)	Time factor: $F_{(1,59)}=16.114$ $p<0.001$ Interaction: $F_{(1,59)}=3.583$ $p=0.063$ Group factor: $F_{(1,59)}=0.548$ $p=0.462$	9,9(3,5)	11,4(3,3)	10(3)	11,5(3,6)	Time factor: $F_{(1,59)}=16.516$ $p<0.001$ Interaction: $F_{(1,59)}=0.016$ $p=0.898$ Group factor: $F_{(1,59)}=0.011$ $p=0.915$
Stroop t	15,2(1,7)	13,2(4,1)	14,4(2,2)	13,2(2,6)	Time factor: $F_{(1,59)}=14.982$ $p<0.001$ Interaction: $F_{(1,59)}=0.849$ $p=0.361$ Group factor: $F_{(1,59)}=0.524$ $p=0.472$	14,5(2,1)	12,9(3)	15,1(1,8)	13,5(3,9)	Time factor: $F_{(1,59)}=15.441$ $p<0.001$ Interaction: $F_{(1,59)}=0.009$ $p=0.924$ Group factor: $F_{(1,59)}=1.054$ $p=0.309$
Stroop err	0,4(2,4)	-1(4,5)	0,6(1,2)	0,7(2,3)	Time factor: $F_{(1,59)}=1.778$ $p=0.188$ Interaction: $F_{(1,59)}=2.166$ $p=0.146$ Group factor: $F_{(1,59)}=3.038$ $p=0.087$	0,4(1)	-0,6(5,1)	0,7(2,5)	0,2(1,6)	Time factor: $F_{(1,59)}=2.087$ $p=0.154$ Interaction: $F_{(1,59)}=0.283$ $p=0.597$ Group factor: $F_{(1,59)}=1.029$ $p=0.315$
TMT	19(10,2)	18,4(9,8)	18,6(8,5)	18,4(8,2)	Time factor: $F_{(1,59)}=0.152$ $p=0.698$ Interaction: $F_{(1,59)}=0.054$ $p=0.818$ Group factor: $F_{(1,59)}=0.012$ $p=0.912$	20,9(8,1)	19,2(8,5)	16,9(10,2)	17,6(9,6)	Time factor: $F_{(1,59)}=0.185$ $p=0.668$ Interaction: $F_{(1,59)}=1.040$ $p=0.312$ Group factor: $F_{(1,59)}=1.907$ $p=0.173$
FAB	17,4(1,2)	18,4(0,8)	17,5(1,7)	18,1(1)	Time factor: $F_{(1,59)}=14.416$ $p<0.001$ Interaction: $F_{(1,59)}=0.574$ $p=0.451$ Group factor: $F_{(1,59)}=0.135$ $p=0.715$	17,5(1,5)	18,2(0,9)	17,3(1,3)	18,3(0,9)	Time factor: $F_{(1,59)}=14.834$ $p<0.001$ Interaction: $F_{(1,59)}=0.168$ $p=0.684$ Group factor: $F_{(1,59)}=0.031$ $p=0.860$
Prosa	24,3(1,8)	25,1(3,3)	23,7(1,4)	23,7(3,2)	Time factor: $F_{(1,59)}=0.933$ $p=0.338$ Interaction: $F_{(1,59)}=0.852$ $p=0.360$ Group factor: $F_{(1,59)}=4.141$ $p=0.046$	23,9(1,7)	23,8(2,9)	24,1(1,6)	25,1(3,6)	Time factor: $F_{(1,59)}=1.064$ $p=0.306$ Interaction: $F_{(1,59)}=2.022$ $p=0.160$ Group factor: $F_{(1,59)}=2.477$ $p=0.121$
Attention Matrices	43,6(2,7)	49,4(6,6)	43(2,4)	45,5(4,3)	Time factor: $F_{(1,59)}=36.538$ $p<0.001$ Interaction: $F_{(1,59)}=6.018$ $p=0.017$ Group factor: $F_{(1,59)}=6.352$ $p=0.014$	43,1(2,7)	48,3(6)	43,5(2,5)	47(5,9)	Time factor: $F_{(1,59)}=36.741$ $p<0.001$ Interaction: $F_{(1,59)}=1.447$ $p=0.234$ Group factor: $F_{(1,59)}=0.269$ $p=0.606$

ETG: experimental training group; CON: control group; RAVLT= ray auditory verbal learning test; Imm= immediate; diff= differite; t= time; err= error; TMT= trial making test; Bold: indicates significant values obtained by the RM-ANOVA.

4.6 Discussioni

4.6.1 Performance fisiche

Questo è stato il primo studio in cui la WB-EMS è stata applicata a soggetti con declino cognitivo con l'obiettivo di prevenire l'insorgenza di patologie croniche di demenza, per esempio AD, rallentando quindi il declino cognitivo stesso. Il concomitante miglioramento dell'aspetto motorio in questi soggetti ha come novità l'utilizzo della WB-EMS con una frequenza di stimolazione di 35 HZ. Dalla letteratura si evince che alcune frequenze sono indicate per provocare una stimolazione più intensa delle specifiche fibre muscolari (Dreibati et al., 2010). Le frequenze di stimolazione fino a 50 Hz sembrano attivare principalmente le fibre muscolari di tipo I più lente, mentre frequenze comprese tra 50 e 120 Hz sembrano stimolare le fibre di tipo II più veloci. Tuttavia, non esiste un consenso scientifico su questo argomento (Kemmler & von Stengel, 2013; Weissenfels et al., 2018), il che significa che gli studi che esaminano l'effetto del WB-EMS su specifici gruppi muscolari devono tenere conto degli effetti presunti delle diverse frequenze di stimolazione.

In seguito a dodici settimane di allenamento con WB-EMS, miglioramenti significativi nella forza degli arti superiori (arm curl) sono stati evidenziati in entrambi i gruppi. Il miglioramento della forza degli arti superiori, ed in particolare una differenza significativa tra l'ETG ed il CON nel test con arto dominante, dove il gruppo CON ha peggiorato le performance rispetto al ETG ($p=0.008$), probabilmente è dovuto all'elettromiostimolazione sovrainposta al movimento ed alla tipologia di attività svolta al remoergometro, che ha implementato l'intensità di lavoro muscolare ed un maggiore reclutamento di unità motorie a contrazione rapida durante l'esercizio aerobico. Per quanto riguarda l'arto non dominante, abbiamo osservato un miglioramento di entrambi i gruppi nel tempo ($p<0,001$), senza nessuna differenza significativa tra i gruppi. Probabilmente, il miglioramento della forza negli arti superiori anche nell'arto non dominante, in entrambi i gruppi, è dovuto al lavoro svolto su remoergometro. Il miglioramento della forza degli arti inferiori (sit to stand test), osservato nel tempo in entrambi i gruppi, risulta correlata a miglioramenti significativi nella capacità di cammino e di equilibrio (6 MWT e Tinetti balance and gait Test). In particolare, abbiamo osservato nel 6MWT un miglioramento significativo di entrambi i gruppi tra pre e post valutazione, ma abbiamo visto come vi sia un'importante interazione tempo*gruppo ($p=0,003$) che dimostra come l'ETG migliori più del controllo, spiegando quindi l'effetto positivo fornito dalle WB-EMS sovrainposto all'esercizio aerobico. Inoltre, abbiamo osservato una differenza significativa tra gruppi, dove l'ETG migliora la sua performance rispetto al gruppo CON ($p<0,001$). Per quanto riguarda il tinetti balance and gait test, abbiamo osservato un miglioramento

in entrambi i gruppi tra pre e post valutazione, ma anche in questo caso abbiamo osservato un'interazione tempo*gruppo ($p=0,0012$) che dimostra come l'ETG migliori più del controllo. Ipotizziamo che questi risultati siano dovuti alla minor base di appoggio consentita durante la camminata su treadmill, che di conseguenza ha migliorato l'equilibrio e il controllo della camminata. Inoltre, diversi studi clinici randomizzati sull'esercizio aerobico condotti su adulti anziani hanno fornito evidenze che la partecipazione a programmi di esercizio fisico aerobico porto ad un miglioramento delle funzioni cognitive (Voss et al., 2011) e a un aumento del volume cerebrale in specifiche regioni, come il cortex prefrontale (S. Colcombe & Kramer, 2003) e l'ippocampo (Erickson et al., 2011). Alcuni studi longitudinali hanno mostrato risultati favorevoli all'ipotesi che una maggiore attività fisica predica una funzione cognitiva stabile (Chang et al., 2010; Yaffe et al., 2009) e un volume di materia grigia (Bherer et al., 2013). Nello studio di Makizako et al. (Makizako et al., 2013) essi confermano che le prestazioni della memoria sono significativamente associate positivamente alla capacità di esercizio, valutata tramite il test della camminata di 6 minuti (6MWT), negli adulti anziani con MCI. Dopo aver aggiustato per età e sesso, la densità della materia grigia nel giro temporale medio sinistro, nel giro occipitale medio e nell'ippocampo ha mostrato correlazioni positive con la capacità di esercizio.

Dodici settimane di allenamento con WB-EMS hanno portato a miglioramenti significati nella capacità di velocità e agilità (8-feet up an go test) in entrambi i gruppi. Gli studi hanno anche dimostrato che una ridotta cognizione è associata a una peggiore performance del 8FUG test (Katsumata et al., 2011; Mcgough et al., 2011), e che l'8FUG sembra essere associato alla funzione esecutiva (Onen,2008). L'8FUG è un test ben consolidato, semplice e rapidamente eseguibile che consiste in una sequenza di movimenti: partendo dalla posizione seduta su una sedia, alzandosi e camminando tre metri, girandosi, camminando di nuovo verso la sedia e sedendosi di nuovo (Podsiadlo et al., 1991). Il risultato principale è il tempo impiegato per completare il test. L'8FUG è ampiamente utilizzato per valutare la deambulazione e la mobilità ed è mostrato di avere una buona affidabilità nelle persone con AD (Ries et al., 2009). È stato indicato che sia la velocità di deambulazione ridotta che la performance all'8FUG possono predire il declino cognitivo futuro (Katsumata et al., 2011). Inoltre, una meta-analisi (Quan et al., 2017) ha suggerito che un'andatura lenta o ridotta è significativamente associata a un rischio elevato di declino cognitivo e demenza nelle popolazioni anziane. Basandoci su questi risultati, una minore velocità dell'andatura potrebbero essere fattori sottostanti per spiegare la relazione tra sarcopenia e compromissione cognitiva.

La differenza significativa osservata nell' ETG e CON, tra pre e post valutazione, nel soda pop test, un test utilizzato per valutare la destrezza manuale e la coordinazione oculo-manuale, è stata

probabilmente dovuta all'adattamento neurale osservato anche in altri studi dopo l'esposizione a WB-EMS (Gondin et al., 2006).

Per quanto riguarda la forza della presa valutata tramite handgrip test, sia su arto dominante che no, abbiamo osservato un miglioramento di entrambi i gruppi tra pre e post valutazione. Inoltre, il miglioramento significativo nell'ETG rispetto al gruppo CON della forza nell'handgrip test, osservato sull'arto non dominante ($p=0,007$), risulta essere di ottima rilevanza nell'ambito del declino cognitivo. Infatti, la perdita di forza della presa è, oltre ad una manifestazione ben riconosciuta del declino motorio legato all'età e delle sindromi geriatriche come la sarcopenia e fragilità (Buchman et al., 2007), strettamente correlato al declino cognitivo. È riportato infatti che la sarcopenia porta all'inattività fisica, e il declino fisico è stato costantemente associato al futuro declino cognitivo (Cabett Cipolli et al., 2019). I percorsi infiammatori e ormonali e l'atrofia cerebrale potrebbero spiegare l'associazione tra sarcopenia e compromissione cognitiva (Iannuzzi-Sucich et al., 2002; Schaap et al., 2006). Gli anziani con bassa forza della presa mostrano spesso sintomi che possono interferire con le prestazioni cognitive e fisiche, come il declino della mobilità e dell'equilibrio e il deterioramento della funzione esecutiva e della memoria (Firth et al., 2018). Dalla meta-analisi di Cui et al (Cui et al., 2021) si osserva che la forza della presa fosse inversamente associata al rischio di declino cognitivo e demenza nelle popolazioni di mezza età e anziane. In altre parole, la forza della presa potrebbe essere un indicatore indiretto non cognitivo precoce del successivo declino cognitivo o dell'insorgenza della demenza. Una maggiore forza della presa potrebbe riflettere l'integrità del sistema neuromuscolare e una maggiore resistenza allo stress ossidativo e all'infiammazione potrebbe estendersi alla preservazione della funzione cognitiva (Weaver et al., 2002). Diversi aspetti potenziali possono spiegare la relazione tra la forza della presa e la compromissione cognitiva. In primo luogo, lo stress ossidativo e l'infiammazione sono ben noti per essere direttamente correlati al declino cognitivo (Glade, 2010) e all'insorgenza della disfunzione cognitiva (Pedersen e Febbraio, 2012). Prove accumulate hanno mostrato che il muscolo scheletrico ha un ruolo secretorio di citochine e altri peptidi, come il BDNF, IL-6, l'IL-8, l'IL-15, ecc., che sono coinvolti nei processi infiammatori (Pedersen & Febbraio, 2012) e nella perdita di forza muscolare (Alemán et al., 2011). Il declino della massa muscolare e della forza potrebbe anche ridurre l'espressione del BDNF e del fattore di crescita simile all'insulina-1, entrambi considerati coinvolti nell'apprendimento e nella plasticità neurale (Pedersen & Febbraio, 2012), quindi una minore forza della presa potrebbe causare compromissione cognitiva. Inoltre, una debole forza della presa potrebbe essere un segno precoce di compromissione cognitiva, poiché la forza della presa potrebbe essere riflessa dal cambiamento dell'attività del sistema nervoso o dall'integrità della sostanza bianca (Jeong et al., 2018). Risultati precedenti suggeriscono

che la struttura cerebrale potrebbe essere associata alla forza della presa e ai cambiamenti cognitivi (Sachdev et al., 2005).

Nell'analisi per genere, per quanto riguarda l'Handgrip test dell'arto dominante e no, vi è un miglioramento degli uomini e delle donne in pre-post. Non è emerso invece nessun cambiamento significativo tra i gruppi. In generale, risulta essere importante un miglioramento in entrambi i sessi poiché alcuni studi osservano un netto decremento della forza della presa nelle donne over 55 (probabilmente a causa della menopausa) (Phillips et al.; 1993), mentre altri osservano un decremento della forza con handgrip negli uomini linearmente all'avanzare dell'età (Samson et al.; 2000). Risulta quindi importante un miglioramento della forza nelle donne, poiché in letteratura si è visto come vi sia una diminuzione della forza quasi del doppio nelle donne rispetto agli uomini, con una maggiore preoccupazione in termini di sarcopenia (Van kan et al., 2008).

Per quanto riguarda l'arm curl test, significative differenze nel tempo sono state osservate sia nell'uomo che nella donna nell'arto dominante e no ($p < 0,001$). Questo risulta essere in accordo con alcuni studi che hanno indicato una maggiore tolleranza alla fatica nelle donne rispetto agli uomini (Häkkinen, 1993; Misner et al., 1990), ma contemporaneamente una maggiore forza degli uomini rispetto alle donne anziane (Demura et al., 2011). Inoltre, nonostante precedenti indagini indicano che la maggiore capacità delle donne di resistere alla fatica sembri diminuire in base all'aumento della necessità di sforzo o addirittura che le donne presentino una maggiore capacità di resistenza alla fatica solo in sforzi sub-massimali eseguiti a intensità fino al 70% della contrazione volontaria massima, lo studio di Salvador et al (Péricles Salvador et al., 2005) ha indicato che tale fatto può essere notato anche in esercizi di forza eseguiti a un'intensità equivalente all'80% di 1-RM.

Una possibile spiegazione di tale fenomeno può essere dovuta alla variazione della proporzione dei tipi di fibre muscolari tra uomini e donne può interferire con la capacità di resistere alla fatica, poiché, in termini generali, le donne presentano differenze minori nella proporzione tra le fibre di tipo I e II rispetto agli uomini (Hostler et al., 2001), e questo potrebbe aiutare ad aumentare la capacità di resistere agli sforzi sub-massimali per periodi prolungati.

Differenze significative nel tempo sono state osservate, con un miglioramento di entrambi i gruppi per quanto riguarda la flessibilità della catena cinetica posteriore (chair sit and reach). Diversi studi hanno dimostrato un aumento della flessibilità soprattutto nelle donne, a causa di modifiche nell'architettura e nella struttura del tessuto connettivo, riducendo la tensione passiva e la rigidità dei tessuti che circondano le articolazioni (Carneiro et al., 2015; Morton et al., 2011). Non sono state osservate differenze significative o interazioni tra gruppi temporali per quanto riguarda la

flessibilità e il range di movimento, nonostante i risultati precedenti abbiano valutato un aumento significativo della flessibilità dopo l'esposizione alla WB-EMS (Le, 2024; Waculikova, 2022). Una possibile spiegazione potrebbe essere legata all'età dei partecipanti, poiché il naturale declino della forma fisica funzionale con l'avanzare dell'età implica che un miglioramento significativo richiede spesso un periodo di esposizione più lungo.

Per quanto riguarda la capacità di cammino valutata tramite il 6MWT, abbiamo osservato miglioramenti significativi nel tempo sia nelle donne che negli uomini ($p < 0,001$). Questo in accordo con lo studio di Serra et al (Serra et al., 2015) in cui hanno trovato un'associazione tra la performance del test dei sei minuti di cammino (6MWT) e la qualità della vita correlata alla salute (HRQoL); inoltre, questa associazione è risultata essere ancora più specifica per genere: una migliore performance del 6MWT è stata associata a punteggi più alti per i domini di funzionamento fisico, ruolo fisico, funzionamento sociale e salute generale nelle donne; inoltre, Steffen et al (Steffen et al., 2002) osservano un declino in entrambi i sessi nel 6MWT. Makizako et al. (Makizako et al., 2013) hanno confermato che le prestazioni della memoria erano significativamente associate in modo positivo con la capacità di esercizio valutata attraverso il 6MWT negli anziani con MCI. Essi hanno infatti osservato come la densità della materia grigia nel giro temporale medio sinistro, nel giro occipitale medio e nell'ippocampo ha mostrato correlazioni positive con la capacità di esercizio.

4.6.2 Performance cognitive

Nessun miglioramento significativo è stato osservato nella funzionalità cognitiva generale (MMSE). Probabilmente questo è dovuto al limitato periodo di applicazione del protocollo sperimentale, che però può ben far sperare avendo comunque osservato come non ci siano dei peggioramenti dopo 12 settimane. Per quanto riguarda il FAB test, abbiamo osservato una differenza significativa tra pre e post valutazione in entrambi i gruppi ($p < 0,001$). Ricerche precedenti hanno indicato che sia l'allenamento aerobico che quello di resistenza, o una combinazione dei due, possono avere effetti positivi sulla funzione cognitiva (Ni et al., 2016; Reynolds et al., 2016). Colcombe e colleghi (S. Colcombe & Kramer, 2003) hanno dimostrato che le regioni cerebrali della rete attenzionale sono più attive in individui molto in forma e allenati aerobicamente. Un anno di allenamento aerobico moderato negli anziani ha anche mostrato un miglioramento della connettività funzionale tra regioni cerebrali che normalmente subiscono interruzioni dovute all'età (Voss et al., 2010). Oltre ai meccanismi strutturali e funzionali del cervello, i benefici dell'esercizio fisico sulla funzione cognitiva potrebbero derivare anche da

meccanismi indiretti (Petzinger et al., 2013). Ad esempio, Hamer et al. (Hamer et al., 2006) hanno suggerito che l'allenamento aerobico può migliorare la cognizione attraverso il miglioramento delle condizioni di salute (come la riduzione dello stress e dei problemi del sonno) e la diminuzione delle malattie croniche (ad esempio, infiammazione e malattie coronariche) che influiscono anche sulle funzioni neurocognitive. L'esercizio fisico è infatti noto per migliorare le capacità mentali riducendo la depressione, l'ansia e lo stress cronico, e aumentando l'autoefficacia (Stults-Kolehmainen & Bartholomew, 2012). Numerosi studi dimostrano che il miglioramento delle prestazioni in compiti di apprendimento della sequenza motoria è mediato dalla plasticità nei sistemi cortico-cerebellare e cortico-striatale (Doyon et al., 2009; Doyon & Benali, 2005). Si ritiene, inoltre, che l'angiogenesi cerebrale e il miglioramento della vascolarizzazione siano alla base di alcuni dei benefici dell'AE sulla cognizione. In particolare, si ipotizza che la crescita di nuovi capillari dai vasi preesistenti promuova la crescita delle cellule neuronali e la sinaptogenesi (Churchill et al., 2002).

Dopo 12 settimane di allenamento con WB-EMS, sono stati osservati miglioramenti significativi nella memoria immediata (RAVLT imm). In particolare, il gruppo ETG migliora nel tempo mentre il gruppo CON tende a mantenere i propri risultati, sottolineando l'importanza della pratica di attività fisica per questi soggetti. È stato dimostrato che l'esercizio fisico sollecita significativamente la plasticità cerebrale negli adulti, e contribuisce a mantenere o migliorare questa plasticità anche negli anziani e nelle popolazioni fragili (Bherer et al., 2013). Questo evidenzia come l'esercizio fisico sia consigliabile sia a scopo preventivo sia nelle fasi iniziali delle malattie neurodegenerative. Per questo motivo, nel nostro studio, abbiamo reclutato soggetti con sintomatologia di MCI. Possiamo dunque ipotizzare che l'esercizio fisico prolungato e strutturato, che porta miglioramenti nell'attenzione selettiva, possa essere benefico per questi soggetti.

Entrambi i gruppi hanno mostrato miglioramenti significativi nell'attenzione selettiva e processi visuo-attentivi ($p < 0,001$) tra pre e post-intervento (Stroop errori, TMT e Matrici attentive). Inoltre, abbiamo notato una significativa interazione con l'ETG che nel tempo tende a migliorare in maniera più importante rispetto al CON. Erikson et al. (Erikson et al., 2009) hanno confermato che una maggiore capacità di esercizio era associata a volumi cerebrali maggiori in specifiche regioni, tra cui il giro temporale medio sinistro, il giro occipitale medio e l'ippocampo tra i soggetti con MCI. I volumi della materia grigia nel lobo temporale mediale, inclusi le regioni entorinali, parahippocampali e dell'ippocampo, possono contribuire a predire il successivo declino cognitivo e la conversione da MCI a AD (Ferreira LK et al., 2011) e possono essere importanti per mantenere la funzione della memoria (Apostolova et al., 2010).

Per quanto riguarda la capacità di inibizione e flessibilità cognitiva (Stropp_time), abbiamo osservato un miglioramento di entrambi i gruppi dopo 12 settimane. In generale, lo switching sta emergendo come una delle funzioni cognitive più ubiquitarie per passare in modo flessibile tra compiti, posizioni o oggetti ed è associato alla transizione da MCI a AD (Sinai et al., 2010). Dalla revisione sistematica di Li et al. (H. Li et al., 2022), essi osservano che la metà degli studi esaminati riportava miglioramenti significativi nelle misure composite della funzione cognitiva per i gruppi sottoposti ad esercizio fisico rispetto ai gruppi di controllo, includendo la funzione esecutiva (Combourieu Donnezan et al., 2018; Scherder et al., 2005; Yoon et al., 2018), la memoria di lavoro (Hong et al., 2018) e la velocità di elaborazione (Scherder et al., 2005; Yogev-Seligmann et al., 2021; Yoon et al., 2018). Alcuni ricercatori hanno suggerito che i miglioramenti nella funzione cognitiva potrebbero essere attribuiti ai miglioramenti nella forma fisica cardiovascolare dovuti all'esercizio (Angevaren et al., 2008). I cambiamenti nella forza della presa e nella velocità di camminata sono stati correlati con lo stato mentale e la cognizione fluida (Clouston et al., 2013). Un altro aspetto importante da tenere in considerazione è il risultato ottenuto nel RAVLT diff, dove nel tempo l'ETG migliora significativamente ($p < 0,001$) mentre CON tende a mantenere i propri risultati tra pre e post valutazione ($p = 0.155$). Questi, insieme ai risultati significativi ottenuti nel RAVLT(imm) sono importanti poiché, in base ad alcuni studi, il RAVLT risulta essere un test neuropsicologico sensibile che può differenziare il deterioramento da MCI a demenza, specificamente nelle misure di richiamo ritardato, apprendimento totale, velocità di apprendimento (Dawidowicz et al., 2021). Questo a dimostrazione del fatto che la sovrapposizione delle WB-EMS può essere un valido supporto per ottenere significativi miglioramenti in questi soggetti anche in dodici settimane.

Gli studi di neuroscienze cognitive che impiegano tecniche di neuroimaging forniscono ulteriori prove dell'impatto dell'attività fisica sulla funzione e sulla struttura del cervello. La connettività funzionale, l'estensione con cui diverse regioni del cervello si attivano in sincronia l'una con l'altra durante un compito o quando non si è diretti verso un compito specifico (noto anche come stato di riposo), è una misura della funzione cerebrale. Un aumento della connettività funzionale nella rete in modalità predefinita (DMN), una rete di attivazione comunemente studiata che si ritiene importante per l'introspezione e il recupero della memoria (Buckner et al., 2008), durante lo stato di riposo è stato osservato negli anziani con MCI dopo 12 settimane di attività fisica aerobica (Chirles et al., 2017). I cambiamenti nella connettività DMN sono riscontrati in molte malattie dell'invecchiamento (Binnewijzend et al., 2012; Greicius et al., 2004; Z. Zhang et al., 2012). Cambiamenti nella connettività funzionale sono stati osservati anche in diverse reti cerebrali dopo

altri tipi di allenamento fisico (Landsmann et al., 2016; Magon et al., 2016) suggerendo una specificità degli effetti in base alla forma di allenamento fisico.

Il miglioramento significativo osservato nella memoria a lungo termine di materia verbale, testato attraverso la memoria di prosa o raccontino di Babcock, tra l'ETG ed il CON ($p=0.046$) si trova in accordo con quanto visto in letteratura. Nella revisione di Loprinzi et al. (Loprinzi et al., 2019), essi osservano che, tra le persone con MCI, l'esercizio fisico era associato a una migliore funzione mnemonica rispetto a un gruppo di controllo non praticante esercizio. Il potenziale effetto benefico dell'esercizio aerobico sulla funzione mnemonica in questa popolazione è stato associato a un aumento del volume dell'ippocampo (una struttura sensibile al cambiamento indotto dall'esercizio attraverso la neurogenesi e la proliferazione cellulare) e ai livelli di BDNF (coinvolto nella crescita e sopravvivenza cellulare e nella promozione della memoria) (Cancela et al., 2016).

La suddivisione del campione in uomini e donne, ci ha permesso di esplorare le differenze di genere nei vari domini cognitivi. Nello studio abbiamo osservato come le donne migliorino, rispetto agli uomini, nella rievocazione immediata. In uno studio precedente (Xie et al., 2024), i ricercatori hanno osservato che le donne ottenevano risultati migliori degli uomini nei compiti di memoria verbale (Guerrero-Berroa et al., 2014; C. Moran et al., 2021) ed il possibile meccanismo rimane poco chiaro. Gli ormoni sessuali sono neuroprotettivi in entrambi i sessi (Pike et al., 2009), e l'estrogeno può svolgere un ruolo importante nelle differenze cognitive. I recettori dell'estrogeno sono abbondanti nell'ippocampo umano e nella corteccia prefrontale, che sono coinvolti nella memoria (MCEWEN Harold & Milliken, 2001). Ricerche precedenti sugli animali indicano che l'estradiolo è l'estrogeno più importante per preservare la funzione dell'ippocampo, e la memoria è influenzata dall'espressione relativa dei recettori dell'estrogeno mentre interagiscono con l'estradiolo (Bean et al., 2014). I risultati di uno studio longitudinale suggeriscono che la memoria verbale diminuisce nelle donne durante la perimenopausa ma ritorna ai livelli premenopausali dopo la menopausa. Il campione di studio era composto da individui di età superiore ai 60 anni, con la maggioranza delle partecipanti femminili in stato postmenopausale (Greendale et al., 2009). Anche se i livelli di estrogeno diminuiscono con l'età, le donne possono compensare il danno neurodegenerativo legato al T2D mantenendo il segnale dei recettori dell'estrogeno nel cervello (Candeias et al., 2017). Tuttavia, non è chiaro se o come i cambiamenti degli ormoni sessuali siano associati ai sottodomini cognitivi, in particolare la velocità di elaborazione (Xie et al., 2024). Questo risultato può essere ritenuto importante alla luce del fatto che, basandosi sulla letteratura scientifica, più donne soffrono di AD rispetto agli uomini e l'MCI amnestico è più probabile progredisca l'AD nelle donne (Kim et al., 2015).

Nello studio di Bahra et al (Barha et al., 2017), essi hanno osservato che dopo un periodo di 6 mesi di AE ha portato a miglioramenti nelle funzioni esecutive e livelli di BDNF nelle donne ma non negli uomini, e questi miglioramenti sono persistiti per 6 mesi dopo la fine dell'intervento di AE. Come passo iniziale per indagare i possibili meccanismi neurobiologici e fisiologici sottostanti alla differenza di sesso, hanno scoperto che dopo l'intervento di AE le donne hanno mostrato aumenti nei livelli circolanti di BDNF, mentre gli uomini hanno mostrato diminuzioni alla conclusione del trial. Inoltre, hanno osservato che le donne hanno mostrato effetti benefici dell'AE sulla performance di set-shifting e flessibilità cognitiva, mentre gli uomini no. I nostri risultati sono in linea con lavori precedenti che suggeriscono che le donne anziane con MCI, traggano maggiori benefici dall'AE rispetto agli uomini (Baker et al., 2010b; S. Colcombe & Kramer, 2003; van Uffelen, 2015; Varma et al., 2015). Altra cosa interessante, hanno anche dimostrato che la performance migliorata nelle donne con AE rispetto agli uomini con AE era duratura e rimaneva 6 mesi dopo la fine dell'intervento, suggerendo che l'AE potenzialmente conferiva alterazioni permanenti alla funzione cerebrale nelle donne (Berchtold et al., 2010).

Per quanto riguarda la rievocazione differita, inibizione dell'interferenza cognitiva, la funzionalità esecutiva globale e ed i processi selettivi, abbiamo osservato come vi sia un miglioramento sia degli uomini che delle donne nel tempo, senza però ottenere una differenza significativa tra i due gruppi.

La flessibilità cognitiva e il set-shifting dipendono da un sistema dopaminergico intatto nel cervello (Samanez-Larkin et al., 2013). L'invecchiamento è associato a deficit a più livelli del sistema dopaminergico, tra cui la perdita di neuroni produttori di dopamina, la diminuzione dei recettori della dopamina D1 e D2 e livelli ridotti di trasportatori della dopamina, che sono collegati alla disfunzione esecutiva (Bäckman et al., 2011; Wang et al., 1998). D'altra parte, la sintesi della dopamina è aumentata negli anziani e la relazione tra i livelli di dopamina e la flessibilità cognitiva segue una forma a U, con livelli intermedi equivalenti a prestazioni ottimali (Berry et al., 2016). Importante, l'AE aumenta la funzione e i livelli dopaminergici (Nimwegen et al., 2011). Anche se non esaminato direttamente ancora, c'è motivo di ipotizzare che l'aumento indotto dall'AE della funzione dopaminergica nel cervello possa dipendere dal sesso dei partecipanti. Ad esempio, l'aumento indotto dallo stress della dopamina e il conseguente miglioramento del funzionamento cognitivo sono visti solo nelle donne e non negli uomini (Bowman et al., 2003). Inoltre, l'ormone sessuale estradiolo nelle donne esercita un controllo modulatore sulla dopamina in aree del cervello importanti per le funzioni esecutive (Almey et al., 2015). Pertanto, potrebbe essere il caso che l'AE influenzi differentemente i livelli e la funzione della dopamina nelle donne rispetto agli uomini attraverso l'estradiolo, il che potrebbe a

sua volta portare a differenze di sesso nei miglioramenti indotti dall'AE nel set-shifting. La differenza di sesso nell'effetto dell'AE sul set-shifting a favore delle donne potrebbe anche essere legata alle differenze nella segnalazione del BDNF. Numerosi studi indicano che il BDNF è un mediatore vitale dell'effetto benefico dell'AE sulla funzione cerebrale (Duzel et al., 2016; Voss et al., 2013). Importante, il BDNF facilita la performance di set-shifting attraverso la modulazione della neurotrasmissione, inclusa la segnalazione dopaminergica (Parikh et al., 2016). Inoltre, due meta-analisi di studi umani hanno condotto analisi di sottogruppo per esaminare se il sesso modera la relazione tra interventi di esercizio a lungo termine e BDNF circolante (Dinoff et al., 2016; Szuhany et al., 2015). In una metanalisi di 13 studi, l'AE (di durata superiore a 2 settimane) ha aumentato i livelli a riposo di BDNF circolante con effetti maggiori, sebbene non statisticamente diversi, visti nelle donne adulte rispetto agli uomini. D'altra parte, l'effetto dell'esercizio acuto o a lungo termine sui livelli a riposo di BDNF era leggermente inferiore negli studi con una maggiore proporzione di donne (Dinoff et al., 2016). Aggiungiamo a questo crescente corpo di letteratura, dimostrando che negli anziani con MCI un programma di sei mesi di AE ha aumentato i livelli a riposo di BDNF nelle donne ma ha diminuito i livelli negli uomini. Presi insieme, questi risultati suggeriscono che la relazione tra AE e BDNF è complessa e il sesso è un fattore importante da prendere in considerazione.

CAPITOLO 5 CONCLUSIONI

I risultati di questo progetto hanno dimostrato l'efficacia delle WB-EMS applicate per la prima volta nell'ambito della prevenzione e trattamento delle demenze. Questa metodologia di allenamento, grazie al vantaggioso rapporto tra il tempo necessario per la somministrazione (20 minuti) ed i benefici ottenuti, risulta essere una strategia di allenamento promettente soprattutto per quella fascia di popolazione che non è motivata o non ha la possibilità di seguire dei protocolli standard di attività fisica.

Oltre al vantaggio ottenuto da questa tecnologia in termini di qualità-tempo, essa permette una migliore aderenza a programmi di attività fisica di lunga durata. Questa maggiore aderenza è dovuta a molteplici fattori: in primis, il rapporto diretto tra operatore e paziente (rapporto 1:1) permette di ottenere continui feedback, sia verbali che motori, sul movimento. Secondariamente, la possibilità di poter personalizzare durante l'intera durata dell'allenamento i protocolli regolandone l'intensità in base allo sforzo percepito dal paziente, ne assicura una maggiore efficacia ma anche una maggiore sicurezza.

Inoltre, spesso, risorse come il tempo e il trasporto limitano l'accessibilità degli interventi, ed è per questo motivo che i benefici ottenuti in 20 minuti di allenamento con le WB-EMS possono davvero essere un grande facilitatore nell'incrementare l'aderenza a protocolli di attività fisica in questi soggetti. In riferimento a ciò, un'altra considerazione importante, soprattutto negli individui con demenza, è il coinvolgimento delle famiglie, degli amici e di altri supporti sociali, in particolare quelli con responsabilità di caregiving. La disponibilità di caregiver offre maggiori opportunità alla persona con demenza di rimanere più funzionale e coinvolta in attività significative nelle loro comunità. Tuttavia, il carico del caregiver, lo stress, la depressione, l'ansia, la cattiva salute, l'isolamento sociale e le difficoltà finanziarie possono influire negativamente sui caregiver e, indirettamente, anche sulla persona con demenza.

Da un punto di vista osservazionale, infatti, i soggetti hanno mostrato un grande interesse e partecipazione a questo progetto, spinti dal concetto qualità-tempo espresso precedentemente, dalla completa individualizzazione del protocollo, dalla novità di questa tecnologia di allenamento in contrapposizione ai "classici" protocolli di allenamento ed infine dal maggior supporto ottenuto dai propri caregiver che, grazie alla ridotta quantità da un punto di vista temporale dell'allenamento, hanno anche loro permesso una maggiore aderenza e, di conseguenza, un ridotto numero di drop-out.

I risultati ottenuti dal gruppo sperimentale, dopo dodici settimane di allenamento aerobico con WB-EMS, in alcune aree cognitive e performance motorie, sono un ottimo traguardo raggiunto e confermano l'efficacia della tecnologia WB-EMS anche nella prevenzione e gestione delle demenze. A conferma dell'efficacia della WB-EMS, abbiamo osservato che, ad esempio, nel 6MWT e nel Tinetti balance and gait test, nonostante entrambi i gruppi abbiano riportato un miglioramento dopo 12 settimane di allenamento, il gruppo ETG ha ottenuto risultati migliori rispetto al gruppo CON.

Blumenthal et al (Blumenthal et al., 2019) hanno osservato guadagni cognitivi modesti ma significativi nel funzionamento cognitivo globale e nella funzione esecutiva a seguito della partecipazione a un intervento di attività fisica aerobico per sei mesi, ma non sono stati osservati guadagni significativi per la memoria o il linguaggio. Questo a dimostrazione del fatto che la sovrapposizione delle WB-EMS può essere un valido supporto per ottenere significativi miglioramenti in questi soggetti anche in dodici settimane.

Da un punto di vista motorio, i miglioramenti osservati nel gruppo sperimentale nei vari aspetti funzionali (equilibrio, forza degli arti superiori e inferiori, forza della presa, abilità di cammino ed agilità) dimostrano altresì che, la sovrapposizione delle WB-EMS ad una frequenza di stimolazione di 35 Hz, ha permesso un maggiore reclutamento di unità motorie e quindi un

miglioramento nelle performance di questi soggetti, pur svolgendo un tipo di allenamento aerobico su treadmill e remoergometro.

Da un punto di vista cognitivo, non abbiamo osservato delle differenze significative in molte aree cognitive, ma quello che può far ben sperare è sicuramente il non peggioramento delle performance cognitive in questi soggetti, che sappiamo essere un processo fisiologico nella fase dell'invecchiamento. Ciò probabilmente ci porta a pensare che, includendo l'utilizzo della tecnologia WB-EMS nelle sedute di attività fisica in questi soggetti per una durata di tempo maggiore a 12 settimane, esso possa portare a miglioramenti in vari domini cognitivi.

Nonostante questa metodica di allenamento WB-EMS abbia portato a dei risultati significativi, essa risulta avere criticità nelle modalità di applicazione considerando la ridotta possibilità di praticarla, in quanto necessita di personale altamente qualificato e di strumentazioni costose e difficilmente reperibili nei centri fitness tradizionali.

BIBLIOGRAFIA

- Abbasi, A., Duthie, E. H., Sheldahl, L., Wilson, C., Sasse, E., Rudman, I., & Mattson, D. E. (1998). Association of dehydroepiandrosterone sulfate, body composition, and physical fitness in independent community-dwelling older men and women. *Journal of the American Geriatrics Society*, 46(3), 263–273. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1998.tb01036.x>
- Adlakha, Y. K., & Saini, N. (2014). Brain microRNAs and insights into biological functions and therapeutic potential of brain enriched miRNA-128. In *Molecular Cancer* (Vol. 13, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/1476-4598-13-33>
- Agrawal, M., & Biswas, A. (2015). Molecular diagnostics of neurodegenerative disorders. In *Frontiers in Molecular Biosciences* (Vol. 2, Issue SEP). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2015.00054>
- Aisen, P. S., Cummings, J., Jack, C. R., Morris, J. C., Sperling, R., Frölich, L., Jones, R. W., Dowsett, S. A., Matthews, B. R., Raskin, J., Scheltens, P., & Dubois, B. (2017). On the path to 2025: Understanding the Alzheimer's disease continuum. In *Alzheimer's Research and Therapy* (Vol. 9, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0283-5>
- Alemán, H., Esparza, J., Ramirez, F. A., Astiazaran, H., & Payette, H. (2011). Longitudinal evidence on the association between interleukin-6 and C-reactive protein with the loss of total appendicular skeletal muscle in free-living older men and women. *Age and Ageing*, 40(4), 469–475. <https://doi.org/10.1093/ageing/afr040>
- Almey, A., Milner, T. A., & Brake, W. G. (2015). Estrogen receptors in the central nervous system and their implication for dopamine-dependent cognition in females. In *Hormones and Behavior* (Vol. 74, pp. 125–138). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.06.010>
- Alty, J., Farrow, M., & Lawler, K. (2020). Exercise and dementia prevention. *Practical Neurology*, 20(3), 234–240. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2019-002335>
- Amaro-Gahete, F. J., De-La, A. O., Sanchez-Delgado, G., Robles-Gonzalez, L., Jurado-Fasoli, L., Ruiz, J. R., & Gutierrez, A. (2018). Whole-body electromyostimulation improves performance-related parameters in runners. *Frontiers in Physiology*, 9(NOV). <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01576>
- Anand, K., & Dhikav, V. (2012). Hippocampus in health and disease: An overview. In *Annals of Indian Academy of Neurology* (Vol. 15, Issue 4, pp. 239–246). <https://doi.org/10.4103/0972-2327.104323>
- Andrieu, S., Guyonnet, S., Coley, N., Cantet, C., Bonnefoy, M., Bordes, S., Bories, L., Cufi, M. N., Dantoine, T., Dartigues, J. F., Desclaux, F., Gabelle, A., Gasnier, Y., Pesce, A., Sudres, K., Touchon, J., Robert, P., Rouaud, O., Legrand, P., ... Olivier-Abbal, P. (2017). Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, 16(5), 377–389. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30040-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30040-6)
- Angevaren, M., Aufdemkampe, G., Verhaar, H., Aleman, A., & Vanhees, L. (2008). Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005381.pub3>
- Apostolova LG, Morra JH, Green AE, Hwang KS, Avedissian C, Woo E, Cummings JL, Toga AW, Jack CR Jr, Weiner MW, Thompson PM (2010). Automated 3D mapping of baseline and 12-month associations between three verbal memory measures and hippocampal atrophy in 490 ADNI subjects. *Neuroimage* 51:488-499.
- Apostolova, L. G., Green, A. E., Babakchanian, S., Hwang, K. S., Chou, Y.-Y., Toga, A. W., & Thompson, P. M. (2012). Hippocampal Atrophy and Ventricular Enlargement in Normal Aging, Mild Cognitive Impairment (MCI), and Alzheimer Disease. In *Alzheimer Dis Assoc Disord* (Vol. 26, Issue 1). www.alzheimerjournal.com/17

- Arellano, J.I., Rakic, P., 2011. Neuroscience: gone with the wean. *Nature* 478, 333–334. <https://doi.org/10.1038/478333a>, Bergmann, O., Spalding, K.L., Frisén, J., 2015. Adult neurogenesis in humans. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 7, a018994. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018994>
- Armstrong, R. (2020). What causes neurodegenerative disease? In *Folia Neuropathologica* (Vol. 58, Issue 2, pp. 93–112). Termedia Publishing House Ltd. <https://doi.org/10.5114/FN.2020.96707>
- Arnold, A. M., Newman, A. B., Cushman, M., Ding, J., & Kritchevsky, S. (2010). Body weight dynamics and their association with physical function and mortality in older adults: The cardiovascular health study. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 65(1), 63–70. <https://doi.org/10.1093/gerona/glp050>
- Attallah H, Friedlander AL, Nino-Murcia M, Hoffman AR. Effects of growth hormone and pioglitazone in viscerally obese adults with impaired glucose tolerance: a factorial clinical trial. *PLoS Clin Trials*. 2007;2(5):e21
- Auyeung, T. W., Lee, J. S. W., Leung, J., Kwok, T., Leung, P. C., & Woo, J. (2010). Survival in older men may benefit from being slightly overweight and centrally obese—a 5-year follow-up study in 4,000 older adults using DXA. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 65(1), 99–104. <https://doi.org/10.1093/gerona/glp099>
- Bacigalupo, I., Mayer, F., Lacorte, E., Di Pucchio, A., Marzolini, F., Canevelli, M., Di Fiandra, T., & Vanacore, N. (2018). A Systematic Review and Meta-Analysis on the Prevalence of Dementia in Europe: Estimates from the Highest-Quality Studies Adopting the DSM IV Diagnostic Criteria. *Journal of Alzheimer's Disease*, 66(4), 1471–1481. <https://doi.org/10.3233/JAD-180416>
- Bäckman, L., Karlsson, S., Fischer, H., Karlsson, P., Brehmer, Y., Rieckmann, A., MacDonald, S. W. S., Farde, L., & Nyberg, L. (2011). Dopamine D1 receptors and age differences in brain activation during working memory. *Neurobiology of Aging*, 32(10), 1849–1856. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.10.018>
- Baert, V., Gorus, E., Mets, T., Geerts, C., & Bautmans, I. (2011). Motivators and barriers for physical activity in the oldest old: A systematic review. In *Ageing Research Reviews* (Vol. 10, Issue 4, pp. 464–474). <https://doi.org/10.1016/j.arr.2011.04.001>
- Baker, L. D., Frank, L. L., Foster-Schubert, K., Green, P. S., Wilkinson, C. W., Mctiernan, A., Plymate, S. R., Fishel, M. A., Stennis Watson, ; G, Cholerton, B. A., Duncan, G. E., Mehta, P. D., & Craft, S. (2010a). Effects of Aerobic Exercise on Mild Cognitive Impairment A Controlled Trial. In *Arch Neurol* (Vol. 67, Issue 1). <http://archneur.jamanetwork.com/>
- Ballinger, S. W., Patterson, C., Knight-Lozano, C. A., Burow, D. L., Conklin, C. A., Hu, Z., Reuf, J., Horaist, C., Lebovitz, R., Hunter, G. C., McIntyre, K., & Runge, M. S. (2002). Mitochondrial integrity and function in atherogenesis. *Circulation*, 106(5), 544–549. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000023921.93743.89>
- Bamford, C., Eccles, M., Steen, N., & Robinson, L. (2007). Can primary care record review facilitate earlier diagnosis of dementia? *Family Practice*, 24(2), 108–116. <https://doi.org/10.1093/fampra/cml068>
- Barazzoni, R., Short, K. R., & Nair, K. S. (2000). Effects of aging on mitochondrial DNA copy number and cytochrome c oxidase gene expression in rat skeletal muscle, liver, and heart. *Journal of Biological Chemistry*, 275(5), 3343–3347. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.5.3343>
- Barha, C. K., Hsiung, G. Y. R., Best, J. R., Davis, J. C., Eng, J. J., Jacova, C., Lee, P. E., Munkacsy, M., Cheung, W., & Liu-Ambrose, T. (2017). Sex Difference in Aerobic Exercise Efficacy to Improve Cognition in Older Adults with Vascular Cognitive Impairment: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, 60(4), 1397–1410. <https://doi.org/10.3233/JAD-170221>
- Basaria, S., Coviello, A. D., Travison, T. G., Storer, T. W., Farwell, W. R., Jette, A. M., Eder, R., Tennstedt, S., Ulloor, J., Zhang, A., Choong, K., Lakshman, K. M., Mazer, N. A., Miciek, R., Krasnoff, J., Elmi, A., Knapp, P. E., Brooks, B., Appleman, E., ... Bhasin, S. (2010). Adverse

- Events Associated with Testosterone Administration. *New England Journal of Medicine*, 363(2), 109–122. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1000485>
- Bassuk, S. S., Wypij, D., & Berkman, L. F. (2000). *Cognitive Impairment and Mortality in the Community-dwelling Elderly* (Vol. 151, Issue 7). <https://academic.oup.com/aje/article/151/7/676/155293>
- Baumgartner, R. N., Waters, D. L., Gallagher, D., Morley, J. E., & Garry, P. J. (1999). Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. In *Mechanisms of Ageing and Development* (Vol. 107).
- Bazzocchi, A., Diano, D., Ponti, F., Andreone, A., Sassi, C., Albisinni, U., Marchesini, G., & Battista, G. (2013). Health and ageing: A cross-sectional study of body composition. *Clinical Nutrition*, 32(4), 569–578. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.10.004>
- Bazzocchi, A., Ponti, F., Diano, D., Moio, A., Albisinni, U., Pasquali, R., & Battista, G. (2014). Abdominal adiposity by ultrasonography: A “pocket” database for reference standard in Italian people. *Primary Care Diabetes*, 8(4), 358–364. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2014.02.003>
- Beach, T. G., Monsell, S. E., Phillips, L. E., & Kukull, W. (2012). *Accuracy of the Clinical Diagnosis of Alzheimer Disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005Y2010*. <https://academic.oup.com/jnen/article/71/4/266/2917384>
- Bean, L. A., Ianov, L., & Foster, T. C. (2014). Estrogen receptors, the hippocampus, and memory. In *Neuroscientist* (Vol. 20, Issue 5, pp. 534–545). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/1073858413519865>
- Beard, J. R., de Carvalho, I. A., Sumi, Y., Officera, A., & Thiyagarajana, J. A. (2017). Healthy ageing: Moving forward. In *Bulletin of the World Health Organization* (Vol. 95, Issue 11). World Health Organization. <https://doi.org/10.2471/BLT.17.203745>
- Beard, J. R., Officer, A., De Carvalho, I. A., Sadana, R., Pot, A. M., Michel, J. P., Lloyd-Sherlock, P., Epping-Jordan, J. E., Peeters, G. M. E. E., Mahanani, W. R., Thiyagarajan, J. A., & Chatterji, S. (2016). The World report on ageing and health: A policy framework for healthy ageing. In *The Lancet* (Vol. 387, Issue 10033, pp. 2145–2154). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00516-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00516-4)
- Behrendt, T., Kirschnick, F., Kröger, L., Beileke, P., Rezepin, M., Brigadski, T., Leßmann, V., & Schega, L. (2021). Comparison of the effects of open vs. closed skill exercise on the acute and chronic BDNF, IGF-1 and IL-6 response in older healthy adults. *BMC Neuroscience*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12868-021-00675-8>
- Bellia, A., Ruscello, B., Bolognino, R., Briotti, G., Gabrielli, P. R., Silvestri, A., Rosazza, C., Ambruso, F., Lombardo, M., Bernardini, A., Calabrese, C., Lauro, D., & D’Ottavio, S. (2020). Whole-body Electromyostimulation plus Caloric Restriction in Metabolic Syndrome. *International Journal of Sports Medicine*, 41(11), 751–758. <https://doi.org/10.1055/a-1171-2003>
- Bennett, D. A., Schneider, J. A., Arvanitakis, Z., Kelly, J. F., Aggarwal, N. T., Shah, R. C., & Wilson, R. S. (2006). Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. In *NEUROLOGY* (Vol. 66). www.neurology.org
- Bennett, D. A., Wilson, R. S., Boyle, P. A., Buchman, A. S., & Schneider, J. A. (2012). Relation of neuropathology to cognition in persons without cognitive impairment. *Annals of Neurology*, 72(4), 599–609. <https://doi.org/10.1002/ana.23654>
- Berchtold, N. C., Castello, N., & Cotman, C. W. (2010). Exercise and time-dependent benefits to learning and memory. *Neuroscience*, 167(3), 588–597. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.02.050>
- Bergmann, O., Liebl, J., Bernard, S., Alkass, K., Yeung, M. S. Y., Steier, P., Kutschera, W., Johnson, L., Landén, M., Druid, H., Spalding, K. L., & Frisén, J. (2012). The Age of Olfactory Bulb Neurons in Humans. *Neuron*, 74(4), 634–639. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.03.030>
- Berry, A. S., Shah, V. D., Baker, S. L., Vogel, J. W., O’Neil, J. P., Janabi, M., Schwimmer, H. D., Marks, S. M., & Jagust, W. J. (2016). Aging affects dopaminergic neural mechanisms of cognitive

- flexibility. *Journal of Neuroscience*, 36(50), 12559–12569. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0626-16.2016>
- Best, J. R., Chiu, B. K., Liang Hsu, C., Nagamatsu, L. S., & Liu-Ambrose, T. (2015). Long-Term Effects of Resistance Exercise Training on Cognition and Brain Volume in Older Women: Results from a Randomized Controlled Trial. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 21(10), 745–756. <https://doi.org/10.1017/S1355617715000673>
- Bezanilla, F., Armstrong, C. M. J., Armstrong, C. M., Latorre, R., Miller, C. J., Bioi; Mackinnon, R., Yellen, G., & Timpe, L. C. (1972). Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. In 20. Eisenman, G. & Horn, R. J. *memb. Bioi* (Vol. 60, Issue 9). eRG Press.
- Bherer, L., Erickson, K. I., & Liu-Ambrose, T. (2013). A review of the effects of physical activity and exercise on cognitive and brain functions in older adults. In *Journal of Aging Research* (Vol. 2013). <https://doi.org/10.1155/2013/657508>
- Binnewijzend, M. A. A., Schoonheim, M. M., Sanz-Arigitia, E., Wink, A. M., van der Flier, W. M., Tolboom, N., Adriaanse, S. M., Damoiseaux, J. S., Scheltens, P., van Berckel, B. N. M., & Barkhof, F. (2012). Resting-state fMRI changes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 33(9), 2018–2028. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.07.003>
- Biondi, M., Bersani, F. S., & Valentini, M. (2014). IL DSM-5: l'edizione italiana. *Rivista di psichiatria*, 49(2), 57-60.
- Blackburn, E. H., Epel, E. S., & Lin, J. (2015). Human telomere biology: a contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science*, 350(6265), 1193-1198
- Bloekl, J., Raps, S., Weineck, M., Kob, R., Bertsch, T., Kemmler, W., & Schoene, D. (2022). Feasibility and Safety of Whole-Body Electromyostimulation in Frail Older People—A Pilot Trial. *Frontiers in Physiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.856681>
- Blondell, S. J., Hammersley-Mather, R., & Veerman, J. L. (2014). Does physical activity prevent cognitive decline and dementia?: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. In *BMC Public Health* (Vol. 14, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-510>
- Bloom, G. S. (2014). Amyloid- β and tau: The trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurology*, 71(4), 505–508. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5847>
- Blumenthal, J. A., Smith, P. J., Mabe, S., Hinderliter, A., Lin, P. H., Liao, L., Welsh-Bohmer, K. A., Browndyke, J. N., Kraus, W. E., Doraiswamy, P. M., Burke, J. R., & Sherwood, A. (2019). Lifestyle and neurocognition in older adults with cognitive impairments: A randomized trial. *Neurology*, 92(3), E212–E223. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000006784>
- Bolanzadeh, N., Tam, R., Handy, T. C., Nagamatsu, L. S., Hsu, C. L., Davis, J. C., Dao, E., Beattie, B. L., & Liu-Ambrose, T. (2015). Resistance training and white matter lesion progression in older women: Exploratory analysis of a 12-month randomized controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(10), 2052–2060. <https://doi.org/10.1111/jgs.13644>
- Bossers, W. J. R., Scherder, E. J. A., Boersma, F., Hortobágyi, T., Van Der Woude, L. H. V., & Van Heuvelen, M. J. G. (2014). Feasibility of a combined aerobic and strength training program and its effects on cognitive and physical function in institutionalized dementia patients. A pilot study. *PLoS ONE*, 9(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097577>
- Bossers, W. J. R., Van Der Woude, L. H. V., Boersma, F., Hortobágyi, T., Scherder, E. J. A., & Van Heuvelen, M. J. G. (2015). A 9-Week Aerobic and Strength Training Program Improves Cognitive and Motor Function in Patients with Dementia: A Randomized, Controlled Trial. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(11), 1106–1116. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2014.12.191>
- Bosy-Westphal, A., Geisler, C., Onur, S., Korth, O., Selberg, O., Schrezenmeir, J., & Müller, M. J. (2006). Value of body fat mass vs anthropometric obesity indices in the assessment of metabolic

- risk factors. *International Journal of Obesity*, 30(3), 475–483. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803144>
- Bouchard, D. R., Dionne, I. J., & Brochu, M. (2009). Sarcopenic/obesity and physical capacity in older men and women: Data from the nutrition as a determinant of successful aging (nuage)the quebec longitudinal study. *Obesity*, 17(11), 2082–2088. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.109>
- Bowman, R. E., Beck, K. D., & Luine, V. N. (2003). Chronic stress effects on memory: Sex differences in performance and monoaminergic activity. In *Hormones and Behavior* (Vol. 43, Issue 1, pp. 48–59). Academic Press Inc. [https://doi.org/10.1016/S0018-506X\(02\)00022-3](https://doi.org/10.1016/S0018-506X(02)00022-3)
- Braak, H., Alafuzoff, I., Arzberger, T., Kretschmar, H., & Tredici, K. (2006). Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathologica*, 112(4), 389–404. <https://doi.org/10.1007/s00401-006-0127-z>
- Bright, P., Hale, E., Gooch, V. J., Myhill, T., & van der Linde, I. (2018). The National Adult Reading Test: restandardisation against the Wechsler Adult Intelligence Scale-Fourth edition. *Neuropsychological Rehabilitation*, 28(6), 1019–1027. <https://doi.org/10.1080/09602011.2016.1231121>
- Bright, P., & van der Linde, I. (2020). Comparison of methods for estimating premorbid intelligence. *Neuropsychological Rehabilitation*, 30(1), 1–14. <https://doi.org/10.1080/09602011.2018.1445650>
- Brigola, A. G., Manzini, C. S. S., Oliveira, G. B. S., Ottaviani, A. C., Sako, M. P., & Vale, F. A. C. (2015). Subjective memory complaints associated with depression and cognitive impairment in the elderly: A systematic review. *Dementia & Neuropsychologia*, 9, 51-57.
- Broadhouse, K. M., Singh, M. F., Suo, C., Gates, N., Wen, W., Brodaty, H., Jain, N., Wilson, G. C., Meiklejohn, J., Singh, N., Baune, B. T., Baker, M., Foroughi, N., Wang, Y., Kochan, N., Ashton, K., Brown, M., Li, Z., Mavros, Y., ... J.Valenzuela, M. (2020). Hippocampal plasticity underpins long-term cognitive gains from resistance exercise in MCI. *NeuroImage: Clinical*, 25. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102182>
- Brown, L. J. E., Adlam, T., Hwang, F., Khadra, H., Maclean, L. M., Rudd, B., Smith, T., Timon, C., Williams, E. A., & Astell, A. J. (2016). Computer-based tools for assessing micro-longitudinal patterns of cognitive function in older adults. *Age*, 38(4), 335–350. <https://doi.org/10.1007/s11357-016-9934-x>
- Bruderer-Hofstetter, M., Rausch-Osthoff, A. K., Meichtry, A., Münzer, T., & Niedermann, K. (2018). Effective multicomponent interventions in comparison to active control and no interventions on physical capacity, cognitive function and instrumental activities of daily living in elderly people with and without mild impaired cognition – A systematic review and network meta-analysis. In *Ageing Research Reviews* (Vol. 45, pp. 1–14). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.04.002>
- Buchhave, P., Minthon, L., Zetterberg, H., Wallin, sa K., Blennow, K., & Hansson, O. (2012). Cerebrospinal Fluid Levels of-Amyloid 1-42, but Not of Tau, Are Fully Changed Already 5 to 10 Years Before the Onset of Alzheimer Dementia. In *Arch Gen Psychiatry* (Vol. 69, Issue 1).
- Buchman, A. S., Wilson, R. S., Boyle, P. A., Bienias, J. L., & Bennett, D. A. (2007). Grip strength and the risk of incident Alzheimer’s disease. *Neuroepidemiology*, 29(1–2), 66–73. <https://doi.org/10.1159/000109498>
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain’s default network: Anatomy, function, and relevance to disease. In *Annals of the New York Academy of Sciences* (Vol. 1124, pp. 1–38). <https://doi.org/10.1196/annals.1440.011>
- Buonsenso, A., Centorbi, M., Di Martino, G., Della Valle, C., Di Claudio, G., Di Fonza, D., Di Zazzo, E., Calcagno, G., di Cagno, A., & Fiorilli, G. (2024). Acute Effects of Combining Whole-Body Electromyostimulation with Resistance Training in Active Women. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*, 9(1). <https://doi.org/10.3390/jfmk9010010>
- Burgos, K., Malenica, I., Metpally, R., Courtright, A., Rakela, B., Beach, T., Shill, H., Adler, C., Sabbagh, M., Villa, S., Tembe, W., Craig, D., & Van Keuren-Jensen, K. (2014). Profiles of

- extracellular miRNA in cerebrospinal fluid and serum from patients with Alzheimer's and Parkinson's diseases correlate with disease status and features of pathology. *PLoS ONE*, 9(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094839>
- Burns, J. M., Mayo, M. S., Anderson, H. S., Smith, H. J., & Donnelly, J. E. (2008). *Cardiorespiratory Fitness in Early-stage Alzheimer Disease*.
- Busetto, L., Romanato, G., Zambon, S., Calò, E., Zanoni, S., Corti, M. C., Baggio, G., Enzi, G., Crepaldi, G., & Manzato, E. (2009). The effects of weight changes after middle age on the rate of disability in an elderly population sample. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57(6), 1015–1021. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02273.x>
- Cabett Cipolli, G., Sanches Yassuda, M., & Aprahamian, I. (2019). Sarcopenia Is Associated with Cognitive Impairment in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Nutrition, Health and Aging*, 23(6), 525–531. <https://doi.org/10.1007/s12603-019-1188-8>
- Cabeza, R., & Moscovitch, M. (2013). Memory Systems, Processing Modes, and Components: Functional Neuroimaging Evidence. *Perspectives on Psychological Science*, 8(1), 49–55. <https://doi.org/10.1177/1745691612469033>
- Cabric', M., & Appeu2, H.-J. (1987). Effect of Electrical Stimulation of High and Low Frequency on Maximum Isometric Force and Some Morphological Characteristics in Men. In *J. Sports Med* (Vol. 8). Georg Thieme Verlag.
- Caffarra, P.; Vezzadini, G.; Dieci, F.; Zonato, F.; Venneri, A. A short version of the Stroop test: Normative data in an Italian population sample. *Nuova Riv. Neurol.* 2002, 12, 111–115.
- Caltagirone, C., Gainotti, G., Carlesimo, G. A., & Parnetti, L. (1995). Batteria per la valutazione del deterioramento mentale: I. Descrizione di uno strumento di diagnosi neuropsicologica. *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria*.
- Cancela, J. M., Ayán, C., Gutiérrez-Santiago, A., Prieto, I., & Varela, S. (2012). The Senior Fitness Test as a functional measure in Parkinson's disease: A pilot study. *Parkinsonism and Related Disorders*, 18(2), 170–173. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.09.016>
- Cancela, J. M., Ayán, C., Varela, S., & Seijo, M. (2016). Effects of a long-term aerobic exercise intervention on institutionalized patients with dementia. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 19(4), 293–298. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2015.05.007>
- Candeias, E., Duarte, A. I., Sebastião, I., Fernandes, M. A., Plácido, A. I., Carvalho, C., Correia, S., Santos, R. X., Seça, R., Santos, M. S., Oliveira, C. R., & Moreira, P. I. (2017). Middle-Aged Diabetic Females and Males Present Distinct Susceptibility to Alzheimer Disease-like Pathology. *Molecular Neurobiology*, 54(8), 6471–6489. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0155-1>
- Carneiro, N. H., Ribeiro, A. S., Nascimento, M. A., Gobbo, L. A., Schoenfeld, B. J., Achour Júnior, A., Gobbi, S., Oliveira, A. R., & Cyrino, E. (2015). Effects of different resistance training frequencies on flexibility in older women. *Clinical Interventions in Aging*, 10, 531–538. <https://doi.org/10.2147/CIA.S77433>
- Carter, C. S., Ramsey, M. M., & Sonntag, W. E. (2002). A critical analysis of the role of growth hormone and IGF-1 in aging and lifespan. *TRENDS in Genetics*, 18(6), 295-301.
- Cassilhas, R. C., Viana, V. A. R., Grassmann, V., Santos, R. T., Santos, R. F., Tufik, S., & Mello, M. T. (2007). The impact of resistance exercise on the cognitive function of the elderly. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 39(8), 1401–1407. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e318060111f>
- Cesari, M., Pahor, M., Lauretani, F., Zamboni, V., Bandinelli, S., Bernabei, R., Guralnik, J. M., & Ferrucci, L. (2009). Skeletal muscle and mortality results from the InCHIANTI study. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 64(3), 377–384. <https://doi.org/10.1093/gerona/gln031>
- Chan, D., Gallaher, L. M., Moodley, K., Minati, L., Burgess, N., & Hartley, T. (2016). The 4 mountains test: A short test of spatial memory with high sensitivity for the diagnosis of pre-dementia

- Alzheimer's disease. *Journal of Visualized Experiments*, 2016(116).
<https://doi.org/10.3791/54454>
- Chandler, M. J., Parks, A. C., Marsiske, M., Rotblatt, L. J., & Smith, G. E. (2016). Everyday Impact of Cognitive Interventions in Mild Cognitive Impairment: a Systematic Review and Meta-Analysis. In *Neuropsychology Review* (Vol. 26, Issue 3, pp. 225–251). Springer New York LLC.
<https://doi.org/10.1007/s11065-016-9330-4>
- Chang, M., Jonsson, P. V., Snaedal, J., Bjornsson, S., Saczynski, J. S., Aspelund, T., Eiriksdottir, G., Jonsdottir, M. K., Lopez, O. L., Harris, T. B., Gudnason, V., & Launer, L. J. (2010). The effect of midlife physical activity on cognitive function among older adults: AGES - Reykjavik study. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 65 A(12), 1369–1374. <https://doi.org/10.1093/gerona/gdq152>
- Chirles, T. J., Reiter, K., Weiss, L. R., Alfini, A. J., Nielson, K. A., & Smith, J. C. (2017). Exercise Training and Functional Connectivity Changes in Mild Cognitive Impairment and Healthy Elders. *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(3), 845–856. <https://doi.org/10.3233/JAD-161151>
- Cholerton, B., Larson, E. B., Baker, L. D., Craft, S., Crane, P. K., Millard, S. P., Sonnen, J. A., & Montine, T. J. (2013). Neuropathologic correlates of cognition in a population-based sample. *Journal of Alzheimer's Disease*, 36(4), 699–709. <https://doi.org/10.3233/JAD-130281>
- Christofolletti, G., Oliani, M. M., Bucken-Gobbi, L. T., Gobbi, S., Beinotti, F., & Stella, F. (2011). Physical activity attenuates neuropsychiatric disturbances and caregiver burden in patients with dementia. *Clinics*, 66(4), 613–618. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322011000400015>
- Churchill, J. D., Galvez, R., Colcombe, S., Swain, R. A., Kramer, A. F., & Greenough, W. T. (2002). Exercise, experience and the aging brain. In *Neurobiology of Aging* (Vol. 23).
- Ciria, L. F., Román-Caballero, R., Vadillo, M. A., Holgado, D., Luque-Casado, A., Perakakis, P., & Sanabria, D. (2023). An umbrella review of randomized control trials on the effects of physical exercise on cognition. *Nature human behaviour*, 7(6), 928-941.
- Clark, B. A. (1989). Tests for Fitness in Older Adults. *Journal of Physical Education, Recreation & Dance*, 60(3), 66–71. <https://doi.org/10.1080/07303084.1989.10603976>
- Clouston, S. A. P., Brewster, P., Kuh, D., Richards, M., Cooper, R., Hardy, R., Rubin, M. S., & Hofer, S. M. (2013). The dynamic relationship between physical function and cognition in longitudinal aging cohorts. *Epidemiologic Reviews*, 35(1), 33–50. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxs004>
- Cohen, J. E. (2001, November). World population in 2050: assessing the projections. In *Conference Series-Federal Reserve Bank of Boston* (Vol. 46, pp. 83-113). Federal Reserve Bank of Boston; 1998.
- Colcombe, S. J., Erickson, K. I., Scalf, P. E., Kim, J. S., Prakash, R., McAuley, E., Elavsky, S., Marquez, D. X., Hu, L., & Kramer, A. F. (2006). *Exercise: An Active Route to Healthy Aging Aerobic Exercise Training Increases Brain Volume in Aging Humans*. <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/61/11/1166/630432>
- Colcombe, S., & Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: A meta-analytic study. *Psychological Science*, 14(2), 125–130. <https://doi.org/10.1111/1467-9280.t01-1-01430>
- Comboureu Donnezan, L., Perrot, A., Belleville, S., Bloch, F., & Kemoun, G. (2018). Effects of simultaneous aerobic and cognitive training on executive functions, cardiovascular fitness and functional abilities in older adults with mild cognitive impairment. *Mental Health and Physical Activity*, 15, 78–87. <https://doi.org/10.1016/j.mhpa.2018.06.001>
- Conte, M., Martucci, M., Sandri, M., Franceschi, C., & Salvioli, S. (2019). The dual role of the pervasive “Fattish” Tissue remodeling with age. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 10, Issue FEB). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00114>
- Cooper, C., Moon, H. Y., & Van Praag, H. (2018a). On the run for hippocampal plasticity. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(4). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029736>
- Cooper, J. (2001). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edn, text revision) (DSM-IV-TR) Washington, DC: American Psychiatric Association 2000. 943 pp. £39.99 (hb).

- ISBN 0 89042 025 4. *British Journal of Psychiatry*, 179(1), 85–85.
<https://doi.org/10.1192/bjp.179.1.85-a>
- Corrada, M. M., Brookmeyer, R., Paganini-Hill, A., Berlau, D., & Kawas, C. H. (2010). Dementia incidence continues to increase with age in the oldest old the 90+ study. *Annals of Neurology*, 67(1), 114–121. <https://doi.org/10.1002/ana.21915>
- Costello, E., Kafchinski, M., Vrazel, J., & Sullivan, P. (2011). Motivators, barriers, and beliefs regarding physical activity in an older adult population. *Journal of Geriatric Physical Therapy*, 34(3), 138–147. <https://doi.org/10.1519/JPT.0b013e31820e0e71>
- Coutinho, L. A., Leão, L. L., Cassilhas, R. C., de Paula, A. M. B., Deslandes, A. C., & Monteiro-Junior, R. S. (2022). Alzheimer’s disease genes and proteins associated with resistance and aerobic training: An in silico analysis. In *Experimental Gerontology* (Vol. 168). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2022.111948>
- Coyle, H., Traynor, V., & Solowij, N. (2015). Computerized and virtual reality cognitive training for individuals at high risk of cognitive decline: systematic review of the literature. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(4), 335–359.
- Crook, T. H., Feher, E. P., Larrabee, G. J., Crooks, T. H., & Feher, E. P. (1992). Assessment of Memory Complaint in Age-Associated Memory Impairment: The MAC-Q. In *International Psychogeriatrics* (Vol. 4, Issue 2).
- Crowe, S. F. (1998). The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on parts A and B of the trail making test. *Journal of Clinical Psychology*, 54(5), 585–591. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4679\(199808\)54:5<585::AID-JCLP4>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4679(199808)54:5<585::AID-JCLP4>3.0.CO;2-K)
- Cui, M., Zhang, S., Liu, Y., Gang, X., & Wang, G. (2021). Grip Strength and the Risk of Cognitive Decline and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Cohort Studies. In *Frontiers in Aging Neuroscience* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.625551>
- DasGupta, R., Kaykas, A., Moon, R. T., & Perrimon, N. (2005). Functional genomic analysis of the Wnt-Wingless signaling pathway. *Science*, 308(5723), 826–833. <https://doi.org/10.1126/science.1109374>
- Dawidowicz, L., L. Ash, E., Korczyn, A. D., Andelman, F., Levy, S., & Elkana, O. (2021). Can the RAVLT predict deterioration from MCI to dementia? Data from long term follow up. *Experimental Aging Research*, 47(4), 347–356. <https://doi.org/10.1080/0361073X.2021.1898182>
- de Oliveira, L. F. S., Wanderley, R. L., de Medeiros, M. M. D., de Figueredo, O. M. C., Pinheiro, M. A., Rodrigues Garcia, R. C. M., Almeida, L. de F. D. de, & Cavalcanti, Y. W. (2021). Health-related quality of life of institutionalized older adults: Influence of physical, nutritional and self-perceived health status. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 92. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104278>
- de Oliveira, T. M. D., Felício, D. C., Filho, J. E., Fonseca, D. S., Durigan, J. L. Q., & Malaguti, C. (2022). Effects of whole-body electromyostimulation on health indicators of older people: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. In *Journal of Bodywork and Movement Therapies* (Vol. 31, pp. 134–145). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2022.03.010>
- de Oliveira, T. M. D., Felício, D. C., Filho, J. E., Quagliotti Durigan, J. L., Fonseca, D. S., José, A., Oliveira, C. C., & Malaguti, C. (2021). Effects of whole-body electromyostimulation on function, muscle mass, strength, social participation, and falls-efficacy in older people: A randomized trial protocol. *PLoS ONE*, 16(1 January). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245809>
- De Pergola, G., Giagulli, V. A., Garruti, G., Cospite, M. R., Giorgino, F., Cignarelli, M., & Giorgino, R. (1991). *Low Dehydroepiandrosterone Circulating Levels in Premenopausal Obese Women With Very High Body Mass Index.* *dellasega1993*. (n.d.).

- Delmonico, M. J., Harris, T. B., Lee, J. S., Visser, M., Nevitt, M., Kritchevsky, S. B., Tyllavsky, F. A., & Newman, A. B. (2007). Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *Journal of the American Geriatrics Society*, 55(5), 769–774. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01140.x>
- Delmonico, M. J., Harris, T. B., Visser, M., Park, S. W., Conroy, M. B., Velasquez-Mieyer, P., Boudreau, R., Manini, T. M., Nevitt, M., Newman, A. B., & Goodpaster, B. H. (2009a). Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. *American Journal of Clinical Nutrition*, 90(6), 1579–1585. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28047>
- Delmonico, M. J., Harris, T. B., Visser, M., Park, S. W., Conroy, M. B., Velasquez-Mieyer, P., Boudreau, R., Manini, T. M., Nevitt, M., Newman, A. B., & Goodpaster, B. H. (2009b). Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. *American Journal of Clinical Nutrition*, 90(6), 1579–1585. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28047>
- Delmonico, M. J., Kostek, M. C., Johns, J., Hurley, B. F., & Conway, J. M. (2008). Can dual energy X-ray absorptiometry provide a valid assessment of changes in thigh muscle mass with strength training in older adults? *European Journal of Clinical Nutrition*, 62(12), 1372–1378. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602880>
- Dementia in Europe yearbook 2019: estimating the prevalence of dementia in Europe. <https://www.alzheimer-europe.org/resources/publications/dementia-europe-yearbook-2019-estimating-prevalence-dementia-europe>. Accessed 26 April 2024
- Demura, S., Aoki, H., & Sugiura, H. (2011). Gender differences in hand grip power in the elderly. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 53(1), 76–78. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2010.06.002>
- Demurtas, J., Schoene, D., Torbahn, G., Marengoni, A., Grande, G., Zou, L., Petrovic, M., Maggi, S., Cesari, M., Lamb, S., Soysal, P., Kemmler, W., Sieber, C., Mueller, C., Shenkin, S. D., Schwingshackl, L., Smith, L., & Veronese, N. (2020). Physical Activity and Exercise in Mild Cognitive Impairment and Dementia: An Umbrella Review of Intervention and Observational Studies. In *Journal of the American Medical Directors Association* (Vol. 21, Issue 10, pp. 1415–1422.e6). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.08.031>
- di Cagno, A., Buonsenso, A., Centorbi, M., Manni, L., Di Costanzo, A., Casazza, G., Parisi, A., Guerra, G., Calcagno, G., Iuliano, E., Soligo, M., & Fiorilli, G. (2023). Whole body-electromyostimulation effects on serum biomarkers, physical performances and fatigue in Parkinson's patients: A randomized controlled trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1086487>
- Diamond, A., & Ling, D. S. (2020). Review of the Evidence on, and Fundamental Questions About, Efforts to Improve Executive Functions, Including Working Memory. In *Cognitive and Working Memory Training* (pp. 143–431). Oxford University Press New York. <https://doi.org/10.1093/oso/9780199974467.003.0008>
- Diano, D., Ponti, F., Guerri, S., Mercatelli, D., Amadori, M., Aparisi Gómez, M. P., Battista, G., Guglielmi, G., & Bazzocchi, A. (2017). Upper and lower limbs composition: a comparison between anthropometry and dual-energy X-ray absorptiometry in healthy people. *Archives of Osteoporosis*, 12(1). <https://doi.org/10.1007/s11657-017-0374-8>
- Ding, D., Kolbe-Alexander, T., Nguyen, B., Katzmarzyk, P. T., Pratt, M., & Lawson, K. D. (2017). The economic burden of physical inactivity: A systematic review and critical appraisal. In *British Journal of Sports Medicine* (Vol. 51, Issue 19, pp. 1392–1409). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-097385>
- Ding, D., Lawson, K. D., Kolbe-Alexander, T. L., Finkelstein, E. A., Katzmarzyk, P. T., van Mechelen, W., & Pratt, M. (2016). The economic burden of physical inactivity: a global analysis of major non-communicable diseases. *The Lancet*, 388(10051), 1311–1324. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30383-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30383-X)

- Dinoff, A., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, C. S., Sherman, C., Chan, S., & Lanctôt, K. L. (2016). The Effect of exercise training on resting concentrations of peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF): A meta-analysis. *PLoS ONE*, *11*(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163037>
- Dorsey, E. R., George, B. P., Leff, B., & Willis, A. W. (2013). The coming crisis: obtaining care for the growing burden of neurodegenerative conditions. *Neurology*, *80*(21), 1989-1996.
- Doyon, J., & Benali, H. (2005). Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. In *Current Opinion in Neurobiology* (Vol. 15, Issue 2, pp. 161–167). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.03.004>
- Dreibati, B., Lavet, C., Pinti, A., & Poumarat, G. (2010). Influence of electrical stimulation frequency on skeletal muscle force and fatigue. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, *53*(4), 266–277. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2010.03.004>
- Driscoll, I., Davatzikos, C., An, Y., Wu, X., Shen, D., Kraut, M., & Resnick, S. M. (2009). *Longitudinal pattern of regional brain volume change differentiates normal aging from MCI*.
- Driscoll, I., Hamilton, D. A., Petropoulos, H., Yeo, R. A., Brooks, W. M., Baumgartner, R. N., & Sutherland, R. J. (2003). The Aging Hippocampus: Cognitive, Biochemical and Structural Findings. *Cerebral Cortex*, *13*(12), 1344–1351. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhg081>
- Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., Bakardjian, H., Benali, H., Bertram, L., Blennow, K., Broich, K., Cavado, E., Crutch, S., Dartigues, J. F., Duyckaerts, C., Epelbaum, S., Frisoni, G. B., Gauthier, S., Genthon, R., ... Jack, C. R. (2016). Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. In *Alzheimer's and Dementia* (Vol. 12, Issue 3, pp. 292–323). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, *55*(11), 1621–1626. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.11.1621>
- Dugger, B. N., Adler, C. H., Shill, H. A., Caviness, J., Jacobson, S., Driver-Dunckley, E., & Beach, T. G. (2014). Concomitant pathologies among a spectrum of parkinsonian disorders. *Parkinsonism and Related Disorders*, *20*(5), 525–529. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.02.012>
- Dunsky, A. (2019). The Effect of Balance and Coordination Exercises on Quality of Life in Older Adults: A Mini-Review. In *Frontiers in Aging Neuroscience* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00318>
- Dustman, R. E., Ruhling, R. O., Russell, E. M., Shearer, D. E., William Bonekat, ~', H., Shigeoka, J. W., Wood ~'r And, J. S., Bradford, D. C., Dustman, R. E., Ruhling, R. O., Russell, E. M., Shearer, D. E., Bonekat, H. W., Shigeoka, J. W., Wood, J. S., & Aerobic, D. C. B. (1984). Aerobic Exercise Training and Improved Neuropsychological Function of Older Individuals I. In *Neurobiology of Aging* (Vol. 5).
- Duzel, E., Van Praag, H., & Sendtner, M. (2016). Can physical exercise in old age improve memory and hippocampal function? *Brain*, *139*(3), 662–673. <https://doi.org/10.1093/brain/awv407>
- Enoka, R. M., Christou, E. A., Hunter, S. K., Kornatz, K. W., Semmler, J. G., Taylor, A. M., & Tracy, B. L. (2003). Mechanisms that contribute to differences in motor performance between young and old adults. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, *13*(1), 1–12. [https://doi.org/10.1016/S1050-6411\(02\)00084-6](https://doi.org/10.1016/S1050-6411(02)00084-6)
- Enright, P. (2003). The six-minute walk test. *Respir Care*, *48*, 783–785.
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., Kim, J. S., Heo, S., Alves, H., White, S. M., Wojcicki, T. R., Mailey, E., Vieira, V. J., Martin, S. A., Pence, B. D., Woods, J. A., McAuley, E., & Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*(7), 3017–3022. <https://doi.org/10.1073/pnas.1015950108>
- Evangelista, A. L., Alonso, A. C., Ritti-Dias, R. M., Barros, B. M., Souza, C. R. de, Braz, T. V., Bocalini, D. S., & Greve, J. M. D. andréa. (2021). Effects of Whole Body Electrostimulation Associated With Body Weight Training on Functional Capacity and Body Composition in Inactive Older People. *Frontiers in Physiology*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.638936>

- Evangelista, A. L., Teixeira, C. V. L. S., Barros, B. M., de Azevedo, J. B., Paunksnis, M. R. R., de Souza, C. R., Wadhi, T., Rica, R. L., Braz, T. V., & Bocalini, D. S. (2019). Does whole-body electrical muscle stimulation combined with strength training promote morphofunctional alterations? *Clinics*, 74. <https://doi.org/10.6061/clinics/2019/e1334>
- Eurostat data (accessed 02 February 2024) available at: <https://ec.europa.eu/eurostat/data/database>.
- Fabel, K., Wolf, S. A., Ehninger, D., Babu, H., Leal-Galicia, P., & Kempermann, G. (2009). Additive effects of physical exercise and environmental enrichment on adult hippocampal neurogenesis in mice. *Frontiers in Neuroscience*, 3(NOV). <https://doi.org/10.3389/neuro.22.002.2009>
- Fallon, C. K., & Karlawish, J. (2019). Is the WHO definition of health aging well? Frameworks for “health” after three score and ten. In *American Journal of Public Health* (Vol. 109, Issue 8, p. 1106). American Public Health Association Inc. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2019.305177>
- Fang, H., Jakovljevic, M., Kumagai, N., & Ogura, S. (2023). Editorial: Global population aging – Health care, social and economic consequences, volume II. *Frontiers in Public Health* *Frontiersin.Org*. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2012>
- Fantin, F., Francesco, V. Di, Fontana, G., Zivelonghi, A., Bissoli, L., Zoico, E., Rossi, A., Micciolo, R., Bosello, O., & Zamboni, M. (2007). *Longitudinal Body Composition Changes in Old Men and Women: Interrelationships With Worsening Disability*. <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/62/12/1375/539390>
- Farias, S. T., Mungas, D., Reed, B. R., Cahn-Weiner, D., Jagust, W., Baynes, K., & DeCarli, C. (2008). The measurement of everyday cognition (ECog): scale development and psychometric properties. *Neuropsychology*, 22(4), 531.
- Faulkner, J. A., Larkin, L. M., Claflin, D. R., & Brooks, S. V. (2007). Age-related changes in the structure and function of skeletal muscles. In *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* (Vol. 34, Issue 11, pp. 1091–1096). <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2007.04752.x>
- Feigin, V. L., Nichols, E., Alam, T., Bannick, M. S., Beghi, E., Blake, N., Culpepper, W. J., Dorsey, E. R., Elbaz, A., Ellenbogen, R. G., Fisher, J. L., Fitzmaurice, C., Giussani, G., Glennie, L., James, S. L., Johnson, C. O., Kassebaum, N. J., Logroscino, G., Marin, B., ... Vos, T. (2019). Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 18(5), 459–480. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30499-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30499-X)
- Fell, J., & Dafydd Williams, A. (2008). The Effect of Aging on Skeletal-Muscle Recovery From Exercise: Possible Implications for Aging Athletes. In *Journal of Aging and Physical Activity* (Vol. 16).
- Ferman, T. J., Smith, G. E., Kantarci, K., Boeve, B. F., Pankratz, V. S., Dickson, D. W., Graff-Radford, N. R., Wszolek, Z., Gerpen, J. Van, Uitti, R., Pedraza, O., Murray, M. E., Aakre, J., Parisi, J., Knopman, D. S., & Petersen, R. C. (2013). Nonamnesic mild cognitive impairment progresses to dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 81(23), 2032–2038. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000436942.55281.47>
- Ferreira LK, Diniz BS, Forlenza OV, Busatto GF, Zanetti MV: Neurostructural predictors of Alzheimer's disease: a meta-analysis of VBM studies. *Neurobiol Aging* 2011;32:1733-1741
- Ferretti, J. L., Cointry, G. R., Capozza, R. F., & Frost, H. M. (2003). Bone mass, bone strength, muscle-bone interactions, osteopenias and osteoporoses. *Mechanisms of Ageing and Development*, 124(3), 269–279. [https://doi.org/10.1016/S0047-6374\(02\)00194-X](https://doi.org/10.1016/S0047-6374(02)00194-X)
- Ferrigno, L. (2020). Il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali: Problemi e Prospettive.
- Fiatarone Singh, M. A., Gates, N., Saigal, N., Wilson, G. C., Meiklejohn, J., Brodaty, H., Wen, W., Singh, N., Baune, B. T., Suo, C., Baker, M. K., Froughi, N., Wang, Y., Sachdev, P. S., & Valenzuela, M. (2014). The Study of Mental and Resistance Training (SMART) Study-Resistance Training and/or Cognitive Training in Mild Cognitive Impairment: A Randomized, Double-Blind, Double-Sham Controlled Trial. *Journal of the American Medical Directors Association*, 15(12), 873–880. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2014.09.010>

- Filipovic, A., Demarees, M., Grau, M., Hollinger, A., Seeger, B., Schiffer, T., Bloch, W., & Gehlert, S. (2019). Superimposed whole-body electrostimulation augments strength adaptations and type ii myofiber growth in soccer players during a competitive season. *Frontiers in Physiology*, *10*(SEP). <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01187>
- Filipovic, A., Kleinöder, H., Dörmann, U., & Mester, J. (2011). Electromyostimulation—a systematic review of the influence of training regimens and stimulation parameters on effectiveness in electromyostimulation training of selected strength parameters. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, *25*(11), 3218–3238.
- Finsterer, J., & Stöllberger, C. (2015). Severe rhabdomyolysis after MIHA-bodytec® electrostimulation with previous mild hyper-CK-emia and noncompaction. *International Journal of Cardiology*, *180*, 100–102. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.11.148>
- Fiorilli, G., Quinzi, F., Buonsenso, A., Casazza, G., Manni, L., Parisi, A., Di Costanzo, A., Calcagno, G., Soligo, M., & Di Cagno, A. (2021). A single session of whole-body electromyostimulation increases muscle strength, endurance and prongf in early parkinson patients. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(10). <https://doi.org/10.3390/ijerph18105499>
- Firth, J. A., Smith, L., Sarris, J., Vancampfort, D., Schuch, F., Carvalho, A. F., Solmi, M., Yung, A. R., Stubbs, B., & Firth, J. (n.d.). Local Health Unit 17 ULSS 17. In *Mental Health Department* (Vol. 12).
- Fissler, P., Küster, O., Schlee, W., & Kolassa, I. T. (2013). Novelty interventions to enhance broad cognitive abilities and prevent dementia: Synergistic approaches for the facilitation of positive plastic change. In *Progress in Brain Research* (Vol. 207, pp. 403–434). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63327-9.00017-5>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & Mchugh, P. R. (1975). “MINI-MENTAL STATE” A PRACTICAL METHOD FOR GRADING THE COGNITIVE STATE OF PATIENTS FOR THE CLINICIAN*. In *J. psychiaf. Res* (Vol. 12). Pergamon Press.
- Fontán-Lozano, Á., Sáez-Cassanelli, J. L., Inda, M. C., De Los Santos-Arteaga, M., Sierra-Domínguez, S. A., López-Lluch, G., Delgado-García, J. M., & Carrión, Á. M. (2007). Caloric restriction increases learning consolidation and facilitates synaptic plasticity through mechanisms dependent on NR2B subunits of the NMDA receptor. *Journal of Neuroscience*, *27*(38), 10185–10195. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2757-07.2007>
- Forbes, D., Thiessen, E. J., Blake, C. M., Forbes, S. C., & Forbes, S. (2013). Exercise programs for people with dementia. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2013, Issue 12). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006489.pub3>
- Franceschi, C. (2017). Healthy ageing in 2016: Obesity in geroscience-is cellular senescence the culprit? In *Nature Reviews Endocrinology* (Vol. 13, Issue 2, pp. 76–78). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.213>
- Franceschi, C., Bonafè, M., Valensin, S., Olivieri, F., De Luca, M., Ottaviani, E., & De Benedictis, G. (2000). Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *908*, 244–254. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x>
- Franceschi, C., Garagnani, P., Parini, P., Giuliani, C., & Santoro, A. (2018a). Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. In *Nature Reviews Endocrinology* (Vol. 14, Issue 10, pp. 576–590). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0059-4>
- Franceschi, C., Garagnani, P., Parini, P., Giuliani, C., & Santoro, A. (2018b). Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. In *Nature Reviews Endocrinology* (Vol. 14, Issue 10, pp. 576–590). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0059-4>
- Franceschi, C., Ostan, R., & Santoro, A. (2018). *Annual Review of Nutrition Nutrition and Inflammation: Are Centenarians Similar to Individuals on Calorie-Restricted Diets?* <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-082117>

- Frick, A., Wahlin, T. B. R., Pachana, N. A., & Byrne, G. J. (2011). Relationships Between the National Adult Reading Test and Memory. *Neuropsychology*, 25(3), 397–403. <https://doi.org/10.1037/a0021988>
- Fried, S. K., Bunkin, D. A., & Greenberg, A. S. (1998). *Omental and Subcutaneous Adipose Tissues of Obese Subjects Release Interleukin-6: Depot Difference and Regulation by Glucocorticoid**. <https://academic.oup.com/jcem/article/83/3/847/2865248>
- Fritzsche, D., Freund, A., Schenk, S., Mellwig, K. P., Kleinöder, H., Gummert, J., & Horstkotte, D. (2010). Elektromyostimulation (EMS) bei kardiologischen Patienten: Wird das EMS-Training bedeutsam für die Sekundärprävention? *Herz*, 35(1), 34–40. <https://doi.org/10.1007/s00059-010-3268-8>
- Frontera, W. R., Hughes, V. A., Fielding, R. A., Fiatarone, M. A., Evans, W. J., Roubenoff, R., & Reynolds, D. W. (2000). Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study. In *J Appl Physiol* (Vol. 88). <http://www.jap.org>
- Frontera, W. R., Reid, K. F., Phillips, E. M., Krivickas, L. S., Hughes, V. A., Roubenoff, R., & Fielding, R. A. (2008). Muscle fiber size and function in elderly humans: a longitudinal study. *J Appl Physiol*, 105, 637–642. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.90332.2008.-Cross>
- Ganat, Y. M., Silbereis, J., Cave, C., Ngu, H., Anderson, G. M., Ohkubo, Y., Ment, L. R., & Vaccarino, F. M. (2006). Early postnatal astroglial cells produce multilineage precursors and neural stem cells In Vivo. *Journal of Neuroscience*, 26(33), 8609–8621. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2532-06.2006>
- García-Casal, J. A., Loizeau, A., Csipke, E., Franco-Martín, M., Perea-Bartolomé, M. V., & Orrell, M. (2017). Computer-based cognitive interventions for people living with dementia: a systematic literature review and meta-analysis. In *Aging and Mental Health* (Vol. 21, Issue 5, pp. 454–467). Routledge. <https://doi.org/10.1080/13607863.2015.1132677>
- Garnæs, K. K., Mørkved, S., Salvesen, K., Salvesen, Ø., & Moholdt, T. (2018). Exercise training during pregnancy reduces circulating insulin levels in overweight/obese women postpartum: Secondary analysis of a randomised controlled trial (the ETIP trial). *BMC Pregnancy and Childbirth*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12884-017-1653-5>
- Gates, N. J., Rutjes, A. W., Di Nisio, M., Karim, S., Chong, L.-Y., March, E., Martínez, G., & Vernooij, R. W. (2019). Computerised cognitive training for maintaining cognitive function in cognitively healthy people in midlife. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012278.pub2>
- Gates, N. J., Vernooij, R. W. M., Nisio, M. Di, Karim, S., March, E., Martínez, G., & Rutjes, A. W. S. (2019). Computerised cognitive training for preventing dementia in people with mild cognitive impairment. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2019, Issue 3). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012279.pub2>
- Gates, N., Singh, M. A. F., Sachdev, P. S., & Valenzuela, M. (2013). The effect of exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: A meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(11), 1086–1097. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.02.018>
- Gavi, S., Stuart, L. M., Kelly, P., Melendez, M. M., Mynarcik, D. C., Gelato, M. C., & McNurlan, M. A. (2007). Retinol-binding protein 4 is associated with insulin resistance and body fat distribution in nonobese subjects without type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(5), 1886–1890. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1815>
- Gheysen, F., Poppe, L., DeSmet, A., Swinnen, S., Cardon, G., De Bourdeaudhuij, I., Chastin, S., & Fias, W. (2018). Physical activity to improve cognition in older adults: Can physical activity programs enriched with cognitive challenges enhance the effects? A systematic review and meta-analysis. In *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* (Vol. 15, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12966-018-0697-x>

- Giannoulis, M. G., Martin, F. C., Nair, K. S., Umpleby, A. M., & Sonksen, P. (2012). Hormone replacement therapy and physical function in healthy older men. Time to talk hormones? In *Endocrine Reviews* (Vol. 33, Issue 3, pp. 314–377). <https://doi.org/10.1210/er.2012-1002>
- Gillis, C., Mirzaei, F., Potashman, M., Ikram, M. A., & Maserejian, N. (2019). The incidence of mild cognitive impairment: A systematic review and data synthesis. In *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring* (Vol. 11, pp. 248–256). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.01.004>
- Glade, M. J. (2010). Oxidative stress and cognitive longevity. In *Nutrition* (Vol. 26, Issue 6, pp. 595–603). <https://doi.org/10.1016/j.nut.2009.09.014>
- Golden, C. J. (1976). IDENTIFICATION OF BRAIN DISORDERS BY THE STROOP COLOR AND WORD TEST. In *International Review of Research in Mental Retardation* (Vol. 32, Issue 3). Academic Press.
- Goldman, D. P., Cutler, D., Rowe, J. W., Michaud, P. C., Sullivan, J., Peneva, D., & Olshansky, S. J. (2013). Substantial health and economic returns from delayed aging may warrant a new focus for medical research. *Health Affairs*, 32(10), 1698–1705. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2013.0052>
- Gómez-Río, M., Caballero, M. M., Gorriz Saez, J. M., & Mínguez-Castellanos, A. (2016). Diagnosis of neurodegenerative diseases: the clinical approach. *Current Alzheimer research*, 13(5), 469–474.
- Gondin, J., Guette, M., Ballay, Y., & Martin, A. (2006). Neural and muscular changes to detraining after electrostimulation training. *European Journal of Applied Physiology*, 97(2), 165–173. <https://doi.org/10.1007/s00421-006-0159-z>
- González-Palau, F., Franco, M., Bamidis, P., Losada, R., Parra, E., Papageorgiou, S. G., & Vivas, A. B. (2014). The effects of a computer-based cognitive and physical training program in a healthy and mildly cognitive impaired aging sample. *Aging and Mental Health*, 18(7), 838–846. <https://doi.org/10.1080/13607863.2014.899972>
- Grasso, M., Piscopo, P., Confaloni, A., & Denti, M. A. (2014). Circulating miRNAs as biomarkers for neurodegenerative disorders. In *Molecules* (Vol. 19, Issue 5, pp. 6891–6910). Molecular Diversity Preservation International. <https://doi.org/10.3390/molecules19056891>
- Greendale, G. A., Huang, M.-H., Wight, D. R. G., Seeman, T., Luetters, C., Avis, N. E., Johnston, J., & Karlamangla, A. S. (2009). *Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women*. www.neurology.org
- Gregory, C. M., & Bickel, S. (2005). Recruitment Patterns in Human Skeletal Muscle During Electrical Stimulation Perspective. In *Physical Therapy* (Vol. 85, Issue 4).
- Greicius, M. D., Srivastava, G., Reiss, A. L., Menon, V., & Raichle, M. E. (2004). *Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: Evidence from functional MRI*. www.fmridc.org
- Grill, J. D., Di, L., Lu, P. H., Lee, C., Ringman, J., Apostolova, L. G., Chow, N., Kohanim, O., Cummings, J. L., Thompson, P. M., & Elashoff, D. (2013). Estimating sample sizes for predementia Alzheimer's trials based on the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Neurobiology of Aging*, 34(1), 62–72. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.03.006>
- Grützmaier, N. (2002). *Electromyostimulationstraining-eine Innovative Methode zur Reduzierung Von Rückenbeschwerden unter Besonderer Berücksichtigung von der Optimierung Psychosozialer Messinstrumente* (Doctoral dissertation, Master Thesis, University of Bayreuth).
- Gu, Q., Zou, L., Loprinzi, P. D., Quan, M., & Huang, T. (2019). Effects of open versus closed skill exercise on cognitive function: A systematic review. In *Frontiers in Psychology* (Vol. 10, Issue JULY). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01707>
- Guerrero-Berroa, E., Ravona-Springer, R., Schmeidler, J., Silverman, J. M., Sano, M., Koifmann, K., Preiss, R., Hoffman, H., Heymann, A., & Schnaider Beerli, M. (2014). Age, gender, and education are associated with cognitive performance in an older Israeli sample with type 2 diabetes. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 29(3), 299–309. <https://doi.org/10.1002/gps.4008>

- Guglielmi, G., Ponti, F., Agostini, M., Amadori, M., Battista, G., & Bazzocchi, A. (2016). The role of DXA in sarcopenia. In *Aging Clinical and Experimental Research* (Vol. 28, Issue 6, pp. 1047–1060). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0589-3>
- Guo, W., Zang, M., Klich, S., Kawczyński, A., Smoter, M., & Wang, B. (2020). Effect of combined physical and cognitive interventions on executive functions in older adults: A meta-analysis of outcomes. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(17), 1–19. <https://doi.org/10.3390/ijerph17176166>
- Haffner, S. M. (2000). Sex hormones, obesity, fat distribution, type 2 diabetes and insulin resistance: epidemiological and clinical correlation. In *International Journal of Obesity* (Vol. 24, Issue 2). www.nature.com/ijo
- Hagg, T. (2009). From neurotransmitters to neurotrophic factors to neurogenesis. In *Neuroscientist* (Vol. 15, Issue 1, pp. 20–27). <https://doi.org/10.1177/1073858408324789>
- Häkkinen, K. (1993). Neuromuscular fatigue and recovery in male and female athletes during heavy resistance exercise. *International journal of sports medicine*, 14(02), 53–59.
- Hamer, M., Taylor, A., & Steptoe, A. (2006). The effect of acute aerobic exercise on stress related blood pressure responses: A systematic review and meta-analysis. *Biological Psychology*, 71(2), 183–190. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2005.04.004>
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C., & Triebel, K. L. (2013). Normal cognitive aging. In *Clinics in Geriatric Medicine* (Vol. 29, Issue 4, pp. 737–752). <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.002>
- Hayano, M., Yang, J.-H., Bonkowski, M. S., Amorim, J. A., Ross, J. M., Coppotelli, G., Griffin, P. T., Chew, Y. C., Guo, W., Yang, X., Vera, D. L., Salfati, E. L., Das, A., Thakur, S., Kane, A. E., Mitchell, S. J., Mohri, Y., Nishimura, E. K., Schaevitz, L., ... Glenn, P. F. (n.d.). *DNA Break-Induced Epigenetic Drift as a Cause of Mammalian Aging*. <https://doi.org/10.1101/808659>
- Hedden, T., & Gabrieli, J. D. E. (2004). Insights into the ageing mind: A view from cognitive neuroscience. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 5, Issue 2, pp. 87–96). European Association for Cardio-Thoracic Surgery. <https://doi.org/10.1038/nrn1323>
- Heilmann, F., Weinberg, H., & Wollny, R. (2022). The Impact of Practicing Open- vs. Closed-Skill Sports on Executive Functions—A Meta-Analytic and Systematic Review with a Focus on Characteristics of Sports. In *Brain Sciences* (Vol. 12, Issue 8). MDPI. <https://doi.org/10.3390/brainsci12081071>
- Heisz, J. J., Gould, M., & McIntosh, A. R. (2015). Age-related shift in neural complexity related to task performance and physical activity. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 27(3), 605–613. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00725
- Hensley, K., Robinson, K. A., Gabbita, S. P., Salsman, S., & Floyd, R. A. (2000). *Forum: Therapeutic Applications of Reactive Oxygen and Nitrogen Species in Human Disease REACTIVE OXYGEN SPECIES, CELL SIGNALING, AND CELL INJURY*.
- Hernández-Morante, J. J., Pérez-de-Heredia, F., Luján, J. A., Zamora, S., & Garaulet, M. (2008). Role of DHEA-S on body fat distribution: Gender- and depot-specific stimulation of adipose tissue lipolysis. *Steroids*, 73(2), 209–215. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2007.10.005>
- Heser, K., Wagner, M., Wiese, B., Prokein, J., Ernst, A., König, H.-H., Bretschneider, C., Riedel-Heller, S. G., Lupp, M., Weyerer, S., Eifflaender-Gorfer, S., Bickel, H., Mösch, E., Pentzek, M., Fuchs, A., Maier, W., Scherer, M., & Eisele, M. (2014). Associations between Dementia Outcomes and Depressive Symptoms, Leisure Activities, and Social Support. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 4(3), 481–493. <https://doi.org/10.1159/000368189>
- Heyman, A., E, W. E., Hurwitz, B. J., Schmechel, D., Sigmon, A. H., Weinberg, T., ... & Swift, M. (1983). Alzheimer's disease: genetic aspects and associated clinical disorders. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 14(5), 507–515.

- Heyn, P., Abreu, B. C., & Ottenbacher, K. J. (2004). The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: A meta-analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 85(10), 1694–1704. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2004.03.019>
- Hill, N. L., Mogle, J., Bhargava, S., Bell, T. R., Bhang, I., Katz, M., & Sliwinski, M. J. (2020a). Longitudinal relationships among depressive symptoms and three types of memory self-report in cognitively intact older adults. *International Psychogeriatrics*, 32(6), 719–732. <https://doi.org/10.1017/S104161021900084X>
- Hill, N. T. M., Mowszowski, L., Naismith, S. L., Chadwick, V. L., Valenzuela, M., & Lampit, A. (2017a). Computerized cognitive training in older adults with mild cognitive impairment or dementia: A systematic review and meta-analysis. In *American Journal of Psychiatry* (Vol. 174, Issue 4, pp. 329–340). American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16030360>
- Hill, N. T. M., Mowszowski, L., Naismith, S. L., Chadwick, V. L., Valenzuela, M., & Lampit, A. (2017b). Computerized cognitive training in older adults with mild cognitive impairment or dementia: A systematic review and meta-analysis. In *American Journal of Psychiatry* (Vol. 174, Issue 4, pp. 329–340). American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16030360>
- Holmström, K. M., & Finkel, T. (2014). Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signalling. In *Nature Reviews Molecular Cell Biology* (Vol. 15, Issue 6, pp. 411–421). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrm3801>
- Holten, M. K., Zacho, M., Gaster, M., Juel, C., Wojtaszewski, J. F. P., & Dela, F. (2004). *Strength Training Increases Insulin-Mediated Glucose Uptake, GLUT4 Content, and Insulin Signaling in Skeletal Muscle in Patients With Type 2 Diabetes.*
- Hong, S. G., Kim, J. H., & Jun, T. W. (2018). Effects of 12-week resistance exercise on electroencephalogram patterns and cognitive function in the elderly with mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 28(6), 500–508. <https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000476>
- Hooghiemstra, A. M., Eggermont, L. H., Scheltens, P., Van Der Flier, W. M., & Scherder, E. J. (n.d.). *The rest-activity rhythm and physical activity in early-onset dementia.*
- Hoover, B. R., Reed, M. N., Su, J., Penrod, R. D., Kotilinek, L. A., Grant, M. K., Pitstick, R., Carlson, G. A., Lanier, L. M., Yuan, L. L., Ashe, K. H., & Liao, D. (2010). Tau Mislocalization to Dendritic Spines Mediates Synaptic Dysfunction Independently of Neurodegeneration. *Neuron*, 68(6), 1067–1081. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.11.030>
- Hostler, D., Schwirian, C. I., Campos, G., Toma, K., Crill, M. T., Hagerman, G. R., Hagerman, F. C., & Staron, R. S. (2001). Skeletal muscle adaptations in elastic resistance-trained young men and women. *European Journal of Applied Physiology*, 86(2), 112–118. <https://doi.org/10.1007/s004210100495>
- Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S., & Spiegelman, B. M. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 259(5091), 87–91
- Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. In *Nature* (Vol. 444, Issue 7121, pp. 860–867). <https://doi.org/10.1038/nature05485>
- Hotamisligil, G. S. (2017). Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. In *Nature* (Vol. 542, Issue 7640, pp. 177–185). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nature21363>
- Hou, Y., Dan, X., Babbar, M., Wei, Y., Hasselbalch, S. G., Croteau, D. L., & Bohr, V. A. (2019). Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. In *Nature Reviews Neurology* (Vol. 15, Issue 10, pp. 565–581). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0244-7>
- Hsieh, S. W., Hsiao, S. F., Liaw, L. J., Huang, L. C., & Yang, Y. H. (2019). Effects of multiple training modalities in the elderly with subjective memory complaints: A pilot study. *Medicine*, 98(29), e16506. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016506>

- Huang, T., Larsen, K. T., Ried-Larsen, M., Møller, N. C., & Andersen, L. B. (2014). The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review. In *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports* (Vol. 24, Issue 1, pp. 1–10). <https://doi.org/10.1111/sms.12069>
- Huang, Y., Huang, C., Zhang, Q., Wu, W., & Sun, J. (2021). Serum BDNF discriminates Parkinson's disease patients with depression from without depression and reflect motor severity and gender differences. *Journal of Neurology*, 268(4), 1411–1418. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10299-3>
- Hung, C. L., Tseng, J. W., Chao, H. H., Hung, T. M., & Wang, H. S. (2018). Effect of acute exercise mode on serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and task switching performance. *Journal of Clinical Medicine*, 7(10). <https://doi.org/10.3390/jcm7100301>
- Hyer, L., Scott, C., Atkinson, M. M., Mullen, C. M., Lee, A., Johnson, A., & McKenzie, L. C. (2016). Cognitive Training Program to Improve Working Memory in Older Adults with MCI. *Clinical Gerontologist*, 39(5), 410–427. <https://doi.org/10.1080/07317115.2015.1120257>
- Hyman, B. T., Phelps, C. H., Beach, T. G., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Carrillo, M. C., Dickson, D. W., Duyckaerts, C., Frosch, M. P., Masliah, E., Mirra, S. S., Nelson, P. T., Schneider, J. A., Thal, D. R., Thies, B., Trojanowski, J. Q., Vinters, H. V., & Montine, T. J. (2012). National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 8(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.10.007>
- Iannuzzi-Sucich, M., Prestwood, K. M., & Kenny, A. M. (2002). Prevalence of Sarcopenia and Predictors of Skeletal Muscle Mass in Healthy, Older Men and Women. In *Journal of Gerontology* (Vol. 57, Issue 12). <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/57/12/M772/688560>
- Iavarone A, Ronga B, Pellegrino L, Loré E, Vitaliano S, Galeone F, Carlomagno S (2004) The Frontal Assessment Battery (FAB): normative data from an Italian sample and performances of patients with Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Funct Neurol* 19:191–195
- Iliffe, S., Robinson, L., Brayne, C., Goodman, C., Rait, G., Manthorpe, J., & Ashley, P. (2009). Primary care and dementia: 1. Diagnosis, screening and disclosure. In *International Journal of Geriatric Psychiatry* (Vol. 24, Issue 9, pp. 895–901). <https://doi.org/10.1002/gps.2204>
- Imhof, A., Kövari, E., von Gunten, A., Gold, G., Rivara, C. B., Herrmann, F. R., Hof, P. R., Bouras, C., & Giannakopoulos, P. (2007). Morphological substrates of cognitive decline in nonagenarians and centenarians: A new paradigm? *Journal of the Neurological Sciences*, 257(1–2), 72–79. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.01.025>
- Ingram, D. K., Weindruch, R., Spangler, E. L., Freeman, J. R., & Walford, R. L. (1987). Dietary Restriction Benefits Learning and Motor Performance of Aged Mice. In *Journal of Gerontology* (Vol. 42). <http://geronj.oxfordjournals.org/>
- Irazoki, E., Contreras-Somoza, L. M., Toribio-Guzmán, J. M., Jenaro-Río, C., Van Der Roest, H., & Franco-Martín, M. A. (2020). Technologies for cognitive training and cognitive rehabilitation for people with mild cognitive impairment and dementia. A systematic review. In *Frontiers in Psychology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00648>
- Jack, C. R., Lowe, V. J., Weigand, S. D., Wiste, H. J., Senjem, M. L., Knopman, D. S., Shiung, M. M., Gunter, J. L., Boeve, B. F., Kemp, B. J., Weiner, M., & Petersen, R. C. (2009). Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimers disease: Implications for sequence of pathological events in Alzheimers disease. *Brain*, 132(5), 1355–1365. <https://doi.org/10.1093/brain/awp062>
- Jaeger, J. (2018). Digit symbol substitution test. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 38(5), 513–519. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000941>
- Janssen, J. A. M. J. L. (2016). Impact of Physical Exercise on Endocrine Aging. *Frontiers of Hormone Research*, 47, 68–81. <https://doi.org/10.1159/000445158>
- J-c, C. (2000). Training and Testing The Effects of Electromyostimulation Training and Basketball Practice on Muscle Strength and Jumping Ability. In *Int J Sports Med* (Vol. 21).

- Jee, Y. S. (2019). The effect of high-impulse-electromyostimulation on adipokine profiles, body composition and strength: A pilot study. *Isokinetics and Exercise Science*, 27(3), 163–176. <https://doi.org/10.3233/IES-183201>
- Jessen, F., Amariglio, R. E., Van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., Dubois, B., Dufouil, C., Ellis, K. A., Van Der Flier, W. M., Glodzik, L., Van Harten, A. C., De Leon, M. J., McHugh, P., Mielke, M. M., Molinuevo, J. L., Mosconi, L., Osorio, R. S., Perrotin, A., ... Wagner, M. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 10(6), 844–852. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001>
- Jessen, F., Wiese, B., Bachmann, C., Eifflaender-Gorfer, S., Haller, F., Kölsch, H., Luck, T., Mösch, E., van den Bussche, H., Wagner, M., Wollny, A., Zimmermann, T., Pentzek, M., Riedel-Heller, S. G., Romberg, H.-P., Weyerer, S., Kaduszkiewicz, H., Maier, W., & Bickel, H. (2010). Prediction of Dementia by Subjective Memory Impairment Effects of Severity and Temporal Association With Cognitive Impairment. In *Arch Gen Psychiatry* (Vol. 67, Issue 4).
- Jinbu, Y., Sato, S., Nakao, T., Nakao, M., & Tsukita, S. (1990). Mild cognitive impairment in the elderly: Predictors of dementia. In *J Biol Chem*.
- Johnson, W., Deary, I. J., McGue, M., & Christensen, K. (2009). Genetic and Environmental Transactions Linking Cognitive Ability, Physical Fitness, and Education in Late Life. *Psychology and Aging*, 24(1), 48–62. <https://doi.org/10.1037/a0013929>
- Jonasson, L. S., Nyberg, L., Kramer, A. F., Lundquist, A., Riklund, K., & Boraxbekk, C. J. (2017). Aerobic exercise intervention, cognitive performance, and brain structure: Results from the Physical Influences on Brain in Aging (PHIBRA) Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8(JAN). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00336>
- Jones, C. J., Rikli, R. E., & Beam, W. C. (1999). A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, 70(2), 113–119. <https://doi.org/10.1080/02701367.1999.10608028>
- Jones, C. J., Rikli, R. E., Max, J., & Noffal, G. (1998). The reliability and validity of a chair sit-and-reach test as a measure of hamstring flexibility in older adults. *Research quarterly for exercise and sport*, 69(4), 338-343.
- Jones, S., Man, W. D. C., Gao, W., Higginson, I. J., Wilcock, A., & Maddocks, M. (2016). Neuromuscular electrical stimulation for muscle weakness in adults with advanced disease. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2016, Issue 10). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009419.pub3>
- Journal, T., Duman, B., Tuğba ÖZEL KIZIL, E., Baran, Z., Kirici, S., & Turan, E. (2015). ARTICLE IN PRESS A Comparison between Subjective Memory Complaints and Objective Memory Deficits in Elderly Patients with Depression or Mild Cognitive Impairment 2. In *Psychiatry*.
- Justine, M., Azizan, A., Hassan, V., Salleh, Z., & Manaf, H. (2013). Barriers to participation in physical activity and exercise among middle-aged and elderly individuals. *Singapore Medical Journal*, 54(10), 581–586. <https://doi.org/10.11622/smedj.2013203>
- Kanda, H., Tateya, S., Tamori, Y., Kotani, K., Hiasa, K. I., Kitazawa, R., Kitazawa, S., Miyachi, H., Maeda, S., Egashira, K., & Kasuga, M. (2006). MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *Journal of Clinical Investigation*, 116(6), 1494–1505. <https://doi.org/10.1172/JCI26498>
- Karran, E., & Hardy, J. (2014). A critique of the drug discovery and phase 3 clinical programs targeting the amyloid hypothesis for Alzheimer disease. In *Annals of Neurology* (Vol. 76, Issue 2, pp. 185–205). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/ana.24188>
- Karssemeijer, E. G. A. (Esther), Aaronson, J. A. (Justine), Bossers, W. J. (Willem), Smits, T. (Tara), Olde Rikkert, M. G. M. (Marcel), & Kessels, R. P. C. (Roy). (2017). Positive effects of combined cognitive and physical exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive

- impairment or dementia: A meta-analysis. In *Ageing Research Reviews* (Vol. 40, pp. 75–83). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.09.003>
- Kästner, A., Braun, M., & Meyer, T. (2014). *Two Cases of Rhabdomyolysis After Training With Electromyostimulation by 2 Young Male Professional Soccer Players*. www.cjsportmed.com
- Katsumata, Y., Todoriki, H., Yasura, S., & Dodge, H. H. (2011). Timed up and go test predicts cognitive decline in healthy adults aged 80 and older in Okinawa: Keys to optimal cognitive aging (KOCOA) project. In *Journal of the American Geriatrics Society* (Vol. 59, Issue 11, pp. 2188–2189). <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03645.x>
- Kawagoe, T., Onoda, K., & Yamaguchi, S. (2019). Subjective memory complaints are associated with altered resting-state functional connectivity but not structural atrophy. *NeuroImage: Clinical*, 21. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101675>
- Kelly, D. M., & Jones, T. H. (2015). Testosterone and obesity. *Obesity Reviews*, 16(7), 581–606. <https://doi.org/10.1111/obr.12282>
- Kemmler, W., Bebenek, M., Engelke, K., & Von Stengel, S. (2014). Impact of whole-body electromyostimulation on body composition in elderly women at risk for sarcopenia: The Training and ElectroStimulation Trial (TEST-III). *Age*, 36(1), 395–406. <https://doi.org/10.1007/s11357-013-9575-2>
- Kemmler, W., Froehlich, M., Von Stengel, S., & Kleinöder, H. (2016). Whole-body electromyostimulation – The need for common sense! rationale and guideline for a safe and effective training. *Deutsche Zeitschrift Fur Sportmedizin*, 67(9), 218–221. <https://doi.org/10.5960/dzsm.2016.246>
- Kemmler, W., Fröhlich, M., Ludwig, O., Eifler, C., von Stengel, S., Willert, S., Teschler, M., Weissenfels, A., Kleinöder, H., Micke, F., Wirtz, N., Zinner, C., Filipovic, A., Wegener, B., Berger, J., Evangelista, A., D’Ottavio, S., Singh Sara, J. D., Lerman, A., ... Amaro-Gahete, F. J. (2023). Position statement and updated international guideline for safe and effective whole-body electromyostimulation training-the need for common sense in WB-EMS application. *Frontiers in Physiology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1174103>
- Kemmler, W., Grimm, A., Bebenek, M., Kohl, M., & von Stengel, S. (2018). Effects of Combined Whole-Body Electromyostimulation and Protein Supplementation on Local and Overall Muscle/Fat Distribution in Older Men with Sarcopenic Obesity: The Randomized Controlled Franconia Sarcopenic Obesity (FranSO) Study. *Calcified Tissue International*, 103(3), 266–277. <https://doi.org/10.1007/s00223-018-0424-2>
- Kemmler, W., Kleinöder, H., & Fröhlich, M. (2022). Editorial: Whole-body electromyostimulation: A training technology to improve health and performance in humans? volume II. In *Frontiers in Physiology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.972011>
- Kemmler, W., Kohl, M., & Stengel, S. von. (2016). Effects of High Intensity Resistance Training Versus Whole-Body Electromyostimulation on Cardio-Metabolic Risk Factors in Untrained Middle Aged Males. A Randomized Controlled Trial. *Journal of Sports Research*, 3(2), 44–55. <https://doi.org/10.18488/journal.90/2016.3.2/90.2.44.55>
- Kemmler, W., Shojaa, M., Steele, J., Berger, J., Fröhlich, M., Schoene, D., von Stengel, S., Kleinöder, H., & Kohl, M. (2021). Efficacy of Whole-Body Electromyostimulation (WB-EMS) on Body Composition and Muscle Strength in Non-athletic Adults. A Systematic Review and Meta-Analysis. In *Frontiers in Physiology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.640657>
- Kemmler, W., Teschler, M., Bebenek, M., & von Stengel, S. (2015). Hohe Kreatinkinase-Werte nach exzessiver Ganzkörper-Elektromyostimulation: gesundheitliche Relevanz und Entwicklung im Trainingsverlauf. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 165(21–22), 427–435. <https://doi.org/10.1007/s10354-015-0394-1>
- Kemmler, W., Teschler, M., Weißenfels, A., Bebenek, M., Fröhlich, M., Kohl, M., & Von Stengel, S. (2016). Effects of whole-body electromyostimulation versus high-intensity resistance exercise on

- body composition and strength: A randomized controlled study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/9236809>
- Kemmler, W., & Von Stengel, S. (2010). *Einfluss von Ganzkörper-Elektromyostimulation auf das Metabolische Syndrom bei älteren Männern mit Metabolischem Syndrom*. <https://www.researchgate.net/publication/236648842>
- Kemmler, W., & von Stengel, S. (2013). Whole-body electromyostimulation as a means to impact muscle mass and abdominal body fat in lean, sedentary, older female adults: Subanalysis of the TEST-III trial. *Clinical Interventions in Aging*, 8, 1353–1364. <https://doi.org/10.2147/CIA.S52337>
- Kemmler, W., Weissenfels, A., Teschler, M., Willert, S., Bebenek, M., Shojaa, M., Kohl, M., Freiberger, E., Sieber, C., & von Stengel, S. (2017). Whole-body electromyostimulation and protein supplementation favorably affect sarcopenic obesity in community-dwelling older men at risk: The randomized controlled FranSO study. *Clinical Interventions in Aging*, 12, 1503–1513. <https://doi.org/10.2147/CIA.S137987>
- Kemoun, G., Thibaud, M., Roumagne, N., Carette, P., Albinet, C., Toussaint, L., Paccalin, M., & Dugué, B. (2010). Effects of a physical training programme on cognitive function and walking efficiency in elderly persons with dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 29(2), 109–114. <https://doi.org/10.1159/000272435>
- Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, Campisi J, Maria A, Epel ES, et al. Aging: a common driver of chronic diseases and a target for novel interventions. *Cell*. (2014) 159:709–13. doi: 10.1016/j.cell.2014.10.039
- Khaligh-Razavi, S. M., Habibi, S., Sadeghi, M., Marefat, H., Khanbagi, M., Nabavi, S. M., Sadeghi, E., & Kalafatis, C. (2019). Integrated Cognitive Assessment: Speed and Accuracy of Visual Processing as a Reliable Proxy to Cognitive Performance. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37709-x>
- Khan, U. A., Liu, L., Provenzano, F. A., Berman, D. E., Profaci, C. P., Sloan, R., Mayeux, R., Duff, K. E., & Small, S. A. (2014). Molecular drivers and cortical spread of lateral entorhinal cortex dysfunction in preclinical Alzheimer's disease. *Nature Neuroscience*, 17(2), 304–311. <https://doi.org/10.1038/nn.3606>
- Khodadadi, D., Gharakhanlou, R., Naghdi, N., Salimi, M., Azimi, M., Shahed, A., & Heysiattalab, S. (2018). Treadmill Exercise Ameliorates Spatial Learning and Memory Deficits Through Improving the Clearance of Peripheral and Central Amyloid-Beta Levels. *Neurochemical Research*, 43(8), 1561–1574. <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2571-2>
- Killiany, R. J., Gomez-Isla, T., Moss, M., Kikinis, R., Sandor, T., Jolesz, F., Tanzi, R., Jones, K., Hyman, B. T., & Albert, M. S. (2000). Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimers disease. *Annals of Neurology*, 47(4), 430–439. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(200004\)47:4<430::AID-ANA5>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1531-8249(200004)47:4<430::AID-ANA5>3.0.CO;2-I)
- Killin, L. O. J., Starr, J. M., Shiue, I. J., & Russ, T. C. (2016). Environmental risk factors for dementia: a systematic review. *BMC Geriatrics*, 16(1), 1–28. <https://doi.org/10.1186/s12877-016-0342-y>
- Kim, Y. J., Han, K. Do, Baek, M. S., Cho, H., Lee, E. J., & Lyoo, C. H. (2020). Association between physical activity and conversion from mild cognitive impairment to dementia. *Alzheimer's Research and Therapy*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00707-1>
- Knaepen, K., Goekint, M., Heyman, E. M., & Meeusen, R. (2010). Neuroplasticity-Exercise-Induced Response of Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor A Systematic Review of Experimental Studies in Human Subjects. In *Sports Med* (Vol. 40, Issue 9).
- Knöchel, C., Oertel-Knöchel, V., O'Dwyer, L., Prvulovic, D., Alves, G., Kollmann, B., & Hampel, H. (2012). Cognitive and behavioural effects of physical exercise in psychiatric patients. In *Progress in Neurobiology* (Vol. 96, Issue 1, pp. 46–68). <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.11.007>
- Ko, J., & Park, Y.-M. (2021). Letter to the Editor Menopause and the Loss of Skeletal Muscle Mass in Women Dear Editor-in-Chief. In *Iran J Public Health* (Vol. 50, Issue 2). <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

- Kobilo, T., Liu, Q. R., Gandhi, K., Mughal, M., Shaham, Y., & van Praag, H. (2011). Running is the neurogenic and neurotrophic stimulus in environmental enrichment. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 18(9), 605–609. <https://doi.org/10.1101/lm.2283011>
- Kohl, H. W., Craig, C. L., Lambert, E. V., Inoue, S., Alkandari, J. R., Leetongin, G., Kahlmeier, S., Andersen, L. B., Bauman, A. E., Blair, S. N., Brownson, R. C., Bull, F. C., Ekelund, U., Goenka, S., Guthold, R., Hallal, P. C., Haskell, W. L., Heath, G. W., Katzmarzyk, P. T., ... Wells, J. C. (2012). The pandemic of physical inactivity: Global action for public health. In *The Lancet* (Vol. 380, Issue 9838, pp. 294–305). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60898-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60898-8)
- Koster, A., Ding, J., Stenholm, S., Caserotti, P., Houston, D. K., Nicklas, B. J., You, T., Lee, J. S., Visser, M., Newman, A. B., Schwartz, A. V., Cauley, J. A., Tylavsky, F. A., Goodpaster, B. H., Kritchevsky, S. B., & Harris, T. B. (2011). Does the amount of fat mass predict age-related loss of lean mass, muscle strength, and muscle quality in older adults? *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 66 A(8), 888–895. <https://doi.org/10.1093/gerona/qlr070>
- Koster, A., Patel, K. V., Visser, M., Van Eijk, J. T. M., Kanaya, A. M., De Rekeneire, N., Newman, A. B., Tylavsky, F. A., Kritchevsky, S. B., & Harris, T. B. (2008). Joint effects of adiposity and physical activity on incident mobility limitation in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(4), 636–643. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01632.x>
- Kostopoulou, O., Delaney, B. C., & Munro, C. W. (2008). Diagnostic difficulty and error in primary care - A systematic review. In *Family Practice* (Vol. 25, Issue 6, pp. 400–413). <https://doi.org/10.1093/fampra/cmn071>
- Kreuz, S., & Fischle, W. (2016). Oxidative stress signaling to chromatin in health and disease. In *Epigenomics* (Vol. 8, Issue 6, pp. 843–862). Future Medicine Ltd. <https://doi.org/10.2217/epi-2016-0002>
- Krist, L., Dimeo, F., & Keil, T. (2013). Can progressive resistance training twice a week improve mobility, muscle strength, and quality of life in very elderly nursing-home residents with impaired mobility? A pilot study. *Clinical Interventions in Aging*, 8, 443–448. <https://doi.org/10.2147/CIA.S42136>
- Kuk, J. L., Katzmarzyk, P. T., Nichaman, M. Z., Church, T. S., Blair, S. N., & Ross, R. (2006). Visceral fat is an independent predictor of all-cause mortality in men. *Obesity*, 14(2), 336–341. <https://doi.org/10.1038/oby.2006.43>
- Kwok, T. C. Y., Lam, K. C., Wong, P. S., Chau, W. W., Yuen, K. S. L., Ting, K. T., Chung, E. W. K., Li, J. C. Y., & Ho, F. K. Y. (2011). Effectiveness of coordination exercise in improving cognitive function in older adults: A prospective study. *Clinical Interventions in Aging*, 6(1), 261–267. <https://doi.org/10.2147/cia.s19883>
- Kyrozis, A., Ghika, A., Stathopoulos, P., Vassilopoulos, D., Trichopoulos, D., & Trichopoulou, A. (2013). Dietary and lifestyle variables in relation to incidence of Parkinson's disease in Greece. *European Journal of Epidemiology*, 28(1), 67–77. <https://doi.org/10.1007/s10654-012-9760-0>
- Ladenvall, P., Persson, C. U., Mandalenakis, Z., Wilhelmsen, L., Grimby, G., Svärdsudd, K., & Hansson, P. O. (2016). Low aerobic capacity in middle-aged men associated with increased mortality rates during 45 years of follow-up. *European Journal of Preventive Cardiology*, 23(14), 1557–1564. <https://doi.org/10.1177/2047487316655466>
- Landi, F., Zuccalà, G., Gambassi, G., Incalzi, R. A., Manigrasso, L., Pagano, F., Carbonin, P. U., & Bernabei, R. (1999). Body mass index and mortality among older people living in the community. *Journal of the American Geriatrics Society*, 47(9), 1072–1076. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1999.tb05229.x>
- Landrigan, J. F., Bell, T., Crowe, M., Clay, O. J., & Mirman, D. (2020). Lifting cognition: a meta-analysis of effects of resistance exercise on cognition. In *Psychological Research* (Vol. 84, Issue 5, pp. 1167–1183). Springer. <https://doi.org/10.1007/s00426-019-01145-x>

- Landsmann, B., Pinter, D., Pirker, E., Pichler, G., Schippinger, W., Weiss, E. M., Mathie, G., Gattringer, T., Fazekas, F., & Enzinger, C. (2016). An exploratory intervention study suggests clinical benefits of training in chronic stroke to be paralleled by changes in brain activity using repeated fMRI. *Clinical Interventions in Aging*, *11*, 97–103. <https://doi.org/10.2147/CIA.S95632>
- Lane, C. A., Barnes, J., Nicholas, J. M., Sudre, C. H., Cash, D. M., Malone, I. B., Parker, T. D., Keshavan, A., Buchanan, S. M., Keuss, S. E., James, S. N., Lu, K., Murray-Smith, H., Wong, A., Gordon, E., Coath, W., Modat, M., Thomas, D., Richards, M., ... Schott, J. M. (2020). Associations between Vascular Risk Across Adulthood and Brain Pathology in Late Life: Evidence from a British Birth Cohort. *JAMA Neurology*, *77*(2), 175–183. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.3774>
- Lange, C., Suppa, P., Pietrzyk, U., Makowski, M. R., Spies, L., Peters, O., & Buchert, R. (2018). Prediction of Alzheimer’s Dementia in Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment in Clinical Routine: Incremental Value of Biomarkers of Neurodegeneration and Brain Amyloidosis Added Stepwise to Cognitive Status. *Journal of Alzheimer’s Disease*, *61*(1), 373–388. <https://doi.org/10.3233/JAD-170705>
- Lanza, I. R., Short, D. K., Short, K. R., Raghavakaimal, S., Basu, R., Joyner, M. J., McConnell, J. P., & Nair, K. S. (2008). Endurance exercise as a countermeasure for aging. *Diabetes*, *57*(11), 2933–2942. <https://doi.org/10.2337/db08-0349>
- Larner, A. J., & Mitchell, A. J. (2014). A meta-analysis of the accuracy of the Addenbrooke’s Cognitive Examination (ACE) and the Addenbrooke’s Cognitive Examination-Revised (ACE-R) in the detection of dementia. In *International Psychogeriatrics* (Vol. 26, Issue 4, pp. 555–563). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/S1041610213002329>
- LaRoche, D. P., Millett, E. D., & Kralian, R. J. (2011). Low strength is related to diminished ground reaction forces and walking performance in older women. *Gait and Posture*, *33*(4), 668–672. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2011.02.022>
- Larson-Meyer, D. E., Newcomer, B. R., Hunter, G. R., Hetherington, H. P., & Weinsier, R. L. (2000). ³¹P MRS measurement of mitochondrial function in skeletal muscle: Reliability, force-level sensitivity and relation to whole body maximal oxygen uptake. *NMR in Biomedicine*, *13*(1), 14–27. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1492\(200002\)13:1<14::AID-NBM605>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1492(200002)13:1<14::AID-NBM605>3.0.CO;2-0)
- Launer, L. J., Harris, T., Rumpel, C., & Madans, J. (1994). *Body Mass Index, Weight Change, and Risk of Mobility Disability in Middle-aged and Older Women The Epidemiologic Follow-up Study of NHANES I*. <http://jama.jamanetwork.com/>
- Le, Y. H., Schoene, D., Kohl, M., Stengel, S. V., Uder, M., & Kemmler, W. (2024). Outcomes Addressed by Longitudinal Whole-Body Electromyostimulation and Belt Electrode-Skeletal Muscle Electrical Stimulation Trials in Middle Aged-Older Adults—an Evidence Map. *Japanese Journal of Medical Science*, *2*(1), 1-22.
- Lebrun, C. E. I., Van Der Schouw, Y. T., De Jong, F. H., Grobbee, D. E., & Lamberts, S. W. (2006). Fat mass rather than muscle strength is the major determinant of physical function and disability in postmenopausal women younger than 75 years of age. *Menopause*, *13*(3), 474–481. <https://doi.org/10.1097/01.gme.0000222331.23478.ec>
- Leckie, R. L., Oberlin, L. E., Voss, M. W., Prakash, R. S., Szabo-Reed, A., Chaddock-Heyman, L., Phillips, S. M., Gothe, N. P., Mailey, E., Vieira-Potter, V. J., Martin, S. A., Pence, B. D., Lin, M., Parasuraman, R., Greenwood, P. M., Fryxell, K. J., Woods, J. A., McAuley, E., Kramer, A. F., & Erickson, K. I. (2014). BDNF mediates improvements in executive function following a 1-year exercise intervention. *Frontiers in Human Neuroscience*, *8*(DEC). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00985>
- Lee, J. S., Kritchevsky, S. B., Harris, T. B., Tylavsky, F., Rubin, S. M., & Newman, A. B. (2005). Short-term weight changes in community-dwelling older adults: the Health, Aging, and Body Composition Weight Change Substudy. *The American journal of clinical nutrition*, *82*(3), 644–650.

- Lee, C. G., Boyko, E. J., Nielson, C. M., Stefanick, M. L., Bauer, D. C., Hoffman, A. R., Dam, T. T. L., Lapidus, J. A., Cawthon, P. M., Ensrud, K. E., & Orwoll, E. S. (2011). Mortality risk in older men associated with changes in weight, lean mass, and fat mass. *Journal of the American Geriatrics Society*, *59*(2), 233–240. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.03245.x>
- Leiknes, I., Lien, U.-T., & Severinsson, E. (2015). The Relationship among Caregiver Burden, Demographic Variables, and the Clinical Characteristics of Patients with Parkinson's Disease—A Systematic Review of Studies Using Various Caregiver Burden Instruments. *Open Journal of Nursing*, *05*(10), 855–877. <https://doi.org/10.4236/ojn.2015.510091>
- Leitzmann, M. F., Moore, S. C., Koster, A., Harris, T. B., Park, Y., Hollenbeck, A., & Schatzkin, A. (2011). Waist circumference as compared with body-mass index in predicting mortality from specific causes. *PLoS ONE*, *6*(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018582>
- Leung, M., Rantalainen, T., Teo, W. P., & Kidgell, D. (2015). Motor cortex excitability is not differentially modulated following skill and strength training. *Neuroscience*, *305*, 99–108. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.08.007>
- Levenson, C. W., & Rich, N. J. (2007). Eat less, live longer? New insights into the role of caloric restriction in the brain. In *Nutrition Reviews* (Vol. 65, Issue 9, pp. 412–415). <https://doi.org/10.1301/nr.2007.sept.412-415>
- Levy-Lahad, E., Wasco, W., Poorkaj, P., Romano, D. M., Oshima, J., Pettingell, W. H., ... & Tanzi, R. E. (1995). Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science*, *269*(5226), 973-977
- Lewczuk, P., Riederer, P., O'Bryant, S. E., Verbeek, M. M., Dubois, B., Visser, P. J., Jellinger, K. A., Engelborghs, S., Ramirez, A., Parnetti, L., Jack, C. R., Teunissen, C. E., Hampel, H., Lleó, A., Jessen, F., Glodzik, L., de Leon, M. J., Fagan, A. M., Molinuevo, J. L., ... Kornhuber, J. (2018). Cerebrospinal fluid and blood biomarkers for neurodegenerative dementias: An update of the Consensus of the Task Force on Biological Markers in Psychiatry of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry. In *World Journal of Biological Psychiatry* (Vol. 19, Issue 4, pp. 244–328). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1375556>
- Lexell J, Henriksson-Larsén K, Winblad B, Sjöström M. Distribution of different fiber types in human skeletal muscles: effects of aging studied in whole muscle cross sections. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 1983;6:588– 595
- Li, H., Su, W., Dang, H., Han, K., Lu, H., Yue, S., & Zhang, H. (2022). Exercise Training for Mild Cognitive Impairment Adults Older Than 60: A Systematic Review and Meta-Analysis. In *Journal of Alzheimer's Disease* (Vol. 88, Issue 4, pp. 1263–1278). IOS Press BV. <https://doi.org/10.3233/JAD-220243>
- Li, Z., Peng, X., Xiang, W., Han, J., & Li, K. (2018). The effect of resistance training on cognitive function in the older adults: a systematic review of randomized clinical trials. In *Aging Clinical and Experimental Research* (Vol. 30, Issue 11, pp. 1259–1273). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s40520-018-0998-6>
- Liew, T. M. (2020). Subjective cognitive decline, anxiety symptoms, and the risk of mild cognitive impairment and dementia. *Alzheimer's Research and Therapy*, *12*(1). <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00673-8>
- Lin, F., Heffner, K. L., Ren, P., Tivarus, M. E., Brasch, J., Chen, D. G., Mapstone, M., Porsteinsson, A. P., & Tadin, D. (2016). Cognitive and Neural Effects of Vision-Based Speed-of-Processing Training in Older Adults with Amnesic Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *64*(6), 1293–1298. <https://doi.org/10.1111/jgs.14132>
- Lisko, I., Tiainen, K., Stenholm, S., Luukkaala, T., Hervonen, A., & Jylhä, M. (2011). Body mass index, waist circumference, and waist-to-hip ratio as predictors of mortality in nonagenarians: The vitality 90+ study. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, *66 A*(11), 1244–1250. <https://doi.org/10.1093/gerona/qlr147>

- Liu, C. ju, Marie, D., Fredrick, A., Bertram, J., Utley, K., & Fess, E. E. (2017). Predicting hand function in older adults: evaluations of grip strength, arm curl strength, and manual dexterity. *Aging Clinical and Experimental Research*, 29(4), 753–760. <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0628-0>
- Liu-Ambrose, T., & Donaldson, M. G. (2009). Exercise and cognition in older adults: Is there a role for resistance training programmes? In *British Journal of Sports Medicine* (Vol. 43, Issue 1, pp. 25–27). <https://doi.org/10.1136/bjism.2008.055616>
- Liu-Ambrose, T., Nagamatsu, L. S., Voss, M. W., Khan, K. M., & Handy, T. C. (2012a). Resistance training and functional plasticity of the aging brain: A 12-month randomized controlled trial. *Neurobiology of Aging*, 33(8), 1690–1698. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.05.010>
- Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S. G., Huntley, J., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Larson, E. B., Ritchie, K., Rockwood, K., Sampson, E. L., ... Mukadam, N. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. In *The Lancet* (Vol. 390, Issue 10113, pp. 2673–2734). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6)
- Lix, L. M., Hobson, D. E., Azimae, M., Leslie, W. D., Burchill, C., & Hobson, S. (2010). Socioeconomic variations in the prevalence and incidence of Parkinson's disease: A population-based analysis. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 64(4), 335–340. <https://doi.org/10.1136/jech.2008.084954>
- Lledo, P. M., & Valley, M. (2016). Adult olfactory bulb neurogenesis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 8(8). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018945>
- Lobbia, A., Carbone, E., Faggian, S., Gardini, S., Piras, F., Spector, A., & Borella, E. (2018). The efficacy of cognitive stimulation therapy (CST) for people with mild-to-moderate dementia. *European Psychologist*
- Logan, S. L., Gottlieb, B. H., Maitl, S. B., Meegan, D., & Spriet, L. L. (2013). The physical activity scale for the elderly (PASE) questionnaire; Does it predict physical health? *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10(9), 3967–3986. <https://doi.org/10.3390/ijerph10093967>
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. In *Cell* (Vol. 153, Issue 6, p. 1194). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
- Lopez-Toledano, M. A., Ali Faghihi, M., Patel, N. S., & Wahlestedt, C. (2010). Adult neurogenesis: A potential tool for early diagnosis in alzheimer's disease? In *Journal of Alzheimer's Disease* (Vol. 20, Issue 2, pp. 395–408). IOS Press. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1388>
- Loprinzi, P. D., Blough, J., Ryu, S., & Kang, M. (2019). Experimental effects of exercise on memory function among mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. In *Physician and Sportsmedicine* (Vol. 47, Issue 1, pp. 21–26). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/00913847.2018.1527647>
- Loprinzi, P. D., Moore, D., & Loenneke, J. P. (2020). Does aerobic and resistance exercise influence episodic memory through unique mechanisms? In *Brain Sciences* (Vol. 10, Issue 12, pp. 1–13). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/brainsci10120913>
- Lord, K., Livingston, G., & Cooper, C. (2015). A systematic review of barriers and facilitators to and interventions for proxy decision-making by family carers of people with dementia. In *International Psychogeriatrics* (Vol. 27, Issue 8, pp. 1301–1312). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/S1041610215000411>
- Lü, J., Sun, M., Liang, L., Feng, Y., Pan, X., & Liu, Y. (2015). Effects of momentum-based dumbbell training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: A pilot randomized controlled trial. *Clinical Interventions in Aging*, 11, 9–16. <https://doi.org/10.2147/CIA.S96042>
- Ludwig, O., Berger, J., Schuh, T., Backfisch, M., Becker, S., & Fröhlich, M. (2020). A Superimposed Whole-Body Electromyostimulation Intervention Enhance the Effects of a 10-Week Athletic Strength Training in Youth Elite Soccer Players? In *Journal of Sports Science and Medicine* (Vol. 19). <http://www.jssm.org>

- Ludyga, S., Gerber, M., Pühse, U., Looser, V. N., & Kamijo, K. (2020). Systematic review and meta-analysis investigating moderators of long-term effects of exercise on cognition in healthy individuals. *Nature Human Behaviour*, 4(6), 603–612. <https://doi.org/10.1038/s41562-020-0851-8>
- Maass, A., Berron, D., Libby, L.A., Ranganath, C., Düzel, E., 2015. Functional subregions of the human entorhinal cortex. *Elife* 4, 1–20. <https://doi.org/10.7554/eLife.06426>
- Magon, S., Donath, L., Gaetano, L., Thoeni, A., Radue, E. W., Faude, O., & Sprenger, T. (2016). Striatal functional connectivity changes following specific balance training in elderly people: MRI results of a randomized controlled pilot study. *Gait and Posture*, 49, 334–339. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2016.07.016>
- McArdle, W. D., Katch, F. I., & Katch, V. L. (2010). *Exercise physiology: nutrition, energy, and human performance*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Mahmood, N., Nasir, S. B., & Hefferon, K. (2019). Conjugated recombinant proteins as emerging new drugs. In *Bioeconomy for Sustainable Development* (pp. 347–357). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-13-9431-7_18
- Maki, Y., Ura, C., Yamaguchi, T., Murai, T., Isahai, M., Kaiho, A., Yamagami, T., Tanaka, S., Miyamae, F., Sugiyama, M., Awata, S., Takahashi, R., & Yamaguchi, H. (2012). Effects of intervention using a community-based walking program for prevention of mental decline: A randomized controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(3), 505–510. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03838.x>
- Makizako, H., Shimada, H., Doi, T., Park, H., Yoshida, D., & Suzuki, T. (2013). Six-Minute Walking Distance Correlated with Memory and Brain Volume in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Voxel-Based Morphometry Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 3(1), 223–232. <https://doi.org/10.1159/000354189>
- Makizako, H., Shimada, H., Doi, T., Yoshida, D., Ito, K., Kato, T., Shimokata, H., Washimi, Y., Endo, H., & Suzuki, T. (2011). The association between decline in physical functioning and atrophy of medial temporal areas in community-dwelling older adults with amnesic and nonamnesic mild cognitive impairment. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 92(12), 1992–1999. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2011.07.195>
- Mandolesi, L., Polverino, A., Montuori, S., Foti, F., Ferraioli, G., Sorrentino, P., & Sorrentino, G. (2018). Effects of physical exercise on cognitive functioning and wellbeing: Biological and psychological benefits. In *Frontiers in Psychology* (Vol. 9, Issue APR). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00509>
- Mangialasche F, Kivipelto M, Solomon A, et al. Dementia prevention: current epidemiological evidence and future perspective. *Alzheimers Res Ther* 2012;4(1):6. doi: 10.1186/alzrt104
- Marsh, A. P., Rejeski, W. J., Espeland, M. A., Miller, M. E., Church, T. S., Fielding, R. A., Gill, T. M., Guralnik, J. M., Newman, A. B., & Pahor, M. (2011). Muscle strength and BMI as predictors of major mobility disability in the lifestyle interventions and independence for elders pilot (LIFE-P). *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 66 A(12), 1376–1383. <https://doi.org/10.1093/gerona/glr158>
- Marshall, G. A., Rentz, D. M., Frey, M. T., Locascio, J. J., Johnson, K. A., & Sperling, R. A. (2011). Executive function and instrumental activities of daily living in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 7(3), 300–308. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2010.04.005>
- Massy-Westropp, N. M., Gill, T. K., Taylor, A. W., Bohannon, R. W., & Hill, C. L. (2011). Hand Grip Strength: Age and gender stratified normative data in a population-based study. *BMC Research Notes*, 4. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-4-127>
- Matsuse, H., Shiba, N., Umezu, Y., Nago, T., Tagawa, Y., Kakuma, T., Nagata, K., & Basford, J. R. (n.d.). *Muscle Training by Means of Combined Electrical Stimulation and Volitional Contraction*.
- Matthews, F. E., Arthur, A., Barnes, L. E., Bond, J., Jagger, C., Robinson, L., & Brayne, C. (2013). A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from

- three geographical areas of England: Results of the cognitive function and ageing study i and II. *The Lancet*, 382(9902), 1405–1412. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61570-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61570-6)
- Mc Ardle, R., Jabbar, K. A., Del Din, S., Thomas, A. J., Robinson, L., Kerse, N., Rochester, L., & Callisaya, M. (2023). Using Digital Technology to Quantify Habitual Physical Activity in Community Dwellers With Cognitive Impairment: Systematic Review. In *Journal of Medical Internet Research* (Vol. 25). JMIR Publications Inc. <https://doi.org/10.2196/44352>
- MCEWEN Harold, B. S., & Milliken, M. (2001). Downloaded from [journals.physiology.org/journal/jappl](http://www.jap.org). In *J Appl Physiol* (Vol. 91). <http://www.jap.org>
- Mcgough, E. L., Kelly, V. E., Logsdon, R. G., Mccurry, S. M., Cochrane, B. B., Engel, J. M., & Teri, L. (2011). Associations Between Physical Performance and Executive Function in Older Adults With Mild Cognitive Impairment: Gait Speed and the Timed “Up & Go” Test Background. *Older adults with amnesic mild cognitive impairment (aMCI) are*. <https://academic.oup.com/ptj/article/91/8/1198/2735116>
- McGowen J, Raisz L, Noonan A, Elderkin A. Bone health and osteoporosis: A report of the surgeon general. US Dep. Health Hum. Serv; 2004. pp. 69–87
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer’s disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s and Dementia*, 7(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Mcleroy, K. R., Bibeau, D., Steckler, A., & Glanz, K. (1988). An Ecological Perspective on Health Promotion Programs. *Health Education & Behavior*, 15(4), 351–377. <https://doi.org/10.1177/109019818801500401>
- McWhirter, L., Ritchie, C., Stone, J., & Carson, A. (2020). Functional cognitive disorders: a systematic review. In *The Lancet Psychiatry* (Vol. 7, Issue 2, pp. 191–207). Elsevier Ltd. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30405-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30405-5)
- Mehlig, K., Skoog, I., Waern, M., Miao Jonasson, J., Lapidus, L., Björkelund, C., Östling, S., & Lissner, L. (2014). Physical activity, weight status, diabetes and dementia: A 34-year follow-up of the population study of women in gothenburg. *Neuroepidemiology*, 42(4), 252–259. <https://doi.org/10.1159/000362201>
- Meiland, F., Innes, A., Mountain, G., Robinson, L., van der Roest, H., García-Casal, J. A., Gove, D., Thyrian, J. R., Evans, S., Dröes, R. M., Kelly, F., Kurz, A., Casey, D., Niak, D. S., Denning, T., Craven, M. P., Span, M., Felzmann, H., Tsolaki, M., & Franco-Martin, M. (2017). Technologies to support community-dwelling persons with dementia: A position paper on issues regarding development, usability, effectiveness and cost-effectiveness, deployment, and ethics. *JMIR Rehabilitation and Assistive Technologies*, 4(1). <https://doi.org/10.2196/rehab.6376>
- Michel, J. P., & Sadana, R. (2017). “Healthy Aging” Concepts and Measures. In *Journal of the American Medical Directors Association* (Vol. 18, Issue 6, pp. 460–464). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.03.008>
- Miley-Akerstedt, A., Jelic, V., Marklund, K., Walles, H., Åkerstedt, T., Hagman, G., & Andersson, C. (2018). Lifestyle Factors Are Important Contributors to Subjective Memory Complaints among Patients without Objective Memory Impairment or Positive Neurochemical Biomarkers for Alzheimer’s Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 8(3), 439–452. <https://doi.org/10.1159/000493749>
- Mioshi, E., Dawson, K., Mitchell, J., Arnold, R., & Hodges, J. R. (2006). The Addenbrooke’s Cognitive Examination revised (ACE-R): A brief cognitive test battery for dementia screening. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(11), 1078–1085. <https://doi.org/10.1002/gps.1610>

- Misner, J. E., Massey, B. H., Going, S. B., Bembien, M. G., & Ball, T. E. (1990). Sex differences in static strength and fatigability in three different muscle groups. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, 61(3), 238–242. <https://doi.org/10.1080/02701367.1990.10608685>
- Mitchell, A. J. (2008). The clinical significance of subjective memory complaints in the diagnosis of mild cognitive impairment and dementia: A meta-analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(11), 1191–1202. <https://doi.org/10.1002/gps.2053>
- Mondini, S., Pucci, V., Montemurro, S., Camillo Hospital, S., & Rumiati, V. R. (2021). *Protective factors for cognitive decline: Trajectories and changes in a longitudinal study with Italian elderly*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-452796/v1>
- Montejo Carrasco, P., Montenegro-Peña, M., López-Higes, R., Estrada, E., Prada Crespo, D., Montejo Rubio, C., & García Azorín, D. (2017). Subjective Memory Complaints in healthy older adults: Fewer complaints associated with depression and perceived health, more complaints also associated with lower memory performance. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 70, 28–37. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2016.12.007>
- Montembeault, M., Joubert, S., Doyon, J., Carrier, J., Gagnon, J. F., Monchi, O., Lungu, O., Belleville, S., & Brambati, S. M. (2012). The impact of aging on gray matter structural covariance networks. *NeuroImage*, 63(2), 754–759. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.052>
- Moran, C., Gilsanz, P., Beeri, M. S., Whitmer, R. A., & Lacy, M. E. (2021). Sex, diabetes status and cognition: Findings from the study of longevity in diabetes. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 9(1). <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001646>
- Moran, R. J., Symmonds, M., Dolan, R. J., & Friston, K. J. (2014). The Brain Ages Optimally to Model Its Environment: Evidence from Sensory Learning over the Adult Lifespan. *PLoS Computational Biology*, 10(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003422>
- Moreno-Jiménez, E. P., Flor-García, M., Terreros-Roncal, J., Rábano, A., Cafini, F., Pallas-Bazarra, N., Ávila, J., & Llorens-Martín, M. (2019). Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer’s disease. *Nature Medicine*, 25(4), 554–560. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0375-9>
- Morley, J. E., Baumgartner, R. N., Roubenoff, R., Mayer, J., & Nair, K. S. (2001). Sarcopenia. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 137(4), 231–243. <https://doi.org/10.1067/mlc.2001.113504>
- Morton, S. K., Whitehead, J. R., Brinkert, R. H., & Caine, D. J. (n.d.). *RESISTANCE TRAINING VS. STATIC STRETCHING: EFFECTS ON FLEXIBILITY AND STRENGTH*. www.nscj-jscr.org
- Mustafa, Ö., & Özgür, B. (2016). Effects of whole-body electromyostimulation with and without voluntary muscular contractions on total and regional fat mass of women. In *Scholars Research Library Archives of Applied Science Research* (Vol. 8, Issue 3). <http://scholarsresearchlibrary.com/archive.html>
- Nahid Zokaei, A., MacKellar, C., Čepukaitytė, G., Zita Patai, E., & Christina Nobre, A. (n.d.). *Cognitive training in the elderly: bottlenecks and new avenues*. <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/life-expectancy.htm>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- National Collaborating Centre for Mental Health. (2011). Dementia: supporting people with dementia and their carers in health and social care.
- Nation, D. A., Hong, S., Jak, A. J., Delano-Wood, L., Mills, P. J., Bondi, M. W., & Dimsdale, J. E. (2011). Stress, exercise, and Alzheimer’s disease: A neurovascular pathway. *Medical Hypotheses*, 76(6), 847–854. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.02.034>
- Navaratnarajah, A., & Jackson, S. H. (2017). The physiology of ageing. *Medicine*, 45(1), 6-10.

- Netz, Y. (2019). Is There a Preferred Mode of Exercise for Cognition Enhancement in Older Age?—A Narrative Review. In *Frontiers in Medicine* (Vol. 6). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00057>
- Ni, M., Signorile, J. F., Balachandran, A., & Potiaumpai, M. (2016). Power training induced change in bradykinesia and muscle power in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 23, 37–44. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.11.028>
- Nigam, S. M., Xu, S., Kritikou, J. S., Marosi, K., Brodin, L., & Mattson, M. P. (2017). Exercise and BDNF reduce A β production by enhancing α -secretase processing of APP. *Journal of Neurochemistry*, 142(2), 286–296. <https://doi.org/10.1111/jnc.14034>
- Norman, A. L., Woodard, J. L., Calamari, J. E., Gross, E. Z., Pontarelli, N., Socha, J., DeJong, B., & Armstrong, K. (2020). The fear of Alzheimer's disease: mediating effects of anxiety on subjective memory complaints. *Aging and Mental Health*, 24(2), 308–314. <https://doi.org/10.1080/13607863.2018.1534081>
- O'Brien, J., Hayder, H., Zayed, Y., & Peng, C. (2018). Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 9, Issue AUG). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00402>
- Öhman, H., Savikko, N., Strandberg, T. E., & Pitkälä, K. H. (2014). Effect of physical exercise on cognitive performance in older adults with mild cognitive impairment or dementia: A systematic review. In *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* (Vol. 38, pp. 347–365). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000365388>
- Okonkwo, O. C., Schultz, S. A., Oh, J. M., Larson, J., Edwards, D., Cook, D., Kosciak, R., Gallagher, C. L., Dowling, N. M., Carlsson, C. M., Bendlin, B. B., Larue, A., Rowley, H. A., Christian, B. T., Asthana, S., Hermann, B. P., Johnson, S. C., Sager, M. A., Memorial, M., ... Center, R. (2014). *Physical activity attenuates age-related biomarker alterations in preclinical AD*.
- Olshansky, S. J. (2018). From Lifespan to Healthspan. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 320, Issue 13, pp. 1323–1324). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.12621>
- Onen, F., Henry-Feugeas, M. C., Roy, C., Baron, G., & Ravaud, P. (2008). Mobility decline of unknown origin in mild cognitive impairment: An MRI-based clinical study of the pathogenesis. *Brain Research*, 1222, 79–86. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.05.027>
- Opdebeeck, C., Yates, J. A., Kudlicka, A., & Martyr, A. (2019). What are subjective cognitive difficulties and do they matter? *Age and Ageing*, 48(1), 122–127. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy148>
- Oudbier, S. J., Goh, J., Maria Looijaard, S. M. L., Reijnierse, E. M., Maria Meskers, C. G., & Maier, A. B. (2022). Pathophysiological Mechanisms Explaining the Association Between Low Skeletal Muscle Mass and Cognitive Function. In *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences* (Vol. 77, Issue 10, pp. 1959–1968). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/gerona/glac121>
- Ower, A. K., Hadjichrysanthou, C., Gras, L., Goudsmit, J., Anderson, R. M., & de Wolf, F. (2018). Temporal association patterns and dynamics of amyloid- β and tau in Alzheimer's disease. *European Journal of Epidemiology*, 33(7), 657–666. <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0326-z>
- Palmer, K., Bäckman, L., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2003). Detection of Alzheimer's disease and dementia in the preclinical phase: Population based cohort study. *British Medical Journal*, 326(7383), 245–247. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7383.245>
- Pano-Rodriguez, A., Beltran-Garrido, J. V., Hernandez-Gonzalez, V., Nasarre-Nacenta, N., & Reverter-Masia, J. (2020). Impact of whole body electromyostimulation on velocity, power and body composition in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(14), 1–17. <https://doi.org/10.3390/ijerph17144982>

- Pano-Rodriguez, A., Beltran-Garrido, J. V., Hernandez-Gonzalez, V., & Reverter-Masia, J. (2020). Effects of Whole Body Electromyostimulation on Physical Fitness and Health in Postmenopausal Women: A Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Public Health*, 8. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00313>
- Parfenov, V. A., Zakharov, V. V., Kabaeva, A. R., & Vakhnina, N. V. (2020). Subjective cognitive decline as a predictor of future cognitive decline a systematic review. *Dementia e Neuropsychologia*, 14(3), 248–257. <https://doi.org/10.1590/1980-57642020dn14-030007>
- Parikh, V., Naughton, S. X., Yegla, B., & Guzman, D. M. (2016). Impact of partial dopamine depletion on cognitive flexibility in BDNF heterozygous mice. *Psychopharmacology*, 233(8), 1361–1375. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4229-6>
- Pataky, M. W., Young, W. F., & Nair, K. S. (2021a). Hormonal and Metabolic Changes of Aging and the Influence of Lifestyle Modifications. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 96, Issue 3, pp. 788–814). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.07.033>
- Pataky, M. W., Young, W. F., & Nair, K. S. (2021b). Hormonal and Metabolic Changes of Aging and the Influence of Lifestyle Modifications. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 96, Issue 3, pp. 788–814). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.07.033>
- Payette, H., Gueye, N. R., Gaudreau, P., Morais, J. A., Shatenstein, B., & Gray-Donald, K. (2011). Trajectories of physical function decline and psychological functioning: the Quebec longitudinal study on nutrition and successful aging (NuAge). *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 66 Suppl 1. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbq085>
- Pedersen, B. K., & Febbraio, M. A. (2012). Muscles, exercise and obesity: Skeletal muscle as a secretory organ. In *Nature Reviews Endocrinology* (Vol. 8, Issue 8, pp. 457–465). <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.49>
- Péricles Salvador, E., Serpeloni Cyrino, E., Luiz Demantova Gurjão, A., Mendes Ritti Dias, R., Yuzo Nakamura, F., & Ramos de Oliveira, A. (n.d.). A comparison of motor performance between men and women in multiple sets of weight exercises. In *Rev Bras Med Esporte* (Vol. 11).
- Petersen R. C. (2016). Mild Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 22(2 Dementia), 404–418. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000313>
- Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: A concept in evolution. *Journal of Internal Medicine*, 275(3), 214–228. <https://doi.org/10.1111/joim.12190>
- Petersen, R. C., Lopez, O., Armstrong, M. J., Getchius, T. S. D., Ganguli, M., Gloss, D., Gronseth, G. S., Marson, D., Pringsheim, T., Day, G. S., Sager, M., Stevens, J., & Rae-Grant, A. (2018). Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment report of the guideline development, dissemination, and implementation. *Neurology*, 90(3), 126–135. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004826>
- Petzinger, G. M., Fisher, B. E., McEwen, S., Beeler, J. A., Walsh, J. P., & Jakowec, M. W. (2013). Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. In *The Lancet Neurology* (Vol. 12, Issue 7, pp. 716–726). [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70123-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70123-6)
- Phillips, S. K., Rook, K. M., Siddle, N. C., Bruce, S. A., & Woledge, R. C. (1993). Muscle weakness in women occurs at an earlier age than in men, but strength is preserved by hormone replacement therapy. *Clinical science*, 84(1), 95-98.
- Pierce, A. L., Bullain, S. S., & Kawas, C. H. (2017). Late-Onset Alzheimer Disease. In *Neurologic Clinics* (Vol. 35, Issue 2, pp. 283–293). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.01.006>
- Piercy, K. L., Troiano, R. P., Ballard, R. M., Carlson, S. A., Fulton, J. E., Galuska, D. A., George, S. M., & Olson, R. D. (2018). The physical activity guidelines for Americans. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 320(19), 2020–2028. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14854>

- Pike, C. J., Carroll, J. C., Rosario, E. R., & Barron, A. M. (2009). Protective actions of sex steroid hormones in Alzheimer's disease. In *Frontiers in Neuroendocrinology* (Vol. 30, Issue 2, pp. 239–258). <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2009.04.015>
- Pink, J., O'Brien, J., Robinson, L., & Longson, D. (2018). Dementia: Assessment, management and support: Summary of updated NICE guidance. In *BMJ (Online)* (Vol. 361). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2438>
- Pino, A., Fumagalli, G., Bifari, F., & Decimo, I. (2017). New neurons in adult brain: distribution, molecular mechanisms and therapies. In *Biochemical Pharmacology* (Vol. 141, pp. 4–22). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.07.003>
- Podsiadlo, J. D., Bscpt, S., & Richardson, M. D. J. (1991). The Timed "Up & Go": A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. In *J Am Geriatr SOC* (Vol. 39).
- Prattichizzo, F., De Nigris, V., Spiga, R., Mancuso, E., La Sala, L., Antonicelli, R., Testa, R., Procopio, A. D., Olivieri, F., & Ceriello, A. (2018). Inflammaging and metaflammation: The yin and yang of type 2 diabetes. In *Ageing Research Reviews* (Vol. 41, pp. 1–17). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.10.003>
- Prince, M., Albanese, E., Guerchet, M., & Prina, M. (2014). *World Alzheimer Report 2014. Dementia and Risk Reduction: An analysis of protective and modifiable risk factors* (Doctoral dissertation, Alzheimer's Disease International).
- Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G. C., Wu, Y. T., & Prina, M. (2015). *World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends* (Doctoral dissertation, Alzheimer's Disease International).
- Przedborski, S., Vila, M., & Jackson-Lewis, V. (2003). Series Introduction: Neurodegeneration: What is it and where are we? *Journal of Clinical Investigation*, *111*(1), 3–10. <https://doi.org/10.1172/jci17522>
- Pujilestari, C. U., Nyström, L., Norberg, M., & Ng, N. (2019). Waist circumference and all-cause mortality among older adults in rural Indonesia. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *16*(1). <https://doi.org/10.3390/ijerph16010116>
- Qin, Y.-X., Lam, H., Ferreri, S., & Rubin, C. (n.d.). *Dynamic skeletal muscle stimulation and its potential in bone adaptation*.
- Quan, M., Xun, P., Chen, C., Wen, J., Wang, Y., Wang, R., Chen, P., & He, K. (2017). Walking Pace and the Risk of Cognitive Decline and Dementia in Elderly Populations: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, *72*(2), 266–270. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw121>
- Quinlan, S., Kenny, A., Medina, M., Engel, T., & Jimenez-Mateos, E. M. (2018). MicroRNAs in Neurodegenerative Diseases. In *International Review of Cell and Molecular Biology* (Vol. 334, pp. 309–343). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2017.04.002>
- Rabin, J. S., Klein, H., Kirn, D. R., Schultz, A. P., Yang, H. S., Hampton, O., Jiang, S., Buckley, R. F., Viswanathan, A., Hedden, T., Pruzin, J., Yau, W. Y. W., Guzmán-Vélez, E., Quiroz, Y. T., Properzi, M., Marshall, G. A., Rentz, D. M., Johnson, K. A., Sperling, R. A., & Chhatwal, J. P. (2019). Associations of Physical Activity and β -Amyloid with Longitudinal Cognition and Neurodegeneration in Clinically Normal Older Adults. *JAMA Neurology*, *76*(10), 1203–1210. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.1879>
- Rabin, L. A., Smart, C. M., Crane, P. K., Amariglio, R. E., Berman, L. M., Boada, M., Buckley, R. F., Chételat, G., Dubois, B., Ellis, K. A., Gifford, K. A., Jefferson, A. L., Jessen, F., Katz, M. J., Lipton, R. B., Luck, T., Maruff, P., Mielke, M. M., Molinuevo, J. L., ... Sikkes, S. A. M. (2015). Subjective Cognitive Decline in Older Adults: An Overview of Self-Report Measures Used Across 19 International Research Studies. *Journal of Alzheimer's Disease*, *48*(S1), S63–S86. <https://doi.org/10.3233/JAD-150154>
- Rabinovici, G. D., Carrillo, M. C., Forman, M., DeSanti, S., Miller, D. S., Kozauer, N., Petersen, R. C., Randolph, C., Knopman, D. S., Smith, E. E., Isaac, M., Mattsson, N., Bain, L. J., Hendrix, J. A.,

- & Sims, J. R. (2017). Multiple comorbid neuropathologies in the setting of Alzheimer's disease neuropathology and implications for drug development. In *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions* (Vol. 3, Issue 1, pp. 83–91). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2016.09.002>
- Racette, S. B., Weiss, E. P., Villareal, D. T., Arif, H., Steger-May, K., Schechtman, K. B., Fontana, L., Klein, S., & Holloszy, J. O. (2006). *One Year of Caloric Restriction in Humans: Feasibility and Effects on Body Composition and Abdominal Adipose Tissue*. <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/61/9/943/595989>
- Ratey, J. J., & Loehr, J. E. (2011). The positive impact of physical activity on cognition during adulthood: A review of underlying mechanisms, evidence and recommendations. *Reviews in the Neurosciences*, 22(2), 171–185. <https://doi.org/10.1515/RNS.2011.017>
- Ravussin, E., Redman, L. M., Rochon, J., Das, S. K., Fontana, L., Kraus, W. E., Romashkan, S., Williamson, D. A., Meydani, S. N., Villareal, D. T., Smith, S. R., Stein, R. I., Scott, T. M., Stewart, T. M., Saltzman, E., Klein, S., Bhapkar, M., Martin, C. K., Gilhooly, C. H., ... Roberts, S. B. (2015). A 2-year randomized controlled trial of human caloric restriction: Feasibility and effects on predictors of health span and longevity. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 70(9), 1097–1104. <https://doi.org/10.1093/gerona/glv057>
- Redman, L. M., Heilbronn, L. K., Martin, C. K., Alfonso, A., Smith, S. R., & Ravussin, E. (2007). Effect of calorie restriction with or without exercise on body composition and fat distribution. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(3), 865–872. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2184>
- Reinders, I., Visser, M., & Schaap, L. (2017). Body weight and body composition in old age and their relationship with frailty. In *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* (Vol. 20, Issue 1, pp. 11–15). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000332>
- Reis, J. P., MacEra, C. A., Araneta, M. R., Lindsay, S. P., Marshall, S. J., & Wingard, D. L. (2009). Comparison of overall obesity and body fat distribution in predicting risk of mortality. *Obesity*, 17(6), 1232–1239. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.664>
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage'. In *Perceptual and Motor Skills* (Vol. 8). @ Southern Universities Press.
- Reljic, D., Herrmann, H. J., Neurath, M. F., & Zopf, Y. (2021). Iron beats electricity: Resistance training but not whole-body electromyostimulation improves cardiometabolic health in obese metabolic syndrome patients during caloric restriction—a randomized-controlled study. *Nutrients*, 13(5). <https://doi.org/10.3390/nu13051640>
- Reynolds, G. O., Otto, M. W., Ellis, T. D., & Cronin-Golomb, A. (2016). The Therapeutic Potential of Exercise to Improve Mood, Cognition, and Sleep in Parkinson's Disease. In *Movement Disorders* (Vol. 31, Issue 1, pp. 23–38). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/mds.26484>
- Ricci, P. A., Di Thommazo-Luporini, L., Jürgensen, S. P., André, L. D., Haddad, G. F., Arena, R., & Borghi-Silva, A. (2020). Effects of Whole-Body Electromyostimulation Associated with Dynamic Exercise on Functional Capacity and Heart Rate Variability After Bariatric Surgery: a Randomized, Double-Blind, and Sham-Controlled Trial. *Obesity Surgery*, 30(10), 3862–3871. <https://doi.org/10.1007/s11695-020-04724-9>
- Ries, J. D., Echternach, J. L., Nof, L., & Gagnon Blodgett, M. (2009). *Test-Retest Reliability and Minimal Detectable Change Scores for the Timed "Up & Go" Test, the Six-Minute Walk Test, and Gait Speed in People With Alzheimer Disease*. www.ptjournal.org
- Robbins, T. W., James, M., Owena, A. M., Sahakian, B. J., Dnnes, L. M., & Rabbind, P. (1994). Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): A Factor Analytic Study of a Large Sample of Normal Elderly Volunteers. In *Dementia* (Vol. 5).
- Robinson, L., Tang, E., & Taylor, J. P. (2015). Dementia: Timely diagnosis and early intervention. *BMJ (Online)*, 350. <https://doi.org/10.1136/bmj.h3029>

- Rochon, J., Bales, C. W., Ravussin, E., Redman, L. M., Holloszy, J. O., Racette, S. B., Roberts, S. B., Das, S. K., Romashkan, S., Galan, K. M., Hadley, E. C., & Kraus, W. E. (2011). Design and conduct of the CALERIE study: Comprehensive Assessment of the Long-term Effects of Reducing Intake of Energy. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 66 A(1), 97–108. <https://doi.org/10.1093/gerona/glq168>
- Rogers, M. A., Hagberg, J. M., Martin 3rd, W. H., Ehsani, A. A., & Holloszy, J. O. (1990). Decline in VO2max with aging in master athletes and sedentary men. *Journal of applied physiology*, 68(5), 2195-2199.
- Rolland, Y., Lauwers-Cances, V., Cristini, C., Van Kan, G. A., Janssen, I., Morley, J. E., & Vellas, B. (2009). Difficulties with physical function associated with obesity, sarcopenia, and sarcopenic-obesity in community-dwelling elderly women: The EPIDOS (EPIDemiologie de l'OSteoporose) Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 89(6), 1895–1900. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26950>
- Rolland, Y., Pillard, F., Klapouszczak, A., Reynish, E., Thomas, D., Andrieu, S., Rivière, D., & Vellas, B. (2007). Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: A 1-year randomized, controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 55(2), 158–165. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01035.x>
- Rosenberg, I. H. (2011). Sarcopenia: Origins and clinical relevance. In *Clinics in Geriatric Medicine* (Vol. 27, Issue 3, pp. 337–339). <https://doi.org/10.1016/j.cger.2011.03.003>
- Rossi, A. P., Watson, N. L., Newman, A. B., Harris, T. B., Kritchevsky, S. B., Bauer, D. C., Satterfield, S., Goodpaster, B. H., & Zamboni, M. (2011). Effects of body composition and adipose tissue distribution on respiratory function in elderly men and women: The health, aging, and body composition study. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 66 A(7), 801–808. <https://doi.org/10.1093/gerona/glr059>
- Roth, G. A., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., Abastabar, H., Abd-Allah, F., Abdela, J., Abdelalim, A., Abdollahpour, I., Abdulkader, R. S., Abebe, H. T., Abebe, M., Abebe, Z., Abejie, A. N., Abera, S. F., Abil, O. Z., Abraha, H. N., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392(10159), 1736–1788. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32203-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7)
- Rovio, S., Spulber, G., Nieminen, L. J., Niskanen, E., Winblad, B., Tuomilehto, J., Nissinen, A., Soininen, H., & Kivipelto, M. (2010). The effect of midlife physical activity on structural brain changes in the elderly. *Neurobiology of Aging*, 31(11), 1927–1936. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.10.007>
- Rudnicka, E., Napierała, P., Podfigurna, A., Męczekalski, B., Smolarczyk, R., & Grymowicz, M. (2020). The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing. *Maturitas*, 139, 6–11. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.05.018>
- Russ, T. C., & Morling, J. R. (2012). Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(7). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009132.pub2>
- Sääksjärvi, K., Knekt, P., Männistö, S., Lyytinen, J., Jääskeläinen, T., Kanerva, N., & Heliövaara, M. (2014). Reduced risk of Parkinson's disease associated with lower body mass index and heavy leisure-time physical activity. *European Journal of Epidemiology*, 29(4), 285–292. <https://doi.org/10.1007/s10654-014-9887-2>
- Sabia, S., Dugravot, A., Dartigues, J. F., Abell, J., Elbaz, A., Kivimäki, M., & Singh-Manoux, A. (2017). Physical activity, cognitive decline, and risk of dementia: 28 year follow-up of Whitehall II cohort study. *BMJ (Online)*, 357. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2709>
- Sachdev, P. S., Lipnicki, D. M., Kochan, N. A., Crawford, J. D., Thalamuthu, A., Andrews, G., Brayne, C., Matthews, F. E., Stephan, B. C. M., Lipton, R. B., Katz, M. J., Ritchie, K., Carrière, I., Ancelin, M. L., Lam, L. C. W., Wong, C. H. Y., Fung, A. W. T., Guaita, A., Vaccaro, R., ... Lobo, E. (2015a). The prevalence of mild cognitive impairment in diverse geographical and ethnocultural

- regions: The COSMIC Collaboration. *PLoS ONE*, 10(11).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142388>
- Sachdev, P. S., Lipnicki, D. M., Kochan, N. A., Crawford, J. D., Thalamuthu, A., Andrews, G., Brayne, C., Matthews, F. E., Stephan, B. C. M., Lipton, R. B., Katz, M. J., Ritchie, K., Carrière, I., Ancelin, M. L., Lam, L. C. W., Wong, C. H. Y., Fung, A. W. T., Guaita, A., Vaccaro, R., ... Lobo, E. (2015b). The prevalence of mild cognitive impairment in diverse geographical and ethnocultural regions: The COSMIC Collaboration. *PLoS ONE*, 10(11).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142388>
- Sachdev, P. S., Lipnicki, D. M., Kochan, N. A., Crawford, J. D., Thalamuthu, A., Andrews, G., Brayne, C., Matthews, F. E., Stephan, B. C. M., Lipton, R. B., Katz, M. J., Ritchie, K., Carrière, I., Ancelin, M. L., Lam, L. C. W., Wong, C. H. Y., Fung, A. W. T., Guaita, A., Vaccaro, R., ... Lobo, E. (2015c). The prevalence of mild cognitive impairment in diverse geographical and ethnocultural regions: The COSMIC Collaboration. *PLoS ONE*, 10(11).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142388>
- Sachdev, P. S., Wen, W., Christensen, H., & Jorm, A. F. (2005). White matter hyperintensities are related to physical disability and poor motor function. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76(3), 362–367. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.042945>
- Saliminejad, K., Khorram Khorshid, H. R., Soleymani Fard, S., & Ghaffari, S. H. (2019). An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods. In *Journal of Cellular Physiology* (Vol. 234, Issue 5, pp. 5451–5465). Wiley-Liss Inc. <https://doi.org/10.1002/jcp.27486>
- Samanez-Larkin, G. R., Buckholtz, J. W., Cowan, R. L., Woodward, N. D., Li, R., Ansari, M. S., Arrington, C. M., Baldwin, R. M., Smith, C. E., Treadway, M. T., Kessler, R. M., & Zald, D. H. (2013). A thalamocortico-striatal dopamine network for psychostimulant-enhanced human cognitive flexibility. *Biological Psychiatry*, 74(2), 99–105.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.10.032>
- Samson, M. M., Meeuwssen, I. B., Crowe, A., Dessens, J. A., Duursma, S. A., & Verhaar, H. J. (2000). Relationships between physical performance measures, age, height and body weight in healthy adults. *Age and ageing*, 29(3), 235–242.
- Santoro, A., Guidarelli, G., Ostan, R., Giampieri, E., Fabbri, C., Bertarelli, C., Nicoletti, C., Kadi, F., de Groot, L. C. P. G. M., Feskens, E., Berendsen, A., Brzozowska, A., Januszko, O., Kozłowska, K., Fairweather-Tait, S., Jennings, A., Meunier, N., Caumon, E., Napoli, A., ... Bazzocchi, A. (2019). Gender-specific association of body composition with inflammatory and adipose-related markers in healthy elderly Europeans from the NU-AGE study. *European Radiology*, 29(9), 4968–4979. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5973-2>
- Scarpina, F., & Tagini, S. (2017). The stroop color and word test. In *Frontiers in Psychology* (Vol. 8, Issue APR). Frontiers Research Foundation. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00557>
- Schaap, L. A., Pluijm, S. M. F., Deeg, D. J. H., & Visser, M. (2006). Inflammatory Markers and Loss of Muscle Mass (Sarcopenia) and Strength. *American Journal of Medicine*, 119(6).
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.10.049>
- Schafer, J. H., Glass, T. A., Bolla, K. I., Mintz, M., Jedlicka, A. E., & Schwartz, B. S. (2005). Homocysteine and cognitive function in a population-based study of older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(3), 381–388. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53153.x>
- Scharf, E. L., Graff-Radford, J., Przybelski, S. A., Lesnick, T. G., Mielke, M. M., Knopman, D. S., Preboske, G. M., Schwarz, C. G., Senjem, M. L., Gunter, J. L., Machulda, M., Kantarci, K., Petersen, R. C., Jack, C. R., & Vemuri, P. (2019). Cardiometabolic Health and Longitudinal Progression of White Matter Hyperintensity: The Mayo Clinic Study of Aging. *Stroke*, 50(11), 3037–3044. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025822>
- Scherder, E. J. A., Van Paasschen, J., Deijen, J. B., Van Der Knokke, S., Orlebeke, J. F. K., Burgers, I., Devriese, P. P., Swaab, D. F., & Sergeant, J. A. (2005). Physical activity and executive functions

- in the elderly with mild cognitive impairment. *Aging and Mental Health*, 9(3), 272–280. <https://doi.org/10.1080/13607860500089930>
- Schieber, M., & Chandel, N. S. (2014). ROS function in redox signaling and oxidative stress. In *Current Biology* (Vol. 24, Issue 10). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.03.034>
- Schink, K., Herrmann, H. J., Schwappacher, R., Meyer, J., Orlemann, T., Waldmann, E., Wullich, B., Kahlmeyer, A., Fietkau, R., Lubgan, D., Beckmann, M. W., Hack, C., Kemmler, W., Siebler, J., Neurath, M. F., & Zopf, Y. (2018). Effects of whole-body electromyostimulation combined with individualized nutritional support on body composition in patients with advanced cancer: A controlled pilot trial. *BMC Cancer*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4790-y>
- Schulte, D. M., Hahn, M., Oberhäuser, F., Malchau, G., Schubert, M., Heppner, C., Müller, N., Güdelhöfer, H., Faust, M., Krone, W., & Laudes, M. (2014). Caloric restriction increases serum testosterone concentrations in obese male subjects by two distinct mechanisms. *Hormone and Metabolic Research*, 46(4), 283–286. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1358678>
- Schultz, M. B., & Sinclair, D. A. (2016). When stem cells grow old: Phenotypes and mechanisms of stem cell aging. In *Development (Cambridge)* (Vol. 143, Issue 1, pp. 3–14). Company of Biologists Ltd. <https://doi.org/10.1242/dev.130633>
- Schumacher, B., Pothof, J., Vijg, J., & Hoeijmakers, J. H. J. (2021). The central role of DNA damage in the ageing process. In *Nature* (Vol. 592, Issue 7856, pp. 695–703). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03307-7>
- Seger, & Thorstensson, J. Y. (1990). Effects of electrical stimulation on eccentric and concentric torque-velocity relationships during knee extension in man. In *Department of Physiology* (Vol. 140).
- Selvackadunco, S., Langford, K., Shah, Z., Hurley, S., Bodi, I., King, A., Aarsland, D., Troakes, C., & Al-Sarraj, S. (2019). Comparison of clinical and neuropathological diagnoses of neurodegenerative diseases in two centres from the Brains for Dementia Research (BDR) cohort. *Journal of Neural Transmission*, 126(3), 327–337. <https://doi.org/10.1007/s00702-018-01967-w>
- Seo, E. H., Kim, H., Choi, K. Y., Lee, K. H., & Choo, I. H. (2017). Association of subjective memory complaint and depressive symptoms with objective cognitive functions in prodromal Alzheimer's disease including pre-mild cognitive impairment. *Journal of Affective Disorders*, 217, 24–28. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.03.062>
- Serra, A. J., De Carvalho, P. D. T. C., Lanza, F., De Amorim Flandes, C., Silva, S. C., Suzuki, F. S., Bocalini, D. S., Andrade, E., Casarin, C., & Silva, J. A. (2015). Correlation of six-minute walking performance with quality of life is domain- And gender-specific in healthy older adults. *PLoS ONE*, 10(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117359>
- Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, Chi H, Lin C, Li G, Holman K, Tsuda T, Mar L, Foncin JF, Bruni AC, Moulese MP, Sorbi S, Rainero I, Pinessi L, Nee L, Chumakov I, Pollen D, Brookes A, Sauseau P, Polinski RJ, Wasco RJ, Dasilva HAR, Haines JL, Pericak-Vance MA, Tanzi RE, Roses AD, Fraser PE, Rommens JM, St George-Hyslop PH. Cloning of a gene bearing missense mutations in early onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 1993; 375: 754-76 Short, K. R., Bigelow, M. L., Kahl, J., Singh, R., Coenen-Schimke, J., Raghavakaimal, S., & Sreekumaran Nair, K. (2005a). *Decline in skeletal muscle mitochondrial function with aging in humans*. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0501559102
- Short, K. R., Bigelow, M. L., Kahl, J., Singh, R., Coenen-Schimke, J., Raghavakaimal, S., & Sreekumaran Nair, K. (2005b). *Decline in skeletal muscle mitochondrial function with aging in humans*. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0501559102
- Shulman, K. I. (2000). Clock-drawing: Is it the ideal cognitive screening test? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15(6), 548–561. [https://doi.org/10.1002/1099-1166\(200006\)15:6<548::AID-GPS242>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1099-1166(200006)15:6<548::AID-GPS242>3.0.CO;2-U)
- Si, T., Xing, G., & Han, Y. (2020). Subjective Cognitive Decline and Related Cognitive Deficits. In *Frontiers in Neurology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00247>

- Sies, H., Berndt, C., & Jones, D. P. (2017). *Oxidative Stress*. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem>
- Sinai, M., Phillips, N. A., Chertkow, H., & Kabani, N. J. (2010). Task Switching Performance Reveals Heterogeneity Amongst Patients With Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychology*, 24(6), 757–774. <https://doi.org/10.1037/a0020314>
- Singh, A., Kukreti, R., Saso, L., & Kukreti, S. (2019). Oxidative stress: A key modulator in neurodegenerative diseases. In *Molecules* (Vol. 24, Issue 8). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules24081583>
- Siparsky, P. N., Kirkendall, D. T., & Garrett, W. E. (2014). Muscle Changes in Aging: Understanding Sarcopenia. In *Sports Health* (Vol. 6, Issue 1, pp. 36–40). <https://doi.org/10.1177/1941738113502296>
- Snijders, T., Res, P. T., Smeets, J. S. J., Van Vliet, S., Van Kranenburg, J., Maase, K., Kies, A. K., Verdijk, L. B., & Van Loon, L. J. C. (2015). Protein ingestion before sleep increases muscle mass and strength gains during prolonged resistance-type exercise training in healthy young men. *Journal of Nutrition*, 145(6), 1178–1184. <https://doi.org/10.3945/jn.114.208371>
- Snowden, M., Steinman, L., Mochan, K., Grodstein, F., Prohaska, T. R., Thurman, D. J., Brown, D. R., Laditka, J. N., Soares, J., Zweiback, D. J., Little, D., & Anderson, L. A. (2011). Effect of exercise on cognitive performance in community-dwelling older adults: Review of intervention trials and recommendations for public health practice and research. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(4), 704–716. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03323.x>
- Solesio-Jofre, E., Serbruyns, L., Woolley, D. G., Mantini, D., Beets, I. A. M., & Swinnen, S. P. (2014). Aging effects on the resting state motor network and interlimb coordination. *Human Brain Mapping*, 35(8), 3945–3961. <https://doi.org/10.1002/hbm.22450>
- Song, D., Yu, D. S. F., Li, P. W. C., & Lei, Y. (2018). The effectiveness of physical exercise on cognitive and psychological outcomes in individuals with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. In *International Journal of Nursing Studies* (Vol. 79, pp. 155–164). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2018.01.002>
- Song, M.-Y., Ruts, E., Kim, J., Janumala, I., Heymsfield, S., & Gallagher, D. (2004a). Sarcopenia and increased adipose tissue infiltration of muscle in elderly African American women 1-3. In *Am J Clin Nutr* (Vol. 79). <https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/79/5/874/4690200>
- Song, M.-Y., Ruts, E., Kim, J., Janumala, I., Heymsfield, S., & Gallagher, D. (2004b). Sarcopenia and increased adipose tissue infiltration of muscle in elderly African American women 1-3. In *Am J Clin Nutr* (Vol. 79).
- Steffen, T. M., Hacker, T. A., & Mollinger, L. (2002). Age-and gender-related test performance in community-dwelling elderly people: Six-Minute Walk Test, Berg Balance Scale, Timed Up & Go Test, and gait speeds. *Physical therapy*, 82(2), 128-137
- Stenholm, S., Harris, T. B., Rantanen, T., Visser, M., Kritchevsky, S. B., & Ferrucci, L. (2008). Sarcopenic obesity: Definition, cause and consequences. In *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* (Vol. 11, Issue 6, pp. 693–700). <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328312c37d>
- Stenholm, S., Rantanen, T., Alanen, E., Reunanen, A., Sainio, P., & Koskinen, S. (2007). Obesity history as a predictor of walking limitation at old age. *Obesity*, 15(4), 929–938. <https://doi.org/10.1038/oby.2007.583>
- Stephenson, J., Nutma, E., van der Valk, P., & Amor, S. (2018). Inflammation in CNS neurodegenerative diseases. In *Immunology* (Vol. 154, Issue 2, pp. 204–219). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/imm.12922>
- Sternin, A., Burns, A., & Owen, A. M. (2019). Thirty-five years of computerized cognitive assessment of aging — Where are we now? In *Diagnostics* (Vol. 9, Issue 3). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/diagnostics9030114>
- Stewart, R., Godin, O., Crivello, F., Maillard, P., Mazoyer, B., Tzourio, C., & Dufouil, C. (2011). Longitudinal neuroimaging correlates of subjective memory impairment: 4-year prospective

- community study. *British Journal of Psychiatry*, 198(3), 199–205. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.078683>
- Storoschuk, K. L., Gharios, R., Potter, G. D. M., Galpin, A. J., House, B. T., & Wood, T. R. (2023). Strength and multiple types of physical activity predict cognitive function independent of low muscle mass in NHANES 1999–2002. *Lifestyle Medicine*, 4(4). <https://doi.org/10.1002/lim2.90>
- Ströhle, A., Schmidt, D. K., Schultz, F., Fricke, N., Staden, T., Hellweg, R., Priller, J., Rapp, M. A., & Rieckmann, N. (2015). Drug and Exercise Treatment of Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Effects on Cognition in Randomized Controlled Trials. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(12), 1234–1249. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2015.07.007>
- Stubbs, B., Eggermont, L., Soundy, A., Probst, M., Vandenbulcke, M., & Vancampfort, D. (2014). What are the factors associated with physical activity (PA) participation in community dwelling adults with dementia? A systematic review of PA correlates. In *Archives of Gerontology and Geriatrics* (Vol. 59, Issue 2, pp. 195–203). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2014.06.006>
- Stults-Kolehmainen, M. A., & Bartholomew, J. B. (2012). Psychological stress impairs short-term muscular recovery from resistance exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 44(11), 2220–2227. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31825f67a0>
- Sui, S. X., Williams, L. J., Holloway-Kew, K. L., Hyde, N. K., & Pasco, J. A. (2021). Skeletal muscle health and cognitive function: A narrative review. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 1, pp. 1–21). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms22010255>
- Sumien, N., Cunningham, J. T., Davis, D. L., Engelland, R., Fadeyibi, O., Farmer, G. E., Mabry, S., Mensah-Kane, P., Trinh, O. T. P., Vann, P. H., Wilson, E. N., & Cunningham, R. L. (2021). Neurodegenerative Disease: Roles for Sex, Hormones, and Oxidative Stress. In *Endocrinology (United States)* (Vol. 162, Issue 11). Endocrine Society. <https://doi.org/10.1210/endo/bqab185>
- Suo, C., Singh, M. F., Gates, N., Wen, W., Sachdev, P., Brodaty, H., Saigal, N., Wilson, G. C., Meiklejohn, J., Singh, N., Baune, B. T., Baker, M., Foroughi, N., Wang, Y., Mavros, Y., Lampit, A., Leung, I., & Valenzuela, M. J. (2016). Therapeutically relevant structural and functional mechanisms triggered by physical and cognitive exercise. *Molecular Psychiatry*, 21(11), 1633–1642. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.19>
- Svartberg, J., Agledahl, I., Figenschau, Y., Sildnes, T., Waterloo, K., & Jorde, R. (2008). Testosterone treatment in elderly men with subnormal testosterone levels improves body composition and BMD in the hip. *International Journal of Impotence Research*, 20(4), 378–387. <https://doi.org/10.1038/ijir.2008.19>
- Swain, R. A., Harris, A. B., Wiener, E. C., Dutka, M. V., Morris, H. D., Theien, B. E., Konda, S., Engberg, K., Lauterbur, P. C., & Greenough, W. T. (2003). Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat. *Neuroscience*, 117(4), 1037–1046. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)00664-4](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00664-4)
- Swaminathan, S. K., Ahlschwede, K. M., Sarma, V., Curran, G. L., Omtri, R. S., Decklever, T., Lowe, V. J., Poduslo, J. F., & Kandimalla, K. K. (2018). Insulin differentially affects the distribution kinetics of amyloid beta 40 and 42 in plasma and brain. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 38(5), 904–918. <https://doi.org/10.1177/0271678X17709709>
- Szuhany, K. L., Bugatti, M., & Otto, M. W. (2015). A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. In *Journal of Psychiatric Research* (Vol. 60, pp. 56–64). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.10.003>
- Tabert, M., Albert, S., Borukhova-Milov, L., Camacho, Y., Pelton, G., Liu, X., Stern, Y., & Devanand, D. (2002). *Functional deficits in patients with mild cognitive impairment Prediction of AD*.
- Ten Brinke, L. F., Best, J. R., Crockett, R. A., & Liu-Ambrose, T. (2018). The effects of an 8-week computerized cognitive training program in older adults: A study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Geriatrics*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0730-6>

- Terry RD. Dementia: A Brief and Selective Review. *Arch Neurol*. 1976;33(1):1–4. doi:10.1001/archneur.1976.00500010003001
- Teschler, M., Weissenfels, A., Fröhlich, M., Kohl, M., Bebenek, M., Von Stengel, S., & Kemmler, W. (2016). Original Article (Very) high creatine kinase (CK) levels after Whole-Body Electromyostimulation. Are there implications for health? In *Int J Clin Exp Med* (Vol. 9, Issue 11). www.ijcem.com/
- Tessier, A. J., Wing, S. S., Rahme, E., Morais, J. A., & Chevalier, S. (2022). Association of Low Muscle Mass with Cognitive Function during a 3-Year Follow-up among Adults Aged 65 to 86 Years in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *JAMA Network Open*, 5(7). <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.19926>
- Tinetti, M. E. ; W. T. F. M. R. (1986). Fall risk index for elderly patients based on number of chronic disabilities. *The American Journal of Medicine*, 80.3, 429–434.
- Tobin, M. K., Musaraca, K., Disouky, A., Shetti, A., Bheri, A., Honer, W. G., Kim, N., Dawe, R. J., Bennett, D. A., Arfanakis, K., & Lazarov, O. (2019). Human Hippocampal Neurogenesis Persists in Aged Adults and Alzheimer’s Disease Patients. *Cell Stem Cell*, 24(6), 974-982.e3. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.05.003>
- Toda, T., Parylak, S. L., Linker, S. B., & Gage, F. H. (2019). The role of adult hippocampal neurogenesis in brain health and disease. In *Molecular Psychiatry* (Vol. 24, Issue 1, pp. 67–87). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0036-2>
- Tomporowski, P. D., & Pesce, C. (2019). Exercise, sports, and performance arts benefit cognition via a common process. *Psychological Bulletin*, 145(9), 929–951. <https://doi.org/10.1037/bul0000200>
- Trachtenberg, J. T., Chen, B. E., Knott, G. W., Feng, G., Sanes, J. R., Welker, E., & Svoboda, K. (2002). *Long-term in vivo imaging of experience-dependent synaptic plasticity in adult cortex*. www.nature.com/nature
- Tracy, B. L., & Enoka, R. M. (2002). Older adults are less steady during submaximal isometric contractions with the knee extensor muscles. *J Appl Physiol*, 92, 1004–1012. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol>
- Tsai CL, Pai MC, Ukropec J et al. Distinctive effects of aerobic and resistance exercise modes on neurocognitive and biochemical changes in individuals with mild cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res* 2019; 16: 316–332
- Tucker, A. M., & Stern, Y. (2011). Cognitive Reserve in Aging. In *Current Alzheimer Research* (Vol. 8).
- Tuokko, H. A., Frerichs, R. J., & Kristjansson, B. (n.d.). Cognitive Impairment, No Dementia: Concepts and Issues. In *International Psychogeriatrics* (Vol. 13).
- Turknett, J., & Wood, T. R. (2022). Demand Coupling Drives Neurodegeneration: A Model of Age-Related Cognitive Decline and Dementia. In *Cells* (Vol. 11, Issue 18). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cells11182789>
- United Nations (UN). *Political Declaration and Madrid International Plan of Action on Ageing*; United Nations: New York, NY, USA, 2002; p. 58
- Vahia, V. N. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5: A quick glance. In *Indian Journal of Psychiatry* (Vol. 55, Issue 3, pp. 220–223). <https://doi.org/10.4103/0019-5545.117131>
- Vaculíková, P., Paclíková, A., Kotková, M., Struhár, I., Balousová, D. N., & Rozsypal, R. (2022). Impact of Whole-Body Electromyostimulation and Resistance Training on the Level of Functional Fitness in Elderly Women. *Studia sportiva*, 16(2), 115-126.
- Van Alphen, H. J. M., Volkers, K. M., Blankevoort, C. G., Scherder, E. J. A., Hortobágyi, T., & Van Heuvelen, M. J. G. (2016). Older adults with dementia are sedentary for most of the day. *PLoS ONE*, 11(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152457>
- Van Buuren, F., Mellwig, K. P., Prinz, C., Körber, B., Fründ, A., Fritzsche, D., Faber, L., Kottmann, T., Bogunovic, N., Dahm, J., & Horstkotte, D. (2013). Electrical myostimulation improves left ventricular function and peak oxygen consumption in patients with chronic heart failure: Results

- from the exEMS study comparing different stimulation strategies. *Clinical Research in Cardiology*, 102(7), 523–534. <https://doi.org/10.1007/s00392-013-0562-5>
- van den Heuvel, M. P., & Sporns, O. (2013). Network hubs in the human brain. In *Trends in Cognitive Sciences* (Vol. 17, Issue 12, pp. 683–696). <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.09.012>
- van Kan, G. A., Rolland, Y. M., Morley, J. E., & Vellas, B. (2008). Frailty: Toward a Clinical Definition. *Journal of the American Medical Directors Association*, 9(2), 71–72. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2007.11.005>
- Van Praag, H. (2008). Neurogenesis and exercise: Past and future directions. In *NeuroMolecular Medicine* (Vol. 10, Issue 2, pp. 128–140). <https://doi.org/10.1007/s12017-008-8028-z>
- Van Praag, H., Kempermann, G., & Gage, F. H. (2000). *NEURAL CONSEQUENCES OF ENVIRONMENTAL ENRICHMENT*. www.nature.com/reviews/neuro
- van Uffelen, J. (n.d.). *Walking or vitamin B for cognition in older adults with mild cognitive impairment? A randomised controlled trial*. <http://bjsm.bmj.com/content/42/5/344.full>
- Vancampfort, D., Stubbs, B., Firth, J., Smith, L., Swinnen, N., & Koyanagi, A. (2019). Associations between handgrip strength and mild cognitive impairment in middle-aged and older adults in six low- and middle-income countries. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 34(4), 609–616. <https://doi.org/10.1002/gps.5061>
- Varela, S., Ayán, C., Cancela, J. M., & Martín, V. (2012). Effects of two different intensities of aerobic exercise on elderly people with mild cognitive impairment: A randomized pilot study. *Clinical Rehabilitation*, 26(5), 442–450. <https://doi.org/10.1177/0269215511425835>
- Varma, V. R., Chuang, Y. F., Harris, G. C., Tan, E. J., & Carlson, M. C. (2015). Low-intensity daily walking activity is associated with hippocampal volume in older adults. *Hippocampus*, 25(5), 605–615. <https://doi.org/10.1002/hipo.22397>
- Vaughan, S., wallis, M., polit, D., steele, M., shum, D., & Morris, N. (2014). The effects of multimodal exercise on cognitive and physical functioning and brain-derived neurotrophic factor in older women: A randomised controlled trial. *Age and Ageing*, 43(5), 623–629. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu010>
- Venturelli, M., Scarsini, R., & Schena, F. (2011). Six-month walking program changes cognitive and ADL performance in patients with Alzheimer. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 26(5), 381–388. <https://doi.org/10.1177/1533317511418956>
- Vermeij, A., Claassen, J. A. H. R., Dautzenberg, P. L. J., & Kessels, R. P. C. (2016). Transfer and maintenance effects of online working-memory training in normal ageing and mild cognitive impairment. *Neuropsychological Rehabilitation*, 26(5–6), 783–809. <https://doi.org/10.1080/09602011.2015.1048694>
- Villareal DT, Chode S, Parimi N, Sinacore DR, Hilton T, Armamento-Villareal R, et al. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *N Engl J Med*. (2011) 364:1218–47. doi: 10.1056/NEJMoa1008234
- Vincent, H. K., Vincent, K. R., & Lamb, K. M. (2010). Obesity and mobility disability in the older adult. In *Obesity Reviews* (Vol. 11, Issue 8, pp. 568–579). <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00703.x>
- Visser, M., Goodpaster, B. H., Kritchevsky, S. B., Newman, A. B., Nevitt, M., Rubin, S. M., Simonsick, E. M., & Harris, T. B. (2005). *Muscle Mass, Muscle Strength, and Muscle Fat Infiltration as Predictors of Incident Mobility Limitations in Well-Functioning Older Persons*. <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/60/3/324/630583>
- Visser, M., Pahor, M., Tylavsky, F., Kritchevsky, S. B., Cauley, J. A., Newman, A. B., Blunt, B. A., Harris, T. B., & New-man, A. B. (2003). One-and two-year change in body composition as measured by DXA in a population-based cohort of older men and women. *J Appl Physiol*, 94, 2368–2374. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00124.2002.-Changing>

- Vitale, G., Salvioli, S., & Franceschi, C. (2013). Oxidative stress and the ageing endocrine system. In *Nature Reviews Endocrinology* (Vol. 9, Issue 4, pp. 228–240). <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.29>
- Vivar, C., Peterson, B., Pinto, A., Janke, E., & van Praag, H. (2023). Running throughout Middle-Age Keeps Old Adult-Born Neurons Wired. *ENeuro*, 10(5). <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0084-23.2023>
- Von Stengel, S., Bebenek, M., Engelke, K., & Kemmler, W. (2015). Whole-body electromyostimulation to fight osteopenia in elderly females: The randomized controlled training and electrostimulation trial (TEST-III). *Journal of Osteoporosis*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/643520>
- von Stengel, S., Fröhlich, M., Ludwig, O., Eifler, C., Berger, J., Kleinöder, H., Micke, F., Wegener, B., Zinner, C., Mooren, F. C., Teschler, M., Filipovic, A., Müller, S., England, K., Vatter, J., Authenrieth, S., Kohl, M., & Kemmler, W. (2024). Revised contraindications for the use of non-medical WB-electromyostimulation. Evidence-based German consensus recommendations. In *Frontiers in Sports and Active Living* (Vol. 6). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fspor.2024.1371723>
- von Stengel, S., & Kemmler, W. (2018a). Trainability of leg strength by whole-body electromyostimulation during adult lifespan: A study with male cohorts. *Clinical Interventions in Aging*, 13, 2495–2502. <https://doi.org/10.2147/CIA.S185018>
- Von Zglinicki, T. (2000). Role of oxidative stress in telomere length regulation and replicative senescence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 908, 99–110. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06639.x>
- Voss, M. W., Prakash, R. S., Erickson, K. I., Basak, C., Chaddock, L., Kim, J. S., Alves, H., Heo, S., Szabo, A. N., White, S. M., Wójcicki, T. R., Mailey, E. L., Gothe, N., Olson, E. A., McAuley, E., & Kramer, A. F. (2010). Plasticity of brain networks in a randomized intervention trial of exercise training in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2(AUG). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2010.00032>
- Voss, M. W., Nagamatsu, L. S., Liu-Ambrose, T., & Kramer, A. F. (2011). Exercise, brain, and cognition across the life span. *Journal of applied physiology*, 111(5), 1505-1513.
- Voss, M. W., Vivar, C., Kramer, A. F., & van Praag, H. (2013). Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. In *Trends in Cognitive Sciences* (Vol. 17, Issue 10, pp. 525–544). <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.08.001>
- Wang, Y., Chan, G. L. Y., Holden, J. E., Dobko, T., Mak, E., Schulzer, M., Huser, J. M., Snow, B. J., Ruth, T. J., Calne, D. B., & Stoessl, A. J. (1998). Age-dependent decline of dopamine D1 receptors in human brain: A PET study. *Synapse*, 30(1), 56–61. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2396\(199809\)30:1<56::AID-SYN7>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2396(199809)30:1<56::AID-SYN7>3.0.CO;2-J)
- Ward, A. M., Mormino, E. C., Huijbers, W., Schultz, A. P., Hedden, T., & Sperling, R. A. (2015). Relationships between default-mode network connectivity, medial temporal lobe structure, and age-related memory deficits. *Neurobiology of Aging*, 36(1), 265–272. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.06.028>
- Washburn, R. A., Smith, K. W., Jette, A. M., & Janney, C. A. (1993). THE PHYSICAL ACTIVITY SCALE FOR THE ELDERLY (PASE): DEVELOPMENT AND EVALUATION. In *J Clin Epidemiol* (Vol. 46, Issue 2).
- Watanabe, K., Yoshida, T., Ishikawa, T., Kawade, S., & Moritani, T. (2019). Effect of the combination of whole-body neuromuscular electrical stimulation and voluntary exercise on metabolic Responses in human. *Frontiers in Physiology*, 10(MAR). <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00291>
- Weaver, J. D., Huang, M.-H., Albert, ; M, Harris, ; T, Rowe, ; J W, & Seeman, T. E. (2002). *Interleukin-6 and risk of cognitive decline MacArthur Studies of Successful Aging*.

- Weissenfels, A., Teschler, M., Willert, S., Hettchen, M., Fröhlich, M., Kleinöder, H., Kohl, M., Von Stengel, S., & Kemmler, W. (2018). Effects of whole-body electromyostimulation on chronic nonspecific low back pain in adults: A randomized controlled study. *Journal of Pain Research*, *11*, 1949–1957. <https://doi.org/10.2147/JPR.S164904>
- World Health Organization. (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines* (Vol. 1). World Health Organization.
- World Health Organization, T. (2010). *Global recommendations on physical activity for health*. World Health Organization.
- World Health Organization. (2012). *World Health Day 2012: ageing and health: toolkit for event organizers* (No. WHO/DCO/WHD/2012.1).
- World Health Organization. (2015). *World report on ageing and health*. World Health Organization.
- World Health Organization. The epidemiology and impact of dementia: current state and future trends. Geneva: World Health Organization; 2015, Document WHO/MSD/MER/15.3, available at http://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/dementia_thematicbrief_epidemiology.pdf (accessed 8 March 2014)
- World Health Organization. World Health Organization. (2018). *Global status report on alcohol and health 2018*. World Health Organization.
- World Health Organization. (2019). *Global action plan on physical activity 2018-2030: more active people for a healthier world*. World Health Organization.
- World Health Organization. (2019). *The WHO special initiative for mental health (2019-2023): universal health coverage for mental health* (No. WHO/MSD/19.1). World Health Organization.
- World Health Organization. (2019). *Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines*. World Health Organization.
- Wiesmann, M., Kiliaan, A. J., & Claassen, J. A. (2013). Vascular aspects of cognitive impairment and dementia. In *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* (Vol. 33, Issue 11, pp. 1696–1706). <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.159>
- Willert, S., Weissenfels, A., Kohl, M., von Stengel, S., Fröhlich, M., Kleinöder, H., Schöne, D., Teschler, M., & Kemmler, W. (2019). Effects of whole-body electromyostimulation on the energy-restriction-induced reduction of muscle mass during intended weight loss. *Frontiers in Physiology*, *10*(AUG). <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01012>
- Williams, G. N., Higgins, M. J., & Lewek, M. D. (2002). Aging Skeletal Muscle: Physiologic Changes and the Effects of Training Update. In *Physical Therapy* (Vol. 82, Issue 1). <https://academic.oup.com/ptj/article/82/1/62/2837015>
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., Nordberg, A., Bäckman, L., Albert, M., Almkvist, O., Arai, H., Basun, H., Blennow, K., De Leon, M., Decarli, C., Erkinjuntti, T., Giacobini, E., Graff, C., Hardy, J., ... Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment - Beyond controversies, towards a consensus: Report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, *256*(3), 240–246. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x>
- Wirtz, N., Dörmann, U., Micke, F., Filipovic, A., Kleinöder, H., & Donath, L. (2019). Effects of Whole-Body Electromyostimulation on Strength-, Sprint-, and Jump Performance in Moderately Trained Young Adults: A Mini-Meta-Analysis of Five Homogenous RCTs of Our Work Group. In *Frontiers in Physiology* (Vol. 10). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01336>
- Witte, A. V, Fobker, M., Gellner, R., Knecht, S., & Flöel, A. (2009). *Caloric restriction improves memory in elderly humans*. www.pnas.org/cgi/content/full/
- Wittmann, K., Sieber, C., Von Stengel, S., Kohl, M., Freiberger, E., Jakob, F., Lell, M., Engelke, K., & Kemmler, W. (2016). Impact of whole body electromyostimulation on cardiometabolic risk factors in older women with sarcopenic obesity: The randomized controlled FORMOSA-sarcopenic obesity study. *Clinical Interventions in Aging*, *11*, 1697–1706. <https://doi.org/10.2147/CIA.S116430>

- Woo, J., Leung, J., Sham, A., & Kwok, T. (2009). Defining sarcopenia in terms of risk of physical limitations: A 5-year follow-up study of 3,153 Chinese men and women. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57(12), 2224–2231. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02566.x>
- Xie, J., You, Y., Zheng, P., Chen, Y., Guo, S., Xu, Y., Huang, J., Liu, Z., & Tao, J. (2024). Gender differences in the association between physical activity and cognitive subdomains among elders with type 2 diabetes and mild cognitive impairment: A cross-sectional study. *BMJ Open*, 14(5). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-080789>
- Xue, M., Jia, X., Shi, X., Yang, C., Wang, R., Zhao, C., Xin, X., & Yang, Y. (2023). Association between Sarcopenia and Cognitive Trajectories among Middle-Aged and Older Adults in China: A Nationally Representative Cohort Study. *Journal of Nutrition, Health and Aging*, 27(4), 243–250. <https://doi.org/10.1007/s12603-023-1906-1>
- Yaffe, K., Fiocco, A. J., Lindquist, K., Vittinghoff, E., Simonsick, E. M., Newman, A. B., Satterfield, S., Rosano, C., Rubin, S. M., Ayonayon, H. N., & Harris, T. B. (2009). Predictors of maintaining cognitive function in older adults *The Health ABC Study*.
- Yates, J. A., Clare, L., & Woods, R. T. (2017). Subjective memory complaints, mood and MCI: a follow-up study. *Aging and Mental Health*, 21(3), 313–321. <https://doi.org/10.1080/13607863.2015.1081150>
- Yogev-Seligmann, G., Eisenstein, T., Ash, E., Giladi, N., Sharon, H., Nachman, S., Bregman, N., Kodesh, E., Hendler, T., Lerner, Y., & Hackney, M. (2021). Neurocognitive Plasticity Is Associated with Cardiorespiratory Fitness following Physical Exercise in Older Adults with Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 81(1), 91–112. <https://doi.org/10.3233/JAD-201429>
- Yoon, D. H., Kang, D., Kim, H. J., Kim, J. S., Song, H. S., & Song, W. (2017). Effect of elastic band-based high-speed power training on cognitive function, physical performance and muscle strength in older women with mild cognitive impairment. *Geriatrics and Gerontology International*, 17(5), 765–772. <https://doi.org/10.1111/ggi.12784>
- Yoon, D. H., Lee, J. Y., & Song, W. (2018). Effects of Resistance Exercise Training on Cognitive Function and Physical Performance in Cognitive Frailty: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Nutrition, Health and Aging*, 22(8), 944–951. <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1090-9>
- Yu, E. P. K., Reinhold, J., Yu, H., Starks, L., Uryga, A. K., Foote, K., Finigan, A., Figg, N., Pung, Y. F., Logan, A., Murphy, M. P., & Bennett, M. (2017). Mitochondrial respiration is reduced in atherosclerosis, promoting necrotic core formation and reducing relative fibrous cap thickness. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 37(12), 2322–2332. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.310042>
- Zamboni, M., Mazzali, G., Fantin, F., Rossi, A., & Di Francesco, V. (2008). Sarcopenic obesity: A new category of obesity in the elderly. In *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* (Vol. 18, Issue 5, pp. 388–395). <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2007.10.002>
- Zamboni, M., Zoico, E., Di Francesco, V., Mazzali, G., Zivelonghi, A., Volpato, S., Bortolani, A., Dioli, A., Coin, A., & Bosello, O. (2007a). High baseline values of fat mass, independently of appendicular skeletal mass, predict 2-year onset of disability in elderly subjects at the high end of the functional spectrum. In *Aging Clin Exp Res* (Vol. 19, Issue 2).
- Zamboni, M., Zoico, E., Di Francesco, V., Mazzali, G., Zivelonghi, A., Volpato, S., Bortolani, A., Dioli, A., Coin, A., & Bosello, O. (2007b). High baseline values of fat mass, independently of appendicular skeletal mass, predict 2-year onset of disability in elderly subjects at the high end of the functional spectrum. In *Aging Clin Exp Res* (Vol. 19, Issue 2).
- Zen, K., & Zhang, C. Y. (2012). Circulating MicroRNAs: A novel class of biomarkers to diagnose and monitor human cancers. *Medicinal Research Reviews*, 32(2), 326–348. <https://doi.org/10.1002/med.20215>

- Zeng, Q., Dong, S. Y., Sun, X. N., Xie, J., & Cui, Y. (2012). Percent body fat is a better predictor of cardiovascular risk factors than body mass index. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 45(7), 591–600. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2012007500059>
- Zhang, H., Huntley, J., Bhome, R., Holmes, B., Cahill, J., Gould, R. L., Wang, H., Yu, X., & Howard, R. (2019). Effect of computerised cognitive training on cognitive outcomes in mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. In *BMJ Open* (Vol. 9, Issue 8). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027062>
- Zhang, L., Li, B., Yang, J., Wang, F., Tang, Q., & Wang, S. (2020). Meta-analysis: Resistance Training Improves Cognition in Mild Cognitive Impairment. In *International Journal of Sports Medicine* (Vol. 41, Issue 12, pp. 815–823). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/a-1186-1272>
- Zhang, Z., Liu, Y., Jiang, T., Zhou, B., An, N., Dai, H., Wang, P., Niu, Y., Wang, L., & Zhang, X. (2012). Altered spontaneous activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment revealed by Regional Homogeneity. *NeuroImage*, 59(2), 1429–1440. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.049>
- Zheng, G., Xia, R., Zhou, W., Tao, J., & Chen, L. (2016). Aerobic exercise ameliorates cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. In *British Journal of Sports Medicine* (Vol. 50, Issue 23, pp. 1443–1450). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-095699>
- Zhu, H., Chen, A., Guo, W., Zhu, F., & Wang, B. (2020). Which type of exercise is more beneficial for cognitive function? A meta-analysis of the effects of open-skill exercise versus closed-skill exercise among children, adults, and elderly populations. In *Applied Sciences (Switzerland)* (Vol. 10, Issue 8). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/APP10082737>
- Zhu, X., Yin, S., Lang, M., He, R., & Li, J. (2016). The more the better? A meta-analysis on effects of combined cognitive and physical intervention on cognition in healthy older adults. In *Ageing Research Reviews* (Vol. 31, pp. 67–79). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.07.003>
- Zong, G., Zhang, Z., Yang, Q., Wu, H., Hu, F. B., & Sun, Q. (2016). Total and regional adiposity measured by dual-energy X-ray absorptiometry and mortality in NHANES 1999-2006. *Obesity*, 24(11), 2414–2421. <https://doi.org/10.1002/oby.21659>