



**UNIVERSITÀ  
DI PARMA**

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PARMA**

**DOTTORATO DI RICERCA IN:  
SCIENZE MEDICHE**

**CICLO XXX**

**Nutrizione clinica e riabilitazione fisica in una  
residenza sanitaria assistenziale: osservazioni  
preliminari in pazienti anziani sarcopenici**

Coordinatore:  
Chiar.mo Prof. **Riccardo Bonadonna**

Tutore:  
Chiar.mo Prof. **Gian Paolo Ceda**

Dottoranda: **Francesca De Vita**

*Anni 2014/2017*

# INDICE

## I – SEZIONE GENERALE

<b>Riassunto</b> .....	3
<b>Introduzione</b> .....	8
<b>1 – Invecchiamento Muscolare e Sarcopenia</b>	
1.1 Evoluzione della definizione di sarcopenia: overview .....	10
1.2 Prevalenza della sarcopenia.....	15
1.3 Fisiopatologia della sarcopenia .....	17
1.4 Stadiazione clinica.....	24
1.5 Sarcopenia: un target di intervento in RSA.....	25
<b>2 – Diagnosi della sarcopenia e valutazione del paziente</b>	
2.1 Valutazione della composizione corporea.....	30
2.1.1 Tecniche di misurazione della massa muscolare .....	31
2.1.2 Tecniche di misurazione della forza muscolare .....	38
2.1.3 Tecniche di misurazione della performance fisica.....	40
<b>3 – Approcci terapeutici alla sarcopenia dell’anziano</b>	
3.1 Il management nutrizionale della sarcopenia .....	44
3.1.1 Fabbisogno proteico .....	44
3.1.2 Vitamina D .....	49
3.2 Il ruolo dell’esercizio fisico nella sarcopenia dell’anziano .....	52

## II – SEZIONE SPERIMENTALE

<b>1 – Finalità dello studio</b> .....	56
<b>2 – Materiali e metodi</b>	
2.1 Disegno dello studio .....	57
2.2 Intervento.....	60
2.3 Pazienti .....	62
2.4 Assessment .....	64
2.5 Endpoint della fase di intervento .....	66
2.6 Analisi statistica.....	67
<b>Risultati</b> .....	68
<b>Discussione e conclusioni</b> .....	78
<b>Bibliografia</b> .....	84

# RIASSUNTO

Alla luce del progressivo invecchiamento demografico ed alla parallela transizione epidemiologica nella patologia emergente, la sarcopenia e la compromissione dello stato funzionale avranno un impatto prognostico ed economico fortemente negativo soprattutto in contesti assistenziali di lungo termine, in cui notoriamente si rileva un elevato tasso di pazienti complessi con multimorbilità, malnutrizione ed un livello di dipendenza superiore. Tuttavia, ad oggi i dati sulla prevalenza della sarcopenia negli anziani istituzionalizzati sono limitati. Inoltre, nonostante recenti evidenze suggeriscano l'efficacia di interventi multidisciplinari (supplementazione nutrizionale in combinazione ad uno strutturato programma di esercizio fisico) nel trattamento della sarcopenia dell'anziano, sono assenti informazioni in questo specifico setting assistenziale.

*Obiettivo:* la presente tesi descrive un progetto sperimentale volto a 1) stimare la prevalenza della sarcopenia in una RSA e 2) raccogliere dati preliminari sull'efficacia di un programma di intervento strutturato in base alle caratteristiche specifiche dei pazienti residenti (nutrizionale esclusivo o nutrizionale in combinazione con un programma strutturato di esercizio fisico), sulla massa muscolare (Skeletal Muscle Mass, SMM; Skeletal Muscle Index, SMI) e performance fisica (gait speed, GS; handgrip strength, HG).

*Materiali e Metodi:* Tutti i residenti (n=95) anziani (età>65 anni) dell'istituto di cura a lungo termine "Fondazione Angelo Poretti e Angelo Magnani ONLUS" (Veduggio Olona, Varese) sono stati sottoposti ad analisi

bioimpedenziometrica per condurre una diagnosi di sarcopenia nella prima fase dello studio. Quindi, i residenti in cui una valutazione dello stato funzionale (forza e/o performance fisica) poteva essere condotta, e, l'intervento nutrizionale implementato, venivano inclusi in una fase di intervento se fosse diagnosticata la sarcopenia (2-fase), mediante algoritmo EWGSOP. In particolare, i residenti sarcopenici venivano suddivisi, sulla base del punteggio alla scala di Tinetti (TS), in due bracci paralleli, che prevedevano l'utilizzo sistematico di un supporto nutrizionale specifico per il recupero della massa muscolare, in combinazione ( $TS \geq 10$ ) o meno ( $TS < 10$ ) con un programma strutturato di riabilitazione fisica controllata per un periodo di 12 mesi. L'intervento nutrizionale è stato somministrato seguendo il protocollo di challenge-dechallenge-rechallenge (CDR) (somministrazione, sospensione, risomministrazione): due volte al giorno per i primi 6 mesi; nessuno per 3 mesi; due volte al giorno per i restanti 3 mesi.

*Risultati:* A settembre 2015 un totale di 95 residenti anziani sono stati sottoposti ad esame bioimpedenziometrico, che ha evidenziato, per 81 (85%) residenti ridotti valori di massa muscolare scheletrica dopo calcolo dello SMI.

In 45 residenti, si poteva procedere alla valutazione dello stato funzionale ed all'implementazione dell'intervento nutrizionale. Di questi, 39 residenti (80%) sono stati identificati come sarcopenici mediante applicazione dell'algoritmo EWGSOP, ed inclusi nella seconda fase dello studio. Nei pazienti con  $TS < 10$  ( $n=17$ ), sottoposti ad intervento nutrizionale esclusivo, si è osservato a 6 mesi un miglioramento dello SMM [da  $15.3 \pm 4.1$  a  $17.0 \pm 5.1$  Kg;  $P=0.013$ ], ed SMI [da  $6.24 \pm 1.07$  a  $6.91 \pm 1.54$  Kg/m<sup>2</sup>;  $P=0.013$ ]. Tuttavia, questo miglioramento

non era più documentabile dopo l'interruzione del supporto nutrizionale (6-9 mesi), ed anche dopo la reintroduzione del supplemento nutrizionale al mese 12.

I residenti sottoposti a programma multidisciplinare (n=22) hanno mostrato un significativo miglioramento a 6 mesi della SMM [da  $16.6 \pm 6.0$  a  $17.3 \pm 5.7$  Kg,  $P=0.050$ ], SMI [da  $6.63 \pm 1.65$  a  $6.91 \pm 1.52$  Kg/m<sup>2</sup>,  $P=0.038$ ], GS [da  $0.44 \pm 0.18$  a  $0.51 \pm 0.20$  m/sec,  $p=0.004$ ], SPPB [da  $4.6 \pm 3.1$  a  $5.5 \pm 3.2$ ;  $P=0.047$ ], e della forza muscolare (HS [da  $13.5 \pm 5.0$  a  $15.6 \pm 6.7$ ;  $P=0.028$ ], con un mantenimento dell'effetto durante il periodo di dechallenge del supporto nutrizionale (tra 6 e 9 mesi) per tutte le variabili ma non per l'handgrip strength. Un significativo ulteriore miglioramento tali variabili si è osservato nella fase di rechallenge del supporto nutrizionale (9-12 mesi): SMM [da  $16.9 \pm 5.8$  a  $17.02 \pm 5.7$  kg,  $P=0.04$ ], SMI [da  $6.75 \pm 1.5$  a  $6.88 \pm 1.5$  kg/m<sup>2</sup>,  $P=0.04$ ], GS [da  $0.48 \pm 0.17$  a  $0.51 \pm 0.20$  m/sec,  $p=0.03$ ], SPPB [da  $5.1 \pm 3.1$  a  $6.0 \pm 3.0$ ,  $p=0.02$ ]. Complessivamente, nel periodo di osservazione di un anno, è stata osservato un miglioramento significativo della GS [da  $0.44 \pm 0.18$  a  $0.51 \pm 0.20$  m/sec;  $p=0.01$ ], SPPB [da  $4.6 \pm 3.1$  a  $6.0 \pm 3.0$ ;  $P=0.017$ ], SMI [da  $6.63 \pm 1.65$  a  $6.88 \pm 1.57$  kg/m<sup>2</sup>,  $P=0.04$ ]. Livelli significativamente aumentati di Vitamina D si sono osservati in tutti i time point di analisi.

In conclusione, il nostro studio ha mostrato, in una popolazione anziana residente in RSA, come la prevalenza di sarcopenia sia elevata. Inoltre, sulla base di queste osservazioni preliminari, e tenuto conto dell'esiguità del campione, si acquisiscono prove di efficacia e fattibilità dell'intervento nutrizionale esclusivo o in associazione ad un programma di esercizio fisico

strutturato in base alle caratteristiche dei residenti, sul recupero della massa muscolare, e misure di performance fisica. Sulla base di questi dati preliminari, si osserva nei pazienti in cui è possibile l'implementazione di un approccio combinato supplementazione nutrizionale - esercizio fisico, un miglioramento più pronunciato della massa muscolare, ma soprattutto della funzione fisica (SPPB).

Tenuto conto delle importanti conseguenze cliniche e dei costi sanitari legati alla compromissione della funzione fisica e sarcopenia in RSA, sono necessari ulteriori studi per acquisire maggiori informazioni sul ruolo della nutrizione clinica nel management della sarcopenia.

**I**  
**SEZIONE GENERALE**

# Introduzione

Nel corso degli ultimi cinquant'anni si è assistito ad una rilevante trasformazione demografica della popolazione italiana, legata a differenti fenomeni, tra cui la diminuzione della fecondità, l'aumento dell'aspettativa di vita e la riduzione del tasso di mortalità. Tali fattori, ed in particolare il costante incremento dell'aspettativa di vita, hanno reso l'Italia uno dei paesi con la più elevata percentuale di anziani, collocandola, nel contesto mondiale ed europeo, tra le nazioni più vecchie.

In particolare, secondo i dati Istat del 2015, la quota di ultrasessantacinquenni nel nostro paese rappresenta il 21,7% del totale, e, si stima che entro il 2065 possa raggiungere percentuali attorno al 33% della popolazione [1]. Parallelamente, è stato possibile osservare una significativa modifica nella proporzione del numero di persone anziane in confronto alle altre fasce d'età, ed una transizione epidemiologica nella patologia emergente: da una situazione a maggiore prevalenza di malattie infettive e carenziali, a l'incremento esponenziale di quelle cronico-degenerative.

In questo contesto, patologie e condizioni legate all'invecchiamento, quali osteoporosi e fragilità nell'individuo anziano, rappresentano un importante problema sanitario, considerato dall'OMS seguente in ordine di importanza solo alle patologie cardiovascolari [2].

In particolare, le cadute e i postumi traumatici di questi eventi, come le fratture ossee, rappresentano ad oggi alcuni tra i più importanti problemi sanitari di questa fascia di età, associati ad un notevole incremento del tasso di morbidità, disabilità e mortalità. Alcuni dati recenti attestano la prevalenza delle cadute



negli individui con più di 65 anni, residenti in comunità, attorno al 30%, con picchi del 40% nei soggetti ultraottantenni. Inoltre, si stima che circa due terzi delle morti accidentali, in questa popolazione, siano riconducibili ad episodi di cadute [3]

In questo contesto, recenti evidenze suggeriscono, ormai, in modo inequivocabile, come la sarcopenia, ovvero la progressiva e generalizzata perdita di massa e forza muscolare, evenienza comune durante l'invecchiamento, sia un determinante importante dell'elevato rischio di eventi avversi nella popolazione anziana [4].

La sarcopenia è oggi, quindi, riconosciuta come patologia patogenesi multifattoriale, legata all'interazione di molteplici meccanismi tra cui le modificazioni fisiopatologiche muscolari legate al processo d'invecchiamento, lo stile di vita, e la presenza di concomitanti condizioni patologiche croniche e acute [5].

# 1. INVECCHIAMENTO MUSCOLARE E SARCOPENIA

## 1.1 Evoluzione della definizione di sarcopenia: overview

Il termine sarcopenia, deriva dall'unione di due parole di origine greca (*sarx* “carne” e *penia* “perdita”). Tale termine fu coniato da Irwin Rosenberg nel 1989 [6] per descrivere la perdita di massa muscolare che si osserva in corso di invecchiamento.

Successivamente, nel 1998 gli stessi autori [7] proposero una definizione di sarcopenia sulla base del rapporto tra massa muscolare scheletrica appendicolare e altezza ( $ASM/h^2$ ) di almeno due deviazioni standard al di sotto del valore medio riscontrato in una popolazione giovane di riferimento [8] (3116 uomini e 3298 donne di età compresa tra i 18 e i 39 anni, della popolazione dello studio NHANES III); il valore di  $ASM/h^2$  deriva dal rapporto tra massa muscolare scheletrica appendicolare (ASM), misurata mediante DEXA (dual energy X-ray absorptiometry), e altezza espressa in metri al quadrato ( $h^2$ ). Nel 2002 Janssen et al. [9] introdussero nella diagnosi di sarcopenia l'indice di massa muscolare scheletrica (*Skeletal Mass Index*, SMI). Tale indice, calcolato mediante valutazione della composizione corporea con analisi bioimpedenziometrica (BIA, *bioimpedance analysis*), veniva espresso dalla formula: massa muscolare scheletrica/massa corporea totale x 100. La rilevazione del parametro di massa muscolare scheletrica avveniva mediante apposita equazione [10]. Sulla base del valore di SMI in confronto alla popolazione giovane di riferimento, era possibile diagnosticare una *sarcopenia di classe I* moderata ( $-1 < SMI < -2$  SD), o una

*sarcopenia di classe II* ( $SMI < -2$  SD) severa. In un secondo momento, Janssen et al. [11] definirono anche specifici cut-off point di SMI associati al rischio moderato o elevato di sviluppare disabilità fisica. Negli uomini, i valori di SMI  $\leq 10.75$  kg/m<sup>2</sup> venivano associati dagli autori ad un rischio moderato di disabilità, mentre i valori di SMI  $\leq 8.50$  kg/m<sup>2</sup> ad un rischio elevato di disabilità. Nelle donne, un rischio moderato di disabilità era identificato per valori di SMI  $\leq 6.75$  kg/m<sup>2</sup> ed un rischio elevato per valori di SMI  $\leq 5.75$  kg/m<sup>2</sup> (*Tabella 1*).

Più recentemente, Clark et al. [12] hanno sostenuto che la definizione di sarcopenia, esclusivamente in termini di ridotta massa muscolare, poteva risultare di limitato valore clinico, dal momento che la perdita di massa muscolare non sempre riflette accuratamente la perdita di forza e funzione muscolare associata all'età. Dalle osservazioni epidemiologiche, è stato documentato come la forza muscolare non dipenda unicamente dalla massa muscolare e la relazione tra forza e massa muscolare non sia di tipo lineare. Gli autori hanno, pertanto, suggerito di distinguere la perdita di forza muscolare dalla perdita di massa muscolare. Si è quindi proposto il termine "*Sarcopenia*" per descrivere il declino della massa muscolare correlata all'età e "*Dynapenia*" per indicare la perdita età-correlata della forza e della potenza muscolare [12].

Da quando il termine sarcopenia fu coniato, la definizione di sarcopenia si è, quindi, notevolmente modificata. Oggi, sulla base di quanto discusso, la sarcopenia viene riconosciuta come una sindrome multifattoriale, caratterizzata dalla progressiva e generalizzata perdita di massa muscolare e di forza muscolare scheletrica, che si accompagna a riduzione della qualità di vita ed a un aumento del rischio di disabilità e morte [13].

**Tabella 1.** *Cut-point di SMI (kg/m<sup>2</sup>) per la definizione di Sarcopenia.*

*(Janssen et al. 2004)*

	Muscolo normale	Sarcopenia moderata	Sarcopenia severa
Uomini	$SMI > 10,75$	$10,75 \geq SMI > 8,50$	$SMI \leq 8,50$
Donne	$SMI > 6,75$	$6,75 \geq SMI > 5,75$	$SMI \leq 5,75$

Questa ultima definizione fu proposta nel 2010 dall'*European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)* [13], che ha elaborato dei criteri diagnostici standardizzati, da applicare sia nella pratica clinica che nella ricerca, per facilitare la diagnosi di sarcopenia:

I criteri diagnostici stabiliti sono:

1. Ridotta massa muscolare
2. Ridotta forza muscolare
3. Ridotta performance fisica

Secondo l'EWGSOP un paziente anziano viene identificato come sarcopenico in presenza del criterio 1 associato almeno a uno tra il criterio 2 e il criterio 3 [13]. Tale gruppo di ricerca ha utilizzato per la definizione di ridotta massa muscolare (moderata e severa) i valori cut-off sesso-specifici di SMI proposti da Janssen et al. [11]. I tre parametri che definiscono la sarcopenia secondo lo EWGSOP possono essere valutati con diverse tecniche di misurazione che verranno esplorati nel prossimo capitolo.

L'importanza di includere il parametro di forza muscolare nella diagnosi della sarcopenia è stato anche recentemente sostenuto dall'evidenza di come questo rappresenti un importante indicatore clinico della qualità e della funzione muscolare, nonché un predittore di outcome avversi [14]. La *Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) Sarcopenia Project*, in seguito ad uno studio mondiale su pazienti anziani che vivono in comunità [14], ha definito specifici valori cut-off di massa muscolare: 26 kg per gli uomini e 16 kg per le donne. Gli autori hanno anche suggerito valori cut-off per l'identificazione di soggetti con moderata perdita di forza muscolare: 26-32 kg negli uomini e 16-20 kg nelle donne [14].

Successivamente, differenti criteri diagnostici basati su varie combinazioni di misure relative alla massa e forza muscolare, e funzione fisica, sono stati proposti. In particolare, la *Society of Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders* ha sviluppato criteri diagnostici di "sarcopenia con limitata mobilità" [15], che si osserva in soggetti che presentano una velocità del cammino  $<1.0 \text{ ms}^{-1}$ , o non in grado di percorrere 400m in 6 minuti (6MWT), in associazione a valori di massa muscolare appendicolare  $<2 \text{ SD}$  al di sotto della media osservata in una popolazione di soggetti di età pari a 20-30 anni, appartenenti allo stesso gruppo etnico. L'*International Working Group on Sarcopenia* (IWG) [16] ha proposto una diagnosi di sarcopenia basata sul riscontro di una velocità del cammino  $<0.1 \text{ ms}^{-1}$ , in combinazione ad una misura obiettiva di ridotta massa muscolare (ad esempio massa appendicolare in relazione al quadrato dell'altezza  $\leq 7.23 \text{ kg/m}^2$  negli uomini e  $\leq 5.67 \text{ kg/m}^2$  nelle donne), raccomandando di condurre una valutazione in tutti i pazienti anziani con

riduzione della funzione fisica, della forza o della salute generale. In particolare (soggetti anziani allettati, con ridotta capacità di alzarsi in modo indipendente dalla sedia, o con una ridotta velocità del cammino abituale).

## **1.2 Prevalenza della sarcopenia**

Ad oggi, la frequenza della sarcopenia riportata in letteratura è marcatamente diversa, a seconda della definizione utilizzata [13]. Infatti, è attualmente assente una definizione di sarcopenia universalmente accettata, sia criteri diagnostici univoci che linee guida per il trattamento [13], applicabili alla pratica clinica quotidiana ed alla ricerca.

In media, il 5-13% delle persone anziane di età superiore ai 60 anni presenta una ridotta massa muscolare scheletrica, con una prevalenza che raggiunge il 50% negli ultraottantenni [17].

Un recente studio, ha riportato una prevalenza di sarcopenia del 25% in pazienti anziani ricoverati in un reparto di geriatria [18]. Coin et al. [19] hanno stimato una prevalenza di ridotta massa muscolare in circa il 20% di persone che vivono in comunità in Italia. In Corea, utilizzando i criteri proposti da Baumgartner et al., la prevalenza di sarcopenia era dello 0,8% nelle donne e dell'1,3% negli uomini ultrasessantenni [20]. In Spagna, le stime suggeriscono una prevalenza pari al 33% nella popolazione anziana di sesso femminile e pari al 10% in quella di sesso maschile [21].

In un campione di 844 soggetti del New Mexico Elder Health Survey, sulla base della definizione proposta dal gruppo di Jansenn et al., è stata riportata una stima della prevalenza pari al 13-24% in soggetti di età inferiore a 70 anni e >50% in soggetti di età superiore ad 80 anni [7]. Allo stesso modo, mediante utilizzo dell'SMI, sono state fornite stime di prevalenza di sarcopenia di classe I e II in un campione di 4504 soggetti di età superiore a 60 anni: 59% e 10% nelle donne e 45% e 7% negli uomini [7;22].

Utilizzando, invece, la più recente definizione di sarcopenia proposta dall'EWGSOP, la prevalenza di sarcopenia nella popolazione dell'Hertfordshire Sarcopenia Study (HSS) era del 4,6% e del 7,9%, negli uomini e donne, rispettivamente [23].

In Giappone il 21,8% degli uomini e del 22,9% delle donne di età compresa tra 65 e 89 anni era identificato sarcopenico da Jamada et al. [24]. In RSA, il gruppo di lavoro del Prof. Landi ha fornito una stima della sarcopenia negli ultraottantenni, pari al 32,8% [25].



### **1.3 Fisiopatologia della sarcopenia**

La sarcopenia è una patologia multifattoriale, in cui ad oggi non è stata stabilita la causa predominante. Tuttavia, il riconoscimento dei possibili meccanismi alla base di questa sindrome è di fondamentale importanza per indirizzare la ricerca scientifica a scopo terapeutico.

In alcuni individui, una chiara e singola causa di sarcopenia può essere identificata. In altri casi, è possibile ricondurre la condizione ad una causa o più cause evidenti. Pertanto, è stata proposta una classificazione eziologica in sarcopenia primaria e secondaria [13]. La sarcopenia può essere considerata “primaria” o età-correlata, quando non sono evidenti altre cause di sarcopenia oltre l’invecchiamento (*Tabella 2*). Essa viene invece definita “secondaria” quando può essere ricondotta ad una o più cause specifiche. È da sottolineare come spesso l'eziologia della sarcopenia sia di tipo multifattoriale, risultando quindi difficile in alcuni soggetti una definizione di tale condizione come “primaria” o “secondaria”. In questi casi, infatti, la sarcopenia si presenta come una sindrome geriatrica eterogenea [13].

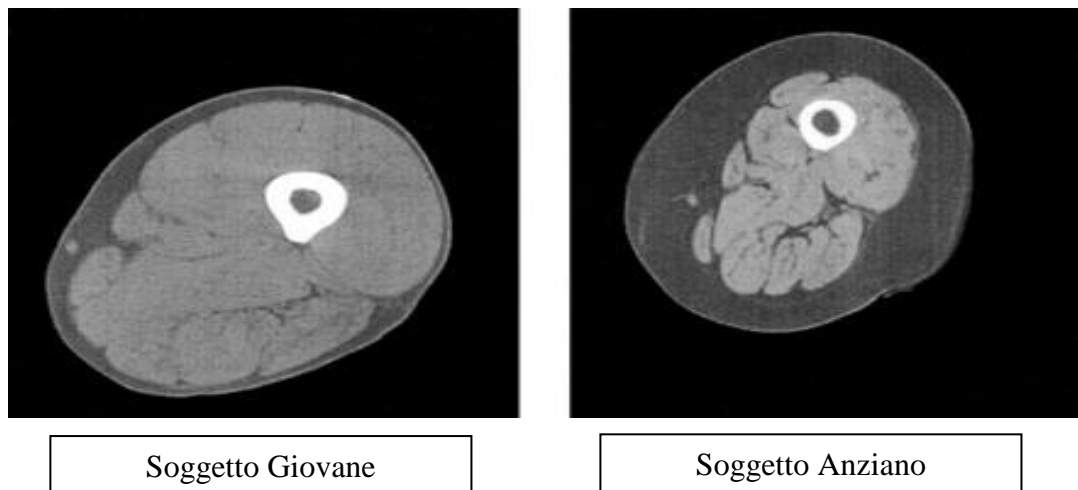
Tabella 2. Classificazione eziologica della sarcopenia.

<i>Sarcopenia primaria</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Et�-correlata: non sono evidenti altre cause di sarcopenia, oltre l'invecchiamento.</li> </ul>
<i>Sarcopenia secondaria</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Attivit�-correlata: pu� essere conseguente ad allettamento, stile di vita sedentario, decondizionamento fisico.</li> <li>- Malattia-correlata: associata ad insufficienza d'organo avanzata (cuore, polmoni, fegato, reni, cervello), malattie infiammatorie, malattie endocrine o neoplasie maligne.</li> <li>- Nutrizione-correlata: pu� essere conseguente ad un introito calorico e/o proteico inadeguato (malassorbimento, disordini gastrointestinali o utilizzo di farmaci che causano anoressia).</li> </ul>

*\*da Cruz-Jentoft A.J. et al., Age and Ageing 2010; 39: 412-423*

In generale, durante l'invecchiamento comune, ed in particolare, dalla quarta decade di vita in poi, si pu  osservare una perdita progressiva, graduale, e fisiologica della massa muscolare. Per ogni decade compresa tra i 40 e i 70 anni di et , un individuo perde all'incirca l'8% della propria massa muscolare [26]. La perdita   solitamente limitata ad alcuni distretti corporei ed   di proporzioni contenute.

Dopo i 70 anni il processo subisce un'accelerazione, ed è possibile osservare una perdita di massa muscolare che raggiunge il 15% per ogni decade, con modalità molto variabili in base alle condizioni generali dell'individuo, allo stato nutrizionale [27] (*Figura 1*).



**Figura 1.** Sarcopenia. Immagini di risonanza magnetica della coscia di un soggetto sano di 25 anni (a sinistra) ed un soggetto sano di 75 anni (a destra). Nella sezione trasversale della gamba del soggetto più anziano, è possibile notare una massa muscolare maggiormente ridotta (area grigio chiaro), ed un'area di grasso sottocutaneo ed intramuscolare più pronunciata (area grigio scuro). Tratto da: Roubenoff R, et al. J Gerontol Med Sci 2003.

Per quanto concerne il processo di invecchiamento neuromuscolare, alcuni studi indicano come questo coinvolga maggiormente le fibre di tipo II (veloci) rispetto a quelle di tipo I (lente). Studi biotipici del muscolo gastrocnemio di giovani (età media 24 anni) e di uomini e donne più anziani (età media 64 anni) hanno documentato una riduzione fino al 31% delle fibre di tipo IIa e IIb nei soggetti anziani rispetto ai più giovani [28]. Un maggiore coinvolgimento delle fibre di tipo II nel processo di invecchiamento può essere parzialmente spiegata dalla riduzione

delle attività particolarmente intense che, generalmente, reclutano queste tipo di fibre. Le fibre di tipo I sono invece utilizzate per la maggior parte delle ADL.

Alcuni fattori principali si ritengono alla base della sarcopenia geriatrica: immobilità, atrofia di motoneuroni, disregolazione ormonale multipla, infiammazione cronica, anoressia geriatrica, infiltrazione adiposa del muscolo età-correlata, comorbidità acute e croniche [26] (*Figura 2*).

L'inattività, in corso di ospedalizzazione, è in grado di indurre una marcata riduzione della massa muscolare anche in individui giovani e sani (con una perdita di circa 500 g di massa muscolare con un'inattività protratta per 28 giorni). In anziani sani 10 giorni di inattività si associano ad una perdita di muscolo di circa 1kg. In caso di pazienti anziani ospedalizzati, è possibile osservare una perdita di 1 kg di massa muscolare in soli 3 giorni di inattività [29].

La perdita età-correlata dei motoneuroni, processo progressivo e irreversibile che accompagna l'invecchiamento, può essere uno dei fattori implicati nella patogenesi della sarcopenia. Questo fenomeno può contribuire a determinare una perdita di tessuto muscolare e compromettere la funzione muscolare per inefficiente controllo della contrazione e della forza muscolare complessiva [30].

Allo stesso modo, la disregolazione ormonale multipla, in cui si osserva una riduzione a carico della componente ormonale anabolica (testosterone, DHEA, ormone della crescita, IGF-1), con parallelo aumento della componente ormonale catabolica (cortisolo, ormoni tiroidei) è un fenomeno documentato in corso di invecchiamento [31]. Tale assetto ormonale è in parte assimilabile a quello che si ritrova nello stress cronico: livelli di glucocorticoidi e catecolamine aumentati; ormoni anabolici ridotti. La riduzione dei livelli di ormoni anabolici, ed in

particolare di testosterone, sembrano essere implicati nel declino della massa muscolare e della forza nel soggetto anziano [31].

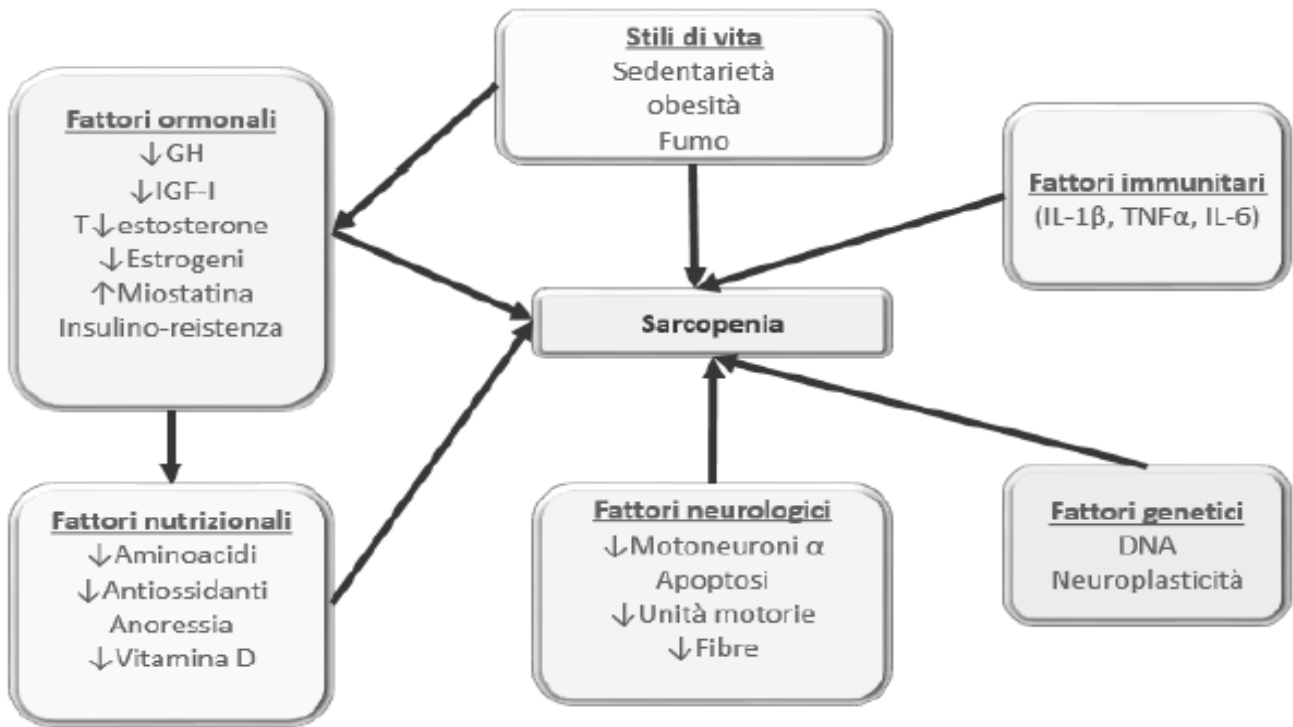
Tra gli altri fattori implicati nella patogenesi di sarcopenia viene annoverata l'infiammazione cronica di basso grado, caratterizzata da un aumento sierico di molecole infiammatorie (TNF-alpha, IL-1, IL-6, PCR). Questo assetto infiammatorio cronico che accompagna l'invecchiamento è stato definito con il termine di "inflamm-aging"[32] nel 2000 da Franceschi, che lo descrive come una conseguenza dell'immunosenescenza. L'inflammaging è il risultato dell'esposizione, durante l'arco della vita, al carico antigenico causato sia dalle infezioni batteriche o virali (cliniche e subcliniche), sia dall'esposizione ad antigeni non infettivi. Sebbene l'infiammazione rappresenti un meccanismo clinicamente importante della risposta omeostatica del nostro organismo, la presenza costante di più alti livelli di citochine infiammatorie sembra favorire lo sviluppo della sarcopenia inducendo proteolisi muscolare (attraverso la via ubiquitina-proteasoma), anoressia e diminuita funzione digestiva [33].

La resistenza all'insulina, che si verifica in corso di invecchiamento e l'obesità, svolgono altresì un ruolo importante nel ridurre il glucosio e le proteine disponibili per l'anabolismo muscolare [34]. L'obesità e le malattie croniche determinano un ulteriore aumento delle citochine pro infiammatorie (ad esempio, interleuchina-6, interleuchina-1 e fattore di necrosi tumorale), che conducono al catabolismo delle proteine muscolari attraverso l'attivazione del fattore di trascrizione pro-infiammatorio NFkB [35]. Nell'obesità sarcopenica il muscolo va incontro a un rimodellamento con perdita di qualità, in cui è possibile osservare una infiltrazione di grasso. Questo ne diminuirebbe ulteriormente la performance [36].

Non da ultimo, bisogna ricordare come l'anoressia geriatrica, condizione in cui è presente un diminuito appetito e introito di cibo, rappresenti uno dei fattori maggiormente implicanti nella eziopatogenesi della sarcopenia. Negli anziani con patologie croniche, un aumento degli introiti calorico-proteici sarebbero richiesti per fronteggiare l'aumento del catabolismo [37]. In particolare, vi è una crescente evidenza che suggerisce come l'apporto non ottimale di proteine (malnutrizione proteica) sia il fattore scatenante ed aggravante la perdita della massa muscolare e della funzione fisica [38-39]. Di conseguenza, è attualmente raccomandata una assunzione giornaliera di proteine di almeno 1,0 a 1,2 g per chilogrammo di peso corporeo per aiutare gli anziani (>65 anni) a mantenere e recuperare la massa e la funzione muscolare [40].

Infine, da un punto di vista eziologico, la sarcopenia va differenziata dalla cachessia. La cachessia è il risultato di una grave malattia cronica (es. cancro, cardiomiopatia congestizia, insufficienza renale terminale) che genera uno stato di malnutrizione ed infiammazione importante, con aumento del catabolismo a carico della massa magra (ed eventualmente della massa grassa) [41]. La sarcopenia invece non necessariamente è secondaria ad una malattia, e può non accompagnarsi ad una perdita di peso. Più in generale, la cachessia si sviluppa rapidamente ed è anche riscontrabile in pazienti giovani. La sarcopenia, invece, è un processo di lunga durata (anni), che si manifesta quasi esclusivamente nel soggetto anziano, per la predisposizione individuale precedentemente descritta [41].

**Figura 2.** I meccanismi della sarcopenia



\*Roolland Y, *J Nutr Health Aging*. 2008

## 1.4 Stadiazione clinica

La stadiazione clinica della sarcopenia riflette la severità della condizione. Attualmente viene suggerita una stadiazione concettuale in "presarcopenia", "sarcopenia" e "sarcopenia severa" da parte della EWGSOP [13].

- Lo stadio di "presarcopenia" è caratterizzato dal riscontro di ridotta massa muscolare in assenza di modifiche a carico della forza muscolare o della performance fisica. Per identificare questa condizione sono sufficienti accurate tecniche di misurazione della massa muscolare e cut-off di riferimento precedentemente descritti.
- Lo stadio di "sarcopenia" è caratterizzato dal riscontro sia di ridotta massa muscolare che di scarsa forza muscolare o scarsa performance fisica.
- Lo stadio di "sarcopenia severa" è caratterizzato dal riscontro di una riduzione a carico di tutte e tre le componenti della definizione: ridotta massa muscolare, ridotta forza muscolare e ridotta performance fisica



## **1.5 Sarcopenia: un target di intervento in RSA**

Alla luce del progressivo invecchiamento demografico ed alla parallela transizione epidemiologica nella patologia emergente, con un aumento delle patologie cronico degenerative, la sarcopenia e la compromissione dello stato funzionale avranno un impatto prognostico fortemente negativo soprattutto in setting assistenziali di lungo termine, caratterizzati non solo dalla multimorbilità, ma anche da un elevato tasso di malnutrizione e da un livello di dipendenza superiore [42].

Negli ultimi anni, infatti, si è osservato un incremento della popolazione anziana che richiede un impegno socio-sanitario notevole, caratterizzata da problemi di salute con tendenza maggiore alla cronicità e problemi assistenziali, come condizioni di disabilità multiple e di non autosufficienza [43]. Questo fenomeno ha giustificato la predisposizione della Residenza Sanitaria Assistenziale (RSA). Quando l'assistenza domiciliare non è sufficiente a soddisfare le necessità dell'utenza, la RSA rappresenta l'unica struttura situata in posizione intermedia fra le cure per acuti, l'assistenza per disabilità gravi e gravissime e l'assistenza di fine vita. La RSA realizza, quindi, un livello intermedio di assistenza sanitaria (medica, infermieristica e riabilitativa) integrato da un livello alto di assistenza tutelare ed alberghiera [44].

Le RSA si sono sviluppate in Italia soprattutto nel corso degli ultimi quindici anni a seguito dell'aumento della domanda, fino a raggiungere un numero di posti letto recentemente stimati in 270.000-300.000, pari a circa il 2-3% della popolazione anziana [45].

Tali strutture vedono una modalità di classificazione su base regionale, con limiti spesso poco definiti rispetto a Case di Riposo, Case Protette, Residenze Protette, Istituti di Riabilitazione Geriatrica, Lungodegenze Riabilitative, etc.

All'interno delle RSA si ritrova sempre più spesso una popolazione composta da soggetti con disabilità fisica e psichica [46]. Questo ha giustificato nel corso degli anni '80 un incremento rilevante di ingressi in RSA, un aumento dei posti letto ed una costante richiesta di nuove istituzionalizzazioni. Le RSA, pertanto, hanno subito una transizione da residenze a componente sociale (rivolta ad autosufficienti) a luoghi di cura per anziani disabili ("non autosufficienti") [47]. Le stime riportano come in RSA sia presente un numero considerevole di persone non disabili per eventi improvvisi, come ad esempio malattie o traumi, ma per un insieme di cedimenti, i quali singolarmente non sarebbero stati sufficienti a ridurre l'autonomia e l'indipendenza.

Altro aspetto importante è la riduzione dell'appoggio assistenziale delle famiglie, composte da un sempre minore numero di figli che lavorano più a lungo.

Ad oggi, sulla base delle normative principali (legge 67/88, il DM 321/89 ed il DPCM 22/12/89) la RSA viene definita come struttura per anziani e soggetti non autosufficienti, non assistibili a domicilio e richiedenti trattamenti continui, finalizzata a fornire accogliimento, prestazioni sanitarie, assistenziali e di recupero funzionale e sociale. In particolare, l'assistenza in RSA viene fornita a seguito di valutazione multidimensionale geriatrica, nella quale devono emergere alcuni fattori determinanti della scelta [48], fra cui:

- grado di non autosufficienza (valutazione della capacità residua);

- consistenza del supporto formale (assistenza domiciliare integrata);
- consistenza del supporto informale (famiglia e volontariato).

Secondo quanto previsto dalle Prospettive assistenziali n.95 luglio-settembre 1991 “*Linee Guida per le residenze sanitarie assistenziali per anziani*” [49] i contenuti operativi dell’assistenza fornita nella RSA devono essere basati su alcuni punti fondamentali tra cui l’attuazione di modelli operativi volti alla stimolazione dell’autonomia, anche residuale, connessi alle terapie farmacologiche e di rieducazione funzionale (mobilitazione, riabilitazione) che prevedano:

- riabilitazione globale: a livello neuro-motorio, delle attività, etc., ovvero una riabilitazione finalizzata a favorire un recupero che consenta il ritorno al domicilio;
- riabilitazione di mantenimento: allo scopo di evitare il peggioramento;
- riattivazione psico-sociale: così da favorire la socializzazione ed evitare situazioni di isolamento ed emarginazione;
- prevenzione della sindrome da immobilizzazione (piaghe da decubito, infezioni, peggioramento deficit motori e compromissione cognitiva...) per i pazienti non autosufficienti e stabilmente allettati. In generale lo scopo principale è il recupero di ogni risorsa psico-fisica dell’anziano attraverso le “normali” attività quotidiane ed evitando che le ore diurne siano trascorse a letto.
- rispetto dei ritmi della normale quotidianità, attività fondamentali come lavarsi, nutrirsi, alzarsi al mattino, il riposo pomeridiano e notturno. Gli orari e l’utilizzo del tempo sono importanti nelle strutture residenziali e

devono rispettare i ritmi dell'anziano, pertanto è appropriato offrire la possibilità di scelta all'utente per determinati atti (su due fasce orarie) come ad esempio l'alzata mattutina, la colazione ed il pranzo.

- assicurare il massimo utilizzo degli spazi comuni sia interni che esterni della struttura, di risorse per favorire la socializzazione, valorizzando anche risorse esterne come il quartiere in cui risiede la RSA. In questo caso lo scopo è di non privare l'anziano della vita sociale a cui era abituato prima del suo ingresso in RSA e non isolarlo dalla propria famiglia e/o amici, poiché ciò rappresenta una risorsa utile anche per il personale stesso della residenza, costituendo un valido sostegno operativo.

- garantire ai pazienti terminali una appropriata assistenza psicologica, il sostegno morale e l'assistenza spirituale per un adeguato accompagnamento alla fine della vita, compresa l'elaborazione del "lutto" da parte del nucleo familiare.

Dall'analisi dei punti chiave delle normative principali che definiscono le RSA si comprende chiaramente come una ridefinizione delle misure e delle risorse destinate alle fasce di popolazione anziana, e percorsi assistenziali volti allo screening e trattamento della sarcopenia, soprattutto nelle popolazioni caratterizzate da un elevato rischio di malattia e di perdita di autosufficienza trovino una collocazione chiara all'interno di questo setting assistenziale.

Oggi è, infatti, necessario che lo stato di salute dell'anziano non venga identificato unicamente con la ridotta presenza di malattia, bensì con il

mantenimento del benessere psicofisico e relazionale, soprattutto nel caso in cui siano presenti più patologie (poli patologia) [50].

# 1. DIAGNOSI DELLA SARCOPENIA E VALUTAZIONE DEL PAZIENTE

## 2.1 La diagnosi di sarcopenia: misure di assessment

Le variabili comunemente utilizzate per la diagnosi di sarcopenia sono rappresentate dalla massa muscolare, forza muscolare e prestazioni fisiche (performance) [13]. Per la misurazione di tali variabili sono ad oggi disponibili differenti metodiche e scale di valutazione. Il costo, la disponibilità e la facilità di esecuzione, possono influenzarne l'utilizzo nella la ricerca o nella pratica clinica quotidiana (*Tabella 4*).

Tabella 4. Metodiche di valutazione utilizzate nella diagnosi di sarcopenia

Variabile	Metodica di valutazione nella ricerca	Metodica di valutazione nella pratica clinica
<b>Massa muscolare</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomografia Computerizzata(CT)</li> <li>• Risonanza Magnetica(MRI)</li> <li>• Ecografia muscolare</li> <li>• Assorbimetria a raggi X a doppia energia(DXA)</li> <li>• Bioimpedenziometria (BIA)</li> <li>• Tecniche di diluizione</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BIA</li> <li>• DXA</li> <li>• Antropometria</li> </ul>
<b>Forza Muscolare</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Forza di presa (Handgrip Strength)</li> <li>• Flessione/Estensione del ginocchio</li> <li>• Picco del flusso espiratorio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Handgrip Strength</li> </ul>
<b>Performance fisica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Short Physical Performance Battery (SPPB)</li> <li>• Velocità di cammino(Gait Speed)</li> <li>• Get Up And Go Test (TUG)</li> <li>• Star Climb Power Test</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SPPB</li> <li>• Gait Speed</li> <li>• Get-up-and goTest</li> </ul>

### **2.1.1 Tecniche di misurazione della massa muscolare**

#### *Tecniche di body imaging*

Le tecniche di body imaging sono considerate tra gli approcci più accurati per la quantificazione in vivo della composizione corporea. In particolare, la risonanza magnetica (MRI) e la tomografia computerizzata (CT) consentono la quantificazione del tessuto adiposo, del muscolo scheletrico e di altri tessuti e organi interni, rappresentando il gold standard per stimare la massa muscolare in ambito di ricerca scientifica [13]. La loro applicazione primaria è stata correlata alla quantificazione e la distribuzione del tessuto adiposo a livello viscerale, sottocutaneo e, più recentemente, intermuscolare [51], per una maggiore comprensione del rischio cardiovascolare e per la valutazione volumetrica del tessuto adiposo epicardico [52-53]. Le limitazioni di utilizzo includono i costi elevati dovuti all'acquisizione delle scansioni e l'elaborazione dei dati. Inoltre, l'accesso a tale metodica è limitato per gli individui claustrofobici e coloro gravemente obesi ( $BMI > 40 \text{kg/m}^2$ ). Quest'ultima è una limitazione significativa quando si presenta la necessità di valutare pazienti candidati a chirurgia bariatrica [13].

L'ecografia muscolare è una tecnica di imaging standardizzata e accurata che è entrata a far parte della pratica clinica per la diagnosi e il follow-up dei disturbi neuromuscolari [54]. I suoi principali vantaggi includono la semplicità, i costi bassi, la rapidità dell'esecuzione e la possibilità di effettuare la misurazione al letto del paziente. L'ecografia muscolare ha, pertanto, il potenziale per affermarsi come metodo di riferimento per la valutazione della massa muscolare. Tuttavia, il ruolo degli ultrasuoni a livello del muscolo scheletrico per lo screening e la

diagnosi di sarcopenia nei soggetti anziani rimane ad oggi speculativo. Nessuna delle definizioni correnti della sarcopenia lo comprende negli algoritmi diagnostici. Nonostante ciò, alcuni esperti riconoscono la potenziale utilità dell'ecografia muscolare anche in questo ambito [55], fondandosi principalmente su studi pionieristici che hanno valutato la massa muscolare e l'architettura del muscolo in soggetti sani [56]. L'attuale corpo di conoscenze da studi effettuati su volontari sani deve essere trasferito alla "vita reale" di pazienti geriatrici fragili con ridotta funzionalità ed un elevato grado di multimorbilità. L'ecografia muscolare, deve anche essere standardizzata prima che l'uso di questa tecnica diagnostica possa essere raccomandato al di fuori del campo della ricerca clinica.

#### *DEXA (Dual Energy X-Ray Absorptiometry)*

La DEXA (dual energy X-ray absorptiometry) è una metodica che distingue il tessuto adiposo, il tessuto minerale osseo e la massa magra. È una metodica ampiamente utilizzata sia nella ricerca che nella pratica clinica ed espone il paziente ad un minor quantitativo di radiazioni, rispetto alla MRI. Nata come metodica per la misurazione del tessuto osseo minerale (BMC) e della densità ossea (BMD), nella diagnosi di osteoporosi, oggi rappresenta una metodica gold standard per la valutazione della massa muscolare, in grado di fornire una quantificazione accurata [57]. Il principio è sostanzialmente semplice: nei pazienti sottoposti ad emissione fotonica con fotoni a due diversi livelli di energia, viene misurato l'assorbimento differenziale di energia. I fotoni possono provenire da diverse fonti: nel passato era usato il Dual Photon Absorptiometry



a gadolinio (DPA), oggi viene utilizzata una fonte di radiazioni X (Dual Energy X-ray Absorptiometry – DEXA) [57].

Con questa metodica si calcola il contenuto di calcio nello scheletro e la percentuale di grasso corporeo a livello dei tessuti molli. Per differenza si calcola la massa corporea alipidica, esclusa la componente ossea.

La DEXA, sostanzialmente, fornisce un modello a tre compartimenti della composizione corporea.

Nonostante l'elevata validità della metodica, nella ricerca e nella pratica clinica, l'accesso a tale metodica è limitato per individui gravemente obesi; inoltre l'attrezzatura non è portatile, il che ne limita l'uso in studi epidemiologici su larga scala o nella pratica clinica quotidiana [13].

#### *Analisi bioimpedenziometrica (BIA)*

La Bioimpedenziometria (BIA, Bioelectrical Impedance Analysis) è una metodica molto diffusa per la valutazione della composizione corporea. La BIA viene considerata di semplice esecuzione, relativamente poco costosa e non invasiva [58]. Tali caratteristiche hanno fatto sì che l'esame bioimpedenziometrico abbia avuto una rapida diffusione sia nel campo clinico, che nella ricerca. La BIA, misura l'impedenza bioelettrica (Z) del corpo, una misura elettrica che capace di dare informazioni sul comportamento elettrico dei tessuti; essa può essere definita come *“l'opposizione che un conduttore biologico offre al passaggio di corrente elettrica alternata”*. Sulla base di tale metodica, il corpo umano viene studiato suddividendolo in due compartimenti (metodo bicompartimentale): massa alipidica (FFM= Fat Free Mass) e massa grassa

(FM= Fat Mass) [58]. I due compartimenti sono sostanzialmente diversi: la FFM, in condizioni fisiologiche normali, è costituita nell'adulto dal 73% di acqua, mentre la FM viene considerata completamente anidra anche se in realtà può presentare anche un 5% di acqua. Da un punto di vista elettrico i due compartimenti si comportano in modo nettamente diverso: la FFM, ricca in acqua ed elettroliti, è un buon conduttore elettrico, mentre la FM, sostanzialmente anidra, non è capace di condurre elettricità. Per tale motivo la BIA viene considerata capace di stimare l'acqua corporea totale (TBW, Total Body Weight) dell'organismo. La TBW è data dalla somma dell'acqua intracellulare (ICW, IntraCellular Water) e dell'acqua extracellulare (ECW, ExtraCellular Water): in condizioni fisiologiche normali tali variabili, rappresentano, rispettivamente, circa il 60% e 40% dell'acqua corporea totale nell'adulto [13].

Gli strumenti impiegati per misurare la bioimpedenza o impedenza elettrica sono chiamati bioimpedenziometri, strumenti in grado di fornire una stima dell'impedenza oppure delle sue componenti resistenza e reattanza (Ohm), e caratterizzati da un buon coefficiente di riproducibilità (inferiore all'1%).

La BIA si configura quindi come una metodica indiretta, e prevede l'utilizzo di equazioni specifiche per trasformare il dato elettrico in dato di massa corporea. Esistono differenti formule per la predizione della composizione corporea nell'individuo. Attualmente non esiste un'equazione universalmente riconosciuta, ma equazioni specifiche per etnia, sesso, età e patologia [59]. Il parametro elettrico che viene utilizzato è l'impedenza o la resistenza elettrica misurata a 50 kHz corretta per l'altezza. Tale parametro viene definito come

Indice Bioimpedenziometrico (BI bioimpedance Index,  $\text{Altezza}^2/\text{resistenza} - 50 \text{ kHz} - \text{cm}^2/\text{ohm}$ ).

L'analisi bioimpedenziometria consente di ottenere anche informazioni sulla qualità della massa magra. In particolare dall'analisi bioimpedenziometria è possibile definire la ripartizione dell'acqua corporea tra spazi intra ed extracellulari. È noto come un aumento dell'acqua extracellulare sia sintomo di malnutrizione in eccesso (obesità grave) o per difetto (ad es. anoressia, cachessia).

Il parametro BIA utilizzato per tale tipo di analisi è l'angolo di fase, definito dal rapporto tra Reattanza ( $X_c$ ) e Resistenza ( $R_{es}$ ), entrambe misurate a 50 kHz, ed espresso in gradi [13]. Tale indice rappresenta lo sfasamento (ritardo) che la corrente elettrica alternata incontra attraversando un conduttore. Generalmente, maggiore corrente viene trattenuta, maggiore è lo sfasamento o ritardo della corrente elettrica nell'attraversare il conduttore. Tale modello riproduce la struttura del corpo umano, in cui le membrane cellulari fungono da condensatori e l'angolo di fase (lo sfasamento) diventa proporzionale allo stato di salute del soggetto esaminato. Se l'idratazione della massa magra è ottimale, l'angolo di fase sarà elevato; viceversa se si verifica un'espansione dell'extracellulare l'angolo di fase sarà basso, come si verifica in caso della malnutrizione.

La bioimpedenziometria è in assoluto la metodica maggiormente utilizzata, sia nella pratica clinica, che nella ricerca, essendo una valutazione poco costosa, semplice da utilizzare, facilmente riproducibile e adatta sia per pazienti ambulatoriali che allettati [13].

### *Tecniche di diluizione*

L'acqua è un componente importante dell'organismo. Le modifiche dell'acqua corporea totale (TBW) influenzano la composizione corporea, specialmente quando le stime della composizione corporea vengono acquisite sulla base della TBW. Per determinare la TBW mediante diluizione [60] può essere utilizzata acqua deuterizzata (2H), trizio (3H) o ossigeno 18 (<sup>18</sup>O). Queste tecniche di diluizione dell'isotopo consentono la valutazione della massa grassa e della FFM in cui si ipotizza che l'idratazione di FFM sia stabile (TBW/FFM=0,73). Il bromuro di sodio del tracciante (NaBr) può essere utilizzato per la misurazione dello spazio extracellulare (ECW). La somministrazione di questi traccianti e la raccolta di campioni sono di facile esecuzione, ma questi metodi sono di difficile utilizzo e riproducibilità in studi su larga scala o nella popolazione pediatrica.

Con questo metodo, la massa grassa viene calcolata nel metodo TBW come peso corporeo privo di FFM. L'idratazione della FFM sebbene considerata costante a 0.73, può essere influenzata da diversi fattori di salute limitando così il suo utilizzo per la quantificazione del liquido in eccesso [61]. Il Total/partial body potassium indicatore di fat free soft tissue è un'altra metodica utilizzata per la valutazione della massa muscolare. Dal momento che il muscolo scheletrico contiene >50% del potassio corporeo totale (TBK=total body potassium), il TBK permette la stima della quantità di muscolo scheletrico. Recentemente il potassio corporeo parziale, a livello degli arti superiori (PBK, partial body potassium) è stato proposto come alternativa più semplice. Tuttavia, né la prima, né la seconda metodica sono utilizzate comunemente in ricerca e durante la pratica clinica [62].

### *Misure antropometriche*

L'antropometria rappresenta una metodica molto economica per la valutazione della composizione corporea. Il calcolo delle circonferenze degli arti superiori e le pliche cutanee sono generalmente utilizzate nella pratica ambulatoriale. Nell'anziano, la circonferenza del polpaccio, in particolare, è stata identificata come misura di ridotta massa muscolare quando inferiore ad un valore cut-off di 31cm [63]. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (1995) considera questa variabile come la più valida misura antropometrica della massa muscolare nell'anziano. La circonferenza del polpaccio viene misurata usando un metro a nastro antropometrico con il paziente in posizione eretta. Per ottenere la massima circonferenza senza che i tessuti sottocutanei siano compressi, il metro deve essere avvolto attorno al polpaccio della gamba non dominante nella parte più larga.

Bisogna sottolineare, tuttavia, che i cambiamenti età-correlati nel deposito di grasso corporeo (anche distrettuale) e la perdita di elasticità della pelle possono limitare l'accuratezza del dato antropometrico in soggetti anziani, e gli studi che avvalorano l'utilità nelle persone anziane e obese sono relativamente pochi [30]. Nonostante le misure antropometriche siano di facile applicazione e basso costo, numerosi limiti nella metodica suggeriscono l'utilizzo nella pratica clinica rispetto alla ricerca.

## 2.1.2 Tecniche di misurazione della forza muscolare

### *Handgrip strength*

Le metodiche di valutazione della forza muscolare validate sono inferiori in numero rispetto a quelle identificate per la misurazione della composizione corporea. Anche se gli arti inferiori sono maggiormente rilevanti rispetto agli arti superiori per la funzione fisica e la marcia, la forza di presa isometrica della mano misurata in condizioni standard (*handgrip strength*) è ad oggi considerata una valida metodica in ambito clinico e di ricerca. Il parametro di forza muscolare degli arti superiori, infatti, si correla strettamente a numerose misure di performance fisica e sarcopenia [13]. La misurazione della forza mediante dinamometro isometrico è molto economica, e di facile utilizzo (non operatore-dipendente). In modo interessante, tale variabile è stata strettamente correlata in numerosi studi clinici con la forza muscolare degli arti inferiori, dei muscoli della coscia e della sezione trasversa del terzo superiore della gamba, con la potenza muscolare dell'estremità inferiore e con l'area muscolare della sezione del polpaccio [13]. Una scarsa forza di prensione è stata inoltre identificata come predittore di limitata mobilità e mortalità [64].

In numerosi studi si osserva inoltre una relazione lineare tra la forza di prensione e attività della vita quotidiana (ADL) [65].

### *Flessione/estensione del ginocchio*

La forza di flessione/estensione del ginocchio è misurabile in diversi setting: contrazione isotonica (concentrica ed isocinetica) ed isometrica. Inoltre, può essere stimata la potenza muscolare sulla base della quantità di lavoro prodotto per unità di tempo. Nei soggetti anziani, la forza muscolare permane più a lungo rispetto alla potenza muscolare; entrambe le capacità sono importanti, tuttavia la potenza muscolare è un miglior predittore di alcune attività funzionali imprescindibili, fra le quali le ADL [66-67]. La forza degli estensori del ginocchio può essere misurata con specifiche macchine disponibili in commercio. La forza isometrica per misurare la massima contrazione volontaria può essere facilmente misurata con semplici attrezzature. Di solito si misura la forza applicata alla caviglia, con il soggetto seduto su una sedia con schienale regolabile, la gamba non supportata e il ginocchio flesso a 90°. Tra le tecniche isocinetiche esistono dinamometri che consentono misurazioni forza sia isometriche che isocinetiche come coppia concentrica a varie velocità angolari. Queste tecniche, mediante le quali è possibile condurre una valutazione anche in soggetti anziani fragili, sono adatte per gli studi di ricerca, ma il loro uso nella pratica clinica è limitato dalla necessità di disporre particolari attrezzature [13].

### **2.1.3 Tecniche di misurazione della performance fisica**

#### *Short Physical Performance Battery (SPPB)*

La scala SPPB è una breve batteria di test nata per valutare la funzionalità degli arti inferiori [68]. Questa batteria si compone per 3 sezioni diverse. La prima consiste nella valutazione dell'equilibrio in 3 prove (Figura 3):

- a) mantenimento della posizione a piedi uniti per 10”;
- b) posizione di semi-tandem per 10” (alluce di lato al calcagno);
- c) posizione tandem sempre per 10” (alluce dietro al tallone).

Il punteggio di questa sezione varia da un minimo di 0 se il paziente non riesce a mantenere la posizione a piedi uniti per almeno 10” ad un massimo di 4 punti se riesce a compiere tutte e tre le prove.

La seconda delle prove è diretta a valutare la performance fisica attraverso la gait speed (velocità dell'andatura) su 4 metri lineari. A seconda del tempo impiegato dal soggetto il punteggio della sezione varia: il punteggio è 0 se il soggetto è incapace, 1 punto se la performance ha una durata maggiore di 8,7 secondi, 4 se riesce ad assolvere il compito in meno di 4,8 secondi.

La gait speed oltre ad essere utilizzata come parte della SPPB, può anche essere valutata singolarmente nella pratica clinica e nella ricerca.

La terza sezione della batteria indaga la capacità di eseguire, per 5 volte consecutive, il chair stand da una sedia senza ricorrere all'utilizzo degli arti superiori che devono essere incrociati davanti al petto.

Anche in questo caso il punteggio varia da 0 se il soggetto è incapace oppure 1 se la performance ha una durata maggiore di 60 secondi, ad un massimo di 4 se



tale performance è svolta a meno di 11,2 secondi. Il punteggio totale della scala ha quindi un range da 0 a 12 [68].

#### *Timed get-up-and-go test (TGUG)*

Il Time Up and Go test (TUG) è un test che misura il livello di mobilità di un soggetto e richiede per l'esecuzione abilità di bilanciamento statico e dinamico [69]. In particolare, viene misurato il tempo che una persona impiega per alzarsi da una sedia, camminare per 2,43 metri, girarsi, tornare alla sedia e sedersi di nuovo. Durante il test, la persona dovrebbe indossare delle scarpe comode (quelle usate regolarmente) e usare ogni ausilio per la mobilità normalmente adoperato.

È stato suggerito che un tempo di esecuzione di dieci secondi o inferiore è indicatore di una normale mobilità; tempi di esecuzione compresi tra 11 e 20 secondi sono nei normali limiti per anziani con fragilità e pazienti disabili; tempi superiori ai 20 secondi sono indicativi di compromissione importante della funzione fisica, necessità di assistenza e di ulteriori esami e interventi. In alternativa, un valore di riferimento raccomandato come limite tra una normale e compromessa capacità motoria è di 12 secondi. Il TUG è usato di frequente nella popolazione anziana, perché di facile esecuzione e può generalmente essere completato dagli anziani [69].

### Prova di equilibrio

Piedi paralleli

< 10 s \_\_\_ 0 punti (passare al test di velocità di marcia)

10 s \_\_\_ 1 punto

Semi-tandem

< 10 s \_\_\_ 0 punti (passare al test di velocità di marcia)

10 s \_\_\_ 1 punto

Tandem

< 10 s \_\_\_ 2 punti

3 - 9,99 \_\_\_ 1 punto

< 3 s \_\_\_ 0 punti



### Velocità di Marcia 4 metri

< 4,82 s \_\_\_\_\_ 4 punti

4,82 - 6,20 s \_\_\_\_\_ 3 punti

6,21 - 8,70 s \_\_\_\_\_ 2 punti

> 8,70 s \_\_\_\_\_ 1 punto

Incapace \_\_\_\_\_ 0 punti

### Prova della sedia

≤ 11,19 s \_\_\_\_\_ 4 punti

11,20 - 13,69 s \_\_\_\_\_ 3 punti

13,70 - 16,69 s \_\_\_\_\_ 2 punti

<16,70 \_\_\_\_\_ 1 punto

≥ 60 s o incapace \_\_\_\_\_ 0 punti



**Punteggio totale SPPB \_\_\_\_\_ / 12**

**Figura 3.** Short physical performance Battery

### *Stair Climb Power Test*

È una misura rilevante nella pratica clinica al fine di quantificare la potenza degli arti inferiori [70]. Il valore di tale misurazione correla con le tecniche più complesse per la misurazione della forza, quali leg press 40-70% di una ripetizione massimale (1-RM) fino alla stessa 1-RM. Il metodo delle ripetute massimali, ideato da Brzycki nel 1993 [71], prevede il carico di una ripetizione massimale calcolato mediante la formula da lui elaborata, che moltiplica il numero di ripetizioni, effettuate con uno strumento di tipo isotnico, per il tonnellaggio spostato. Anche questo metodo ha una certa rilevanza in ambito di ricerca, poiché permette di valutare i cambiamenti nella forza isotnica funzionale a specifici esercizi [72].

## **2. APPROCCI TERAPEUTICI ALLA SARCOPEIA DELL'ANZIANO**

### **3.1 Il management nutrizionale della sarcopenia**

L'approccio più documentato per contrastare la perdita di massa muscolare si basa sulla combinazione di un adeguato apporto proteico e di specifici nutrienti, eventualmente associato all'uso di supplementi nutrizionali, ed un programma strutturato di esercizio fisico.

#### **3.1.1 Fabbisogno proteico**

Le recenti raccomandazioni suggeriscono nell'anziano, con un livello di evidenza sempre crescente, la necessità di soddisfare un fabbisogno di proteine alimentari specifico per età, contrariamente a quanto abitualmente prescritto dalle linee guida. Raccomandazioni e linee guida sull'assunzione di proteine hanno tradizionalmente indicato un fabbisogno proteico simile per tutta la popolazione adulta, indipendentemente dall'età o dal sesso: 0,8 grammi di proteine per chilogrammo di peso corporeo ogni giorno [73]. Tuttavia, tenute conto le peculiarità della fisiologia/fisiopatologia dell'invecchiamento muscolare, si comprende come le raccomandazioni non considerino i cambiamenti a livello immunitario, metabolico e ormonale che occorrono in corso di invecchiamento [74].

La maggior parte degli studi epidemiologici dimostrano infatti come una subottimale assunzione di proteine nella dieta sia associata, in modo significativo, con la perdita di massa muscolare [39;75], ridotto recupero funzionale dopo malattia e compromissione della funzionalità fisica [76]. Oltretutto, è noto in

letteratura, come all'avanzare dell'età la popolazione anziana abbia un apporto proteico sempre più ridotto, e non in linea con le principali raccomandazioni [77].

Diversi sono i fattori implicati nell'aumento del fabbisogno proteico della popolazione anziana, tra cui la resistenza anabolica, l'aumento dell'estrazione splancnica di aminoacidi, e le patologie infiammatorie [30] (*Figura 4*).

Nell'anziano rispetto al giovane, in presenza di identiche concentrazioni aminoacidiche plasmatiche post-prandiali, si verifica un minore stimolo alla proteosintesi [78]. La compromissione dell'effetto anabolico del pasto è riscontrabile malgrado un apporto di proteine considerato normale. Si è quindi ipotizzato che esista una "soglia anabolica" minima a livello muscolare deve essere raggiunta affinché si possa stimolare in modo efficace la sintesi delle proteine muscolari dopo l'assunzione alimentare [79]. Tale fenomeno, denominato "resistenza anabolica al pasto", non permette di compensare efficacemente la perdita delle proteine muscolari a digiuno, determinando una riduzione della massa muscolare [79].

La biodisponibilità di aminoacidi alimentari riveste quindi una importanza fondamentale nel mantenimento del metabolismo proteico muscolare della persona anziana, e sembra condizionare non solo l'intensità della risposta anabolica ma anche la durata di tale risposta nel corso della fase post-prandiale.

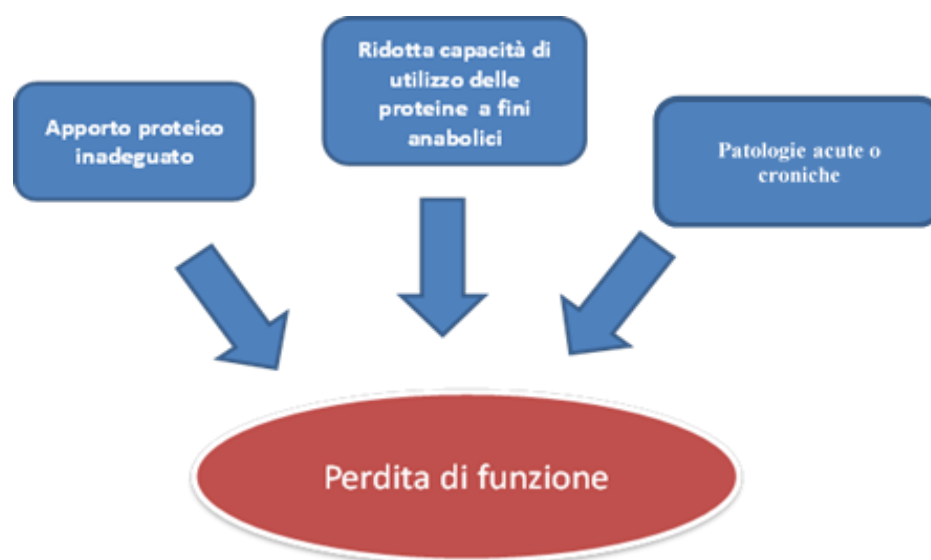
Si comprende come, per mitigare questa alterazione, sia fondamentale l'aumento della quantità di aminoacidi apportati al muscolo attraverso l'alimentazione.

Parallelamente alla riduzione della risposta anabolica muscolare, la letteratura identifica l'aumento dell'estrazione splancnica degli aminoacidi durante i pasti ("sequestro splancnico degli aminoacidi") [13] come uno dei fattori responsabili

della ridotta disponibilità periferica degli aminoacidi e del progressivo declino della massa muscolare.

Sulla base di tale considerazione, il recente *position paper* del gruppo di studio PROT-AGE ha definito il fabbisogno proteico del soggetto anziano, raccomandando una assunzione di proteine pari a 1,2/g/kg/giorno per prevenire la sarcopenia [13]. Tale raccomandazione deriva da studi sul bilancio azotato, che mostrano come gli anziani richiedano almeno 1,0-1,3 g/kg/die di proteine per il mantenimento di una sintesi proteica ottimale [80]. Il gruppo di studio, raccomanda, in presenza di patologia acuta o cronica, un apporto pari a 1,2-1,5 g/kg/die ed in coloro con patologie gravi, lesioni o denutrizione marcata un apporto fino a 2.0 g/kg/die [13].

In relazione al noto fenomeno della resistenza anabolica, il gruppo di studio ha anche stabilito che una maggiore quota proteica al pasto è auspicabile: 25 a 30 g di proteine per pasto [13].



**Figura 4.** Cause del deficit proteico età correlato e conseguenze cliniche. Tratto da: Bauer et al. JAMDA 14 (2013)

Altri aspetti importanti da tenere in considerazione quando si formulano raccomandazioni sull'assunzione di proteine alimentari negli anziani, sono la qualità della fonte proteica, l'integrazione di specifici aminoacidi ed il timing di assunzione.

La velocità di digestione delle proteine alimentari e l'assorbimento degli aminoacidi essenziali a livello intestinale dopo un singolo pasto sembrano essere fattori chiave nella modulazione della risposta anabolica post-prandiale [81], configurandosi come elementi cardine alla base di una strategia nutrizionale per ridurre o rallentare lo sviluppo della sarcopenia nell'anziano.

La qualità della fonte proteica, ovvero la forma molecolare delle proteine assunte (proteine native o idrolizzate), condiziona infatti la velocità di assorbimento degli aminoacidi alimentari e la regolazione del metabolismo proteico. Gli studi che hanno confrontato l'effetto anabolico tra proteine ad assimilazione lenta (caseina) e rapida (proteine del siero del latte), hanno documentato come le proteine di siero di latte siano in grado di determinare un incremento più breve ma più elevato di aminoacidi nel sangue favorendo una proteosintesi del 68%, in confronto alla caseina micellare (31%) [82].

L'azione anabolizzante delle proteine del siero di latte a livello muscolare, sembra tuttavia dipendere oltre che dalla velocità di digestione e assorbimento anche dalla cinetica di assorbimento e biodisponibilità di alcuni aminoacidi, ed in particolare la leucina [40]. La leucina è stato infatti identificato quale il più importante tra gli aminoacidi ramificati, in grado di agire non solo come substrato per la sintesi proteica, ma anche come trigger di attivazione per il passaggio degli aminoacidi a livello muscolare [83]. L'aumento della biodisponibilità di leucina al pasto sembra

modulare la soglia di anabolismo muscolare, migliorando la regolazione del metabolismo proteico post-prandiale [82]. In un recente studio clinico randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo condotto in 380 soggetti anziani sarcopenici che vivono in comunità della durata di 13 settimane, Bauer et al. hanno osservato un significativo aumento della massa muscolare appendicolare totale e della funzionalità degli arti inferiori (chair stand), dopo supplementazione con una miscela a base di proteine del siero di latte, arricchita di leucina e vitamina D [84].



### 3.1.2 Vitamina D

La carenza di vitamina D è stata stimata in più di un miliardo di persone in tutto il mondo [85]. I dati National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) hanno mostrato un aumento significativo dell'insufficienza di vitamina D negli Stati Uniti nel corso degli ultimi 30 anni, con oltre il 77% degli americani considerati carenti [86]. I tassi allarmanti di tale carenza, alla luce delle molteplici azioni extra-scheletriche della vitamina D, hanno portato i ricercatori a esaminare la relazione tra livelli di Vitamina D, performance fisica e misure di sarcopenia.

La via autocrina della vitamina D, ha recentemente ricevuto molta attenzione in quanto sembra influenzare maggiormente la funzione del muscolo scheletrico [87]. I siti recettoriali per la vitamina D (VDR) sono stati individuati in quasi tutti i tessuti all'interno del corpo umano [88], dove esercitano un ruolo fondamentale nella regolazione dell'espressione genica. La scoperta del VDR nel muscolo ha suggerito un ruolo significativo per la vitamina D anche a livello del tessuto muscolare [88]. Due sono i meccanismi proposti attraverso cui la vitamina D può influenzare la forza muscolare: una possibile spiegazione riguarda il ruolo diretto della 1,25-diidrossivitamina D [1,25 (OH) 2D] sui VDR all'interno delle cellule muscolari [89]. Una seconda spiegazione suggerisce che la vitamina D sia in grado di modificare il trasporto di calcio nel reticolo sarcoplasmatico aumentando l'efficienza o il numero di siti di legame del calcio coinvolti nella contrazione muscolare. Questo meccanismo indiretto, tuttavia, è stato esaminato solo in modelli animali [90].

In modo interessante, in corso di invecchiamento, è stata documentata una riduzione dell'espressione dei recettori VDR nel muscolo scheletrico [88]. Precedenti studi, hanno inoltre correlato alcuni polimorfismi dei VDR con la riduzione della massa muscolare e della funzione negli anziani [90].

Gli studi osservazionali hanno suggerito una relazione indipendente tra i livelli della vitamina D e la forza e la funzione muscolare negli anziani. Analisi prospettiche dello studio LASA (the Longitudinal Aging Study Amsterdam) hanno mostrato come bassi livelli di 25OHD siano predittivi di un rischio aumentato di cadute ricorrenti a 1 anno [91], riduzione della massa muscolare e forza a 3 anni [92], e ammissione in RSA a sei anni [93]. È stato inoltre suggerito che la supplementazione di vitamina D nei soggetti con bassi livelli di vitamina D possa migliorare la forza muscolare [94]. Si ritiene che ciò sia dovuto ad un aumento delle dimensioni e la quantità di fibre muscolari tipo II (contrazione veloce) associate alla presenza di vitamina D [94]. Una recente meta-analisi di RCTs in soggetti anziani che hanno valutato l'effetto della supplementazione di vitamina D in assenza di intervento di esercizio fisico sulla forza muscolare, sull'andatura e l'equilibrio ha suggerito che la supplementazione di vitamina D (800-1000 UI) al giorno è efficace per un miglioramento della forza muscolare e dell'equilibrio [95].

Questi risultati sulla correlazione tra vitamina D e funzione muscolare suggeriscono come il mantenimento di adeguati livelli di vitamina D possa avere un impatto sulle prestazioni muscolari ed il mantenimento della massa muscolare. Tuttavia, ulteriori ricerche sono necessarie per determinare l'entità dell'effetto della vitamina D sulla forza muscolare e le prestazioni fisiche nella popolazione anziana.

### **3.2 Il ruolo dell'esercizio fisico nella sarcopenia dell'anziano**

In aggiunta al trattamento nutrizionale, l'attività fisica rappresenta un pilastro cardine nel trattamento della sarcopenia, e la più recente letteratura raccomanda il mantenimento di un programma di esercizio fisico nel paziente sarcopenico.

L'American College of Sport Medicine nelle linee guida redatte sull'attività fisica nella popolazione anziana sottolinea l'importanza di programmi di allenamento che includano sia l'attività aerobica (passeggiate, jogging) sia esercizi di rinforzo muscolare anaerobici di potenza, stretching e mobilizzazioni, al fine di migliorare la qualità di vita del soggetto anziano e ridurre l'incidenza delle fratture [96].

È ben noto come l'esercizio aerobico induca un aumento dei mitocondri muscolari e questo è particolarmente vero nel muscolo dell'anziano. L'invecchiamento è infatti caratterizzato da un progressivo declino della capacità di esercizio aerobico (ossia il consumo massimo di ossigeno) correlato, a livello di organo o di sistema, alla riduzione dell'efficienza cardiovascolare e, a livello cellulare, a ridotte quantità o qualità delle strutture mitocondriali muscolari [97]. Vari segnali, tra cui il  $\text{Ca}^{2+}$  e l'adenosina monofosfato (AMP), prodotti all'interno di muscoli scheletrici durante l'esercizio, attivando specifici percorsi di segnalazione intracellulari [ad esempio, la proteina chinasi calcio/calmodulina dipendente (CaMK), la proteina chinasi attivata (AMPK)] sembrano responsabili della trascrizione di geni mitocondriali target [98]. L'esercizio aerobico induce quindi l'attivazione trascrittiva di specifici geni a livello del muscolo scheletrico, preservando la qualità muscolare e la capacità aerobica nell'invecchiamento [99]. Il miglioramento del contenuto mitocondriale muscolare e/o della funzione mitocondriale dopo l'esercizio aerobico determinano un miglior

controllo metabolico, con conseguente riduzione dello stress ossidativo e capacità ottimizzata di esercizio [99]. È anche noto come l'esercizio aerobico aumenti la sensibilità muscolare all'insulina, anche se i meccanismi sottostanti non sono ancora ben compresi [100]. La resistenza all'insulina è una caratteristica comune dell'invecchiamento e può concorrere al breakdown proteico muscolare riducendo gli effetti anabolici dell'insulina o di fattori di crescita quali l'insulin like growth factor I (IGF-1) [101]. La Society for Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disease consiglia una attività aerobica, della durata di 20-30 minuti, aumentando la frequenza a 3 volte nella settimana [102]. L'esercizio aerobico deve essere eseguito in periodi di almeno 10 minuti. Nella popolazione anziana, è importante altresì il mantenimento delle le attività ricreative o del tempo libero, camminata o bicicletta, attività occupazionali (se la persona è ancora impegnata nel lavoro), attività domestiche, familiari e comunitarie [103].

Parallelamente all'esercizio fisico di tipo aerobico, è fondamentale affiancare l'esercizio fisico di resistenza, per mantenere o migliorare la forza muscolare nell'anziano. L'American College of Sports Medicine raccomanda l'esecuzione di esercizi di resistenza, almeno 8-10 per seduta, che implicino il lavoro dei maggiori gruppi muscolari, ripetuti almeno due giorni alla settimana in giornate non consecutive [96]. È stato documentato come l'esercizio fisico di resistenza a velocità lenta (RE) (ossia eseguendo la fase concentrica ed eccentrica in 2-3 sec) rappresenti un intervento sicuro, fattibile ed efficace per indurre l'ipertrofia muscolare e aumentare la resistenza e migliorare la qualità della vita globale nell'anziano. Negli adulti più anziani l'RE sembra aumentare la sintesi proteica muscolare, l'attivazione e la proliferazione delle cellule satelliti, la produzione di

ormoni anabolizzanti e la diminuzione dell'attività delle citochine cataboliche [104]. Candow et al. [105] hanno mostrato che 22 settimane di allenamento RE (3 giorni alla settimana) in anziani sani (60-71 anni) si dimostravano efficaci nel migliorare la massa muscolare corporea e la forza degli arti superiori ed inferiori.

Una meta-analisi di Peterson et al. [106] su 49 studi randomizzati controllati (RCTs) e studi non randomizzati, su un totale di 1.328 adulti, conclude che il RE è efficace per il recupero della massa muscolare nell'anziano, soprattutto quando un programma di un'intensità elevata viene eseguito.

Una revisione sistematica di Latham et al. [107] ha documentato come la maggior parte dei programmi di esercizio fisico di resistenza nell'anziano duri 8-12 settimane, utilizzando 2-3 set di 8-10 ripetizioni al 65% di 1 ripetizione massima (1 RM) e 2-3 giorni alla settimana. Questo tipo di programma si concentra sulla contrazione muscolare concentrica e ha una minore influenza sulla forza muscolare eccentrica. La maggior parte degli studi esaminati ha registrato un aumento della resistenza, ma una modifica limitata nei test di performance fisica, come chiar stand test e time up and go test.

Una recente revisione Cochrane ha incluso 121 studi con 6.700 partecipanti sottoposti ad un programma di esercizio fisico progressivo (PRT) [108]. Il programma, mirato all'allenamento contro resistenze crescenti (carichi esterni quali attrezzi e pesi) ha dimostrato elevata efficacia, migliorando il trofismo muscolare e la resistenza. In alcuni lavori sono anche stati descritti ulteriori benefici, a livello di altri apparati (cardiovascolare, respiratorio) o funzioni (sonno, stato cognitivo) [109]. È bene sottolineare come la determinazione di un programma d'allenamento della forza negli adulti e anziani deve tener conto dell'età e delle condizioni

individuali, delle abilità già possedute dal soggetto e inoltre deve tenere presente la storia clinica di ogni singolo individuo.

## **II**

# **SEZIONE SPERIMENTALI**

# 1. Finalità dello studio

Alla luce del progressivo invecchiamento demografico ed alla parallela transizione epidemiologica nella patologia emergente, la sarcopenia e la compromissione dello stato funzionale avranno un impatto prognostico ed economico fortemente negativo soprattutto in contesti assistenziali di lungo termine, in cui notoriamente si rileva un elevato tasso di pazienti complessi con multimorbilità, malnutrizione ed un livello di dipendenza superiore. Ad oggi, tuttavia, i dati sulla prevalenza della sarcopenia in contesti assistenziali di lungo termine sono limitati. Inoltre, nonostante recenti evidenze suggeriscano l'efficacia di interventi multidisciplinari (supplementazione nutrizionale in combinazione ad uno strutturato programma di esercizio fisico) nel trattamento della sarcopenia dell'anziano, sono assenti dati in questo specifico setting assistenziale.

La presente tesi descrive un progetto sperimentale volto a 1) stimare la prevalenza della sarcopenia in una RSA e 2) raccogliere dati preliminari sull'efficacia di un programma di intervento strutturato in base alle caratteristiche specifiche dei pazienti residenti (nutrizionale esclusivo o nutrizionale in combinazione con un programma strutturato di esercizio fisico), sulla massa muscolare e misure di performance fisica.



## 2. Materiali e metodi

### 2.1 Disegno dello studio

Il suddetto studio è stato svolto presso l'istituto di cura a lungo termine "Fondazione Angelo Poretti e Angelo Magnani ONLUS" (Vedano Olona, Varese, Italia) da settembre 2015 a ottobre 2016. Lo studio è stato sviluppato nell'ambito di un progetto di collaborazione tra la Clinica Geriatrica, SSD di Malattie del ricambio e diabetologia e la Fondazione Poretti-Magnani.

Il disegno dello studio è stato illustrato in **Figura 1**.

Nel dettaglio, lo studio si è articolato in due fasi:

- una fase osservazionale cross sezionale volta a determinare la prevalenza della sarcopenia nell'intera popolazione residente mediante esame bioimpedenziometrico (*fase 1*)
- una fase di intervento a singolo braccio (*fase 2*) della durata di 12 mesi

Data la marcata limitata numerosità della popolazione residente, nonché la eterogeneità per patologia e stato funzionale, i dati preliminari sull'efficacia relativi alla fase 2 sono stati ottenuti utilizzando un protocollo di challenge-dechallenge-rechallenge (CDR) (somministrazione, sospensione, risomministrazione).

### *Fase 1*

La prevalenza della sarcopenia è stata inizialmente determinata mediante esclusiva valutazione della composizione corporea. Pertanto, tutti i residenti adulti (n=95) nell'istituto di cura a lungo termine "*Fondazione Angelo Poretti e Angelo Magnani ONLUS*" sono stati inclusi nella prima fase dello studio e sono stati quindi sottoposti ad esame bioimpedenziometrico. In relazione all'elevata eterogeneità della popolazione per stato funzionale, la valutazione di misure di performance fisica, quali velocità del cammino o della forza di stretta della mano mediante dinamometria - non poteva infatti essere eseguita in modo affidabile in tutti gli individui, rendendo di difficile applicazione l'algoritmo EWGSOP.

La composizione corporea è stata valutata in condizioni standard (la mattina presto e prima di assumere farmaci dopaminergici) utilizzando l'impedenza (BIA101, Akern srl, Firenze, Italia). Di conseguenza, è stato considerato il parametro di massa muscolare scheletrica (SMM) fornito dal software associato (Bodygram Plus, Akern srl). Quindi, l'indice di massa muscolare scheletrica SMI è stato calcolato ( $SMI = SMM / \text{altezza} [m^2]$ ) e i cut-off proposti da Janssen et al. [21] sono stati utilizzati per la diagnosi di sarcopenia. In particolare, una sarcopenia moderata è stata definita per valori di SMI  $< 10,76 \text{ kg/m}^2$  e  $< 6,76 \text{ kg/m}^2$ , in uomini e donne, rispettivamente. La sarcopenia severa è stata definita per valori di SMI  $\leq 8,50 \text{ kg/m}^2$  e  $\leq 5,75 \text{ kg/m}^2$  negli uomini e donne, rispettivamente [21,22].

## *Fase 2*

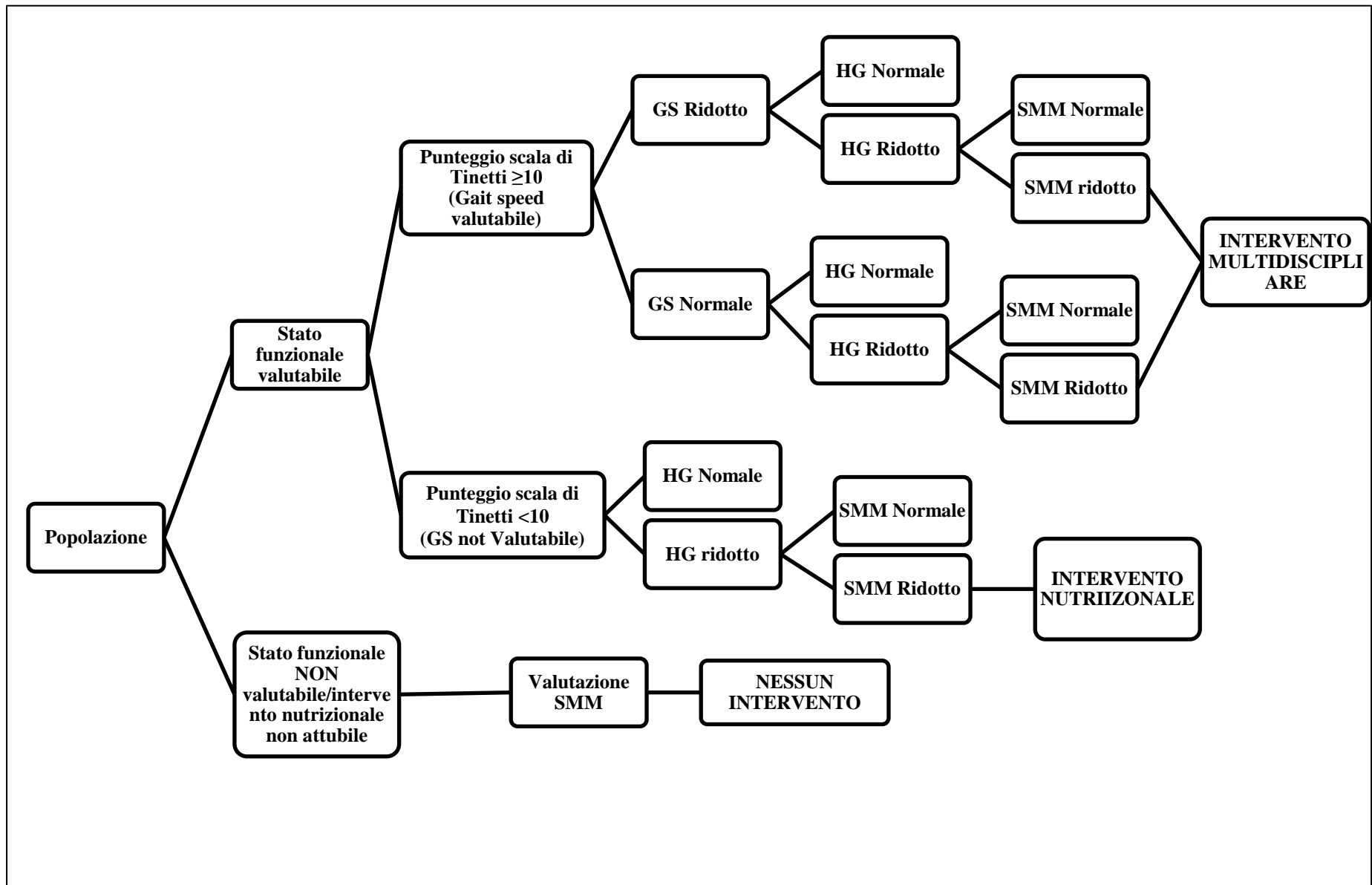
I residenti in cui era possibile condurre una diagnosi di sarcopenia mediante applicazione dei criteri *dell'European Working Group on Sarcopenia in older persons (EWGSOP)* (velocità del cammino su 4-metri o misurazione della forza di stretta della mano) ed implementare un intervento nutrizionale orale, sono stati inclusi in una seconda fase dello studio della durata 12 mesi. I residenti venivano inclusi nella *fase 2* solo se identificati come sarcopenici [13]. In particolare, basandosi sul punteggio alla scala di Tinetti a 28 punti (TS) [18], i residenti con un punteggio basso (1° terzile, <10) venivano inclusi in un programma esclusivo di intervento nutrizionale pato-specifico per il recupero della massa muscolare, mentre coloro i quali presentavano migliori abilità statiche e dinamiche ( $TS \geq 10$ ) assegnati ad un intervento multidisciplinare, che consisteva in un approccio combinato di tipo nutrizionale (identico al gruppo con  $TS < 10$ ) e di un programma di riabilitazione fisica.

## **2.2 Intervento**

La durata della fase 2 è stata, complessivamente, di 12 mesi.

L'intervento nutrizionale era attuato mediante utilizzo di un supplemento orale a fini medici speciali specificamente studiato per il recupero di massa muscolare a base di proteine del siero di latte arricchito con vitamina D, calcio e leucina. Ogni dose del supplemento fornito apportava: energia, 150 Kcal; proteine del siero di latte, 20 g; Leucina, 3 g; Calcio, 500 mg; Vitamina D, 800 UI. La frequenza di somministrazione, in accordo con il protocollo CDR, è stata pianificata come segue: due volte al giorno per 6 mesi (mese da 0 a 6); Nessuno per 3 mesi (dechallenge, mesi da 7 a 9); due volte al giorno per 3 mesi (rechallange, mesi da 10 a 12).

Il programma di esercizio fisico strutturato consisteva di una sessione di esercizio di 40 minuti 3 giorni alla settimana per un periodo di 12 mesi. Ogni sessione è stata strutturata come segue: warm-up di 5 minuti, 20 minuti di allenamento aerobico, 10 minuti di esercizi di rafforzamento, 5 minuti di raffreddamento. Tali sessioni erano supervisionate da fisioterapisti esperti.



*Figura 1. Disegno dello Studio*

## 2.3 Pazienti

La popolazione residente era composta da 95 anziani di età >65 anni. Le caratteristiche della popolazione sono riportate in **Tabella 1**. Per tutti i pazienti partecipanti sono state raccolte informazioni cliniche e demografiche generali (età, sesso, scala di valutazione delle malattie cumulative [CIRS] e numero di farmaci assunti).

Nel campione complessivo si rilevava un elevato livello di comorbidità alla scala CIRS [media 4,9 (SD, 1.8)], una assunzione media di farmaci paria a 5.8 (SD, 2.6) al giorno. Una compromissione cognitiva di qualsiasi grado (MMSE<26) era presente in 49 pazienti su 65 pazienti (grave compromissione [MMSE <18, n=23]). Tutti i pazienti presentavano bassi livelli di Vitamina D (<30 ng/mL; media±SD, 6.5±4.4 ng/mL).

La valutazione dello stato funzionale non poteva essere condotta e l'intervento nutrizionale non poteva essere implementato in circa la metà dei soggetti (n=50, 52,3%) per le seguenti ragioni: malattia terminale (n=5), incoscienza (n=17), tetraplegia (n=6), allettamento permanente (n=19) e rifiuto all'assunzione di supplementi nutrizionali (n=3). I residenti in cui era possibile condurre una valutazione funzionale erano 45. Per tali pazienti sono stati raccolti anche dati sulla performance fisica e sulla forza muscolare, ed una diagnosi di sarcopenia è stata formulata secondo i criteri della EWGSOP [13].

Tabella 1. Caratteristiche della popolazione residente

	Tutti N=95
Sesso, Maschile n (%)	16 (18.0)
Età (anni), media (SD)	86.1 (7.7)
Peso corporeo (kg), media (SD)	58.0 (13.2)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), media (SD)	24.5 (4.7)
Circonferenza polpaccio (cm), media (SD)	31.0 (4.2)
Circonferenza braccio (cm), media (SD)	26.0 (3.9)
Farmaci (n), media (SD)	5.8 (2.6)
CIRS (n), media (SD)	4.9 (1.8)
MMSE (score), media (SD)	21.5 (7.3) *
Barthel Index (n), media (SD)	42.9 (33.8)
Proteine Totali (g/dL), media (SD)	6.35 (0.58)
Albumina (g/dL), media (SD)	3.41 (0.44)
Vitamina D (ng/mL), media (SD)	6.5 (4.4)
Skeletal muscle mass (kg), media (SD)	14.9 (4.9)
SMI (kg/m <sup>2</sup> ), media (SD)	6.23 (1.52)

\**SMM, Skeletal muscle mass; SMI, skeletal mass Index; MMSE, Mini Mental State examination*

\*\* *Pazienti coscienti (n=62)*

## 2.4 Assessment

Per tutti i pazienti partecipanti alla fase 2 dello studio, i seguenti domini e variabili (alla baseline, a 6 mesi, a 9 mesi e 12 mesi) sono state registrate:

*Antropometria* – L'altezza è stata misurata con un metro a muro con un errore di 0,1 cm; il peso è stato valutato con una bilancia meccanica con una precisione di 0,01 kg con il paziente senza scarpe e vestito con abiti leggeri. È stato poi calcolato come indice di adiposità il Body Mass Index (BMI), dividendo il peso espresso in Kg per il quadrato dell'altezza espressa in metri; la circonferenza vita è stata misurata con cordella metrica flessibile ed anelastica (metro da sarto) con precisione dello 0,1 cm, posizionata in modo parallelo al suolo nel punto più stretto dell'addome, circa a metà tra l'ultima costa e la cresta iliaca, al termine dell'espiazione.

La circonferenza del braccio del braccio superiore e la circonferenza del polpaccio sono stati misurati in accordo con le procedure standard [20]. La pressione arteriosa è stata misurata con metodo auscultatorio tramite sfigmomanometro aneroide (la cui taratura è controllata ogni 6 mesi) con paziente in posizione seduta, dopo 5 minuti di riposo, ed utilizzando una seconda misurazione effettuata a distanza di alcuni minuti dalla prima.

*Stato funzionale* - La forza muscolare (HS) di stretta della mano dominante è stata determinata nell'intero campione della Fase 2. HG è stata misurata usando un dinamometro digitale (DynEx™, Akern/MD Systems - Firenze, Italia). Per la determinazione della forza, è stato considerato il valore medio di tre prove ed



una ridotta forza muscolare è stata definita per valori di HG <30 kg e <20 kg, negli uomini e donne, rispettivamente [23]. La velocità del cammino è stata rilevata in coloro con TS $\geq$ 10 lungo un percorso di 4 metri, chiedendo ai pazienti di camminare alla velocità abituale di marcia e tenendo conto della migliore performance di due tentativi [24]. Un valore di GS ridotto è stato definito come <0.8 m/s [23]. In quei pazienti in cui la determinazione del GS poteva essere eseguita, si è proceduto anche alla valutazione della performance fisica mediante esecuzione di una batteria di test di performance fisica, nota come Short Battery Performance Battery (SPPB) [25]. Tutte le misurazioni sono state eseguite da selezionati operatori esperti ed addestrati al fine di limitare la variabilità intra ed inter-operatore.

*Biochimica* - I campioni di sangue venoso sono stati prelevati dopo una notte di digiuno, per la valutazione delle proteine del siero totali, dell'albumina e della vitamina D.

## **2.5 Endpoint della fase di intervento**

È stato valutato l'effetto degli interventi sulla composizione corporea e sui parametri di stato funzionale. A questo scopo sono state studiate le seguenti variabili: BMI, SMM, SMI, HG, GS, SPPB e vitamina D. La compliance agli interventi (supplemento nutrizionale ed esercizio fisico) e la tollerabilità al consumo dei supplementi nutrizionali è stato registrato mediante apposito diario. In particolare, la compliance è stata considerata appropriata se  $\geq 80\%$  della prescrizione.

## **2.6 Analisi statistica**

Considerando le osservazioni preliminari del presente studio, non è stato effettuato alcun calcolo delle dimensioni del campione. Le statistiche descrittive delle variabili categoriche sono state presentate come numeri e percentuali, mentre le variabili continue sono state riportate come media e deviazione standard (distribuzione normale) o intervallo mediano e range interquartili (IQR, distribuzione non normale, percentile 25-75 ° percentile interquartile, IQR]).

I confronti all'interno del gruppo per gli endpoint di studio considerati per la fase di intervento sono stati eseguiti utilizzando il t-test di Student per dati appaiati o il test di Wilcoxon (in accordo con la normale distribuzione di variabili continue). In particolare, sono stati effettuati i seguenti confronti: tutti i time point di follow-up vs basale, 6 mesi vs 9 mesi, 9 mesi vs 12 mesi.

Tutte le analisi statistiche sono state eseguite usando la versione statistica MedCalc versione 17.2 (MedCalc Software bvba, Ostenda, Belgio) e il livello di significatività è stato stabilito in un valore di P a due code  $<0,05$ .

## Risultati

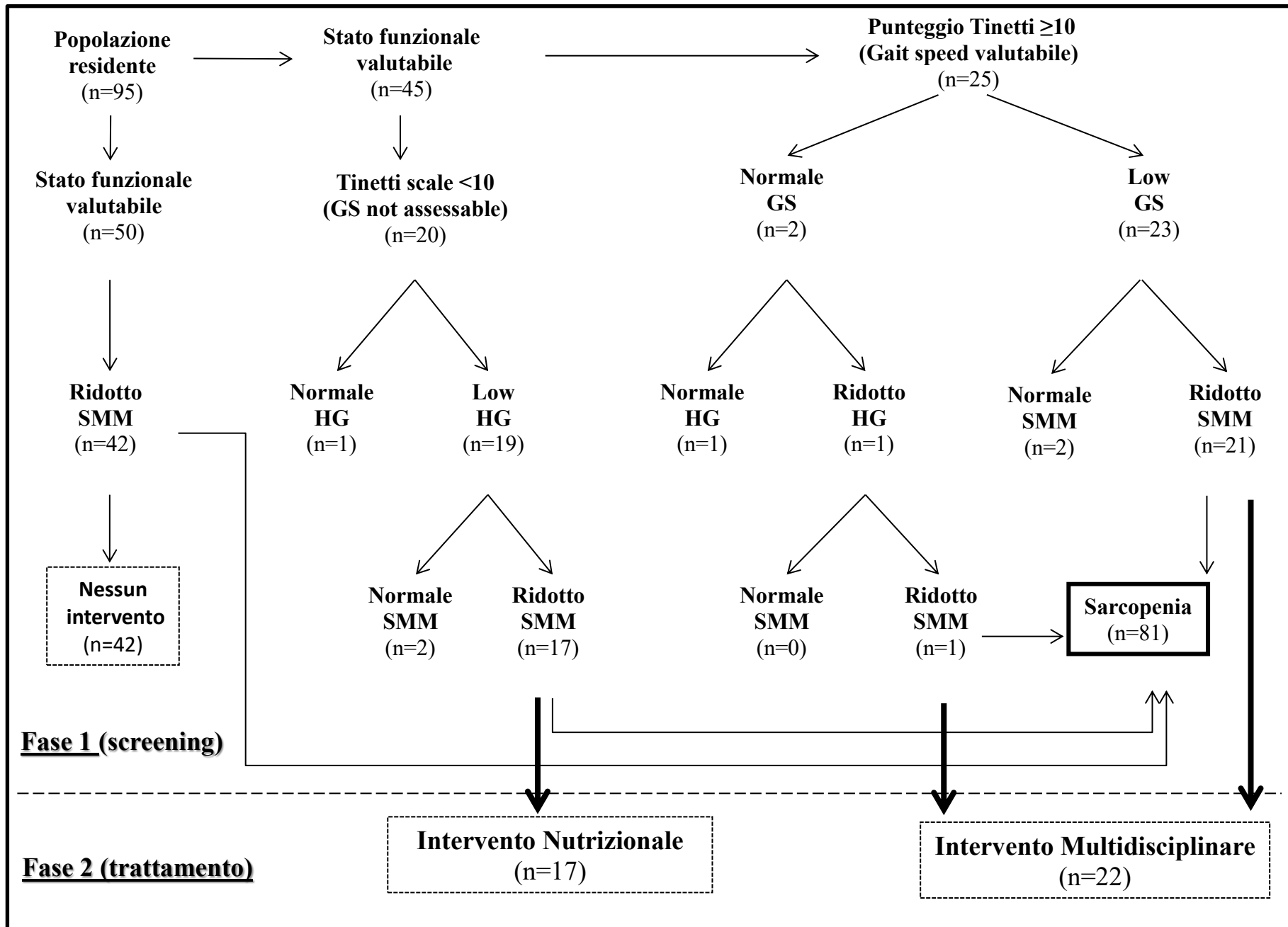
Le caratteristiche dei residenti per gruppo di intervento (assessment esclusivo della massa muscolare, intervento nutrizionale, ed intervento multidisciplinare) sono illustrate in **Tabella 2**.

Un totale di 95 residenti sono stati sottoposti ad esame bioimpedenziometrico, che ha evidenziato una prevalenza di sarcopenia dell'85% (81/95 pazienti) (**Figura 2**).

In 50 pazienti non era possibile condurre una valutazione funzionale, né l'implementazione dell'intervento nutrizionale. Di questi, 42 residenti (84%) presentavano valori ridotti di SMI (sarcopenia severa, 38% [n =19]).

In 45 residenti, si poteva procedere all'implementazione dell'intervento nutrizionale e alla valutazione dello stato funzionale. Di questi, 39 residenti (87%) sono stati identificati come sarcopenici mediante applicazione dell'algoritmo EWGSOP, ed inclusi nella seconda fase dello studio (sarcopenia severa, 38% [17/45]). In particolare, in 17 residenti si riscontrava un punteggio alla scala di scala Tinetti <10, mentre in 22 residenti un punteggio  $\geq 10$ .

**Figura 2.** Diagramma di flusso di studio e valutazione della sarcopenia secondo l'algoritmo EWGSOP e criteri diagnostici (GS, velocità del cammino, HG, forza di stretta della mano, SMM, massa muscolare scheletrica)



**Tabella 2.** Caratteristiche della popolazione in accordo all'intervento; Assessment esclusivo della massa muscolare, Intervento nutrizionale, Intervento multidisciplinare

	<b>Massa Muscolare</b> (n=50)	<b>Intervento Nutrizionale</b> (n=17)	<b>Intervento Multidisciplinare</b> (n=22)
<b>Sesso, Maschile</b> , n (%)	7 (14.0)	3 (17.6)	6 (27.3)
<b>Età</b> (anni), media (SD)	86.1 (8.3)	86.5 (7.9)	85.6 (6.0)
<b>Peso corporeo</b> (kg), media (SD)	54.3 (12.2)	65.0 (10.6)	61.0(14.3)
<b>BMI</b> (kg/m <sup>2</sup> ), media (SD)	23.6 (4.4)	27.0 (4.6)	24.7 (4.5)
<b>Circonferenza del polpaccio</b> (cm), media (SD)	29.6 (4.5)	32.4 (3.2)	33.0 (3.0)
<b>Circonferenza braccio</b> (cm), media (SD)	24.9 (3.9)	27.7 (3.1)	27.1 (3.5)
<b>Farmaci</b> (n), media (SD)	5.5 (2.8)	6.5 (2.6)	6.2 (2.1)
<b>CIRS</b> (n), media (SD)	5.0 (1.8)	5.4 (1.7)	4.2 (1.8)
<b>MMSE</b> (score), media (SD)	20.8 (7.9) **	18.0 (6.6)	25.4 (4.7)
<b>Barthel Index</b> (n), media (SD)	28.7 (29.6)	35.5 (23.2)	80.0(17.1)
<b>Tinetti scale</b> (score), media (SD) ‡	--	5.2 (2.7)	18.3 (5.1)
<b>Proteine totali</b> (g/dL), media (SD)	6.38 (0.61)	6.38 (0.58)	6.27(0.47)
<b>Albumina</b> (g/dL), media (SD)	3.40 (0.44)	3.29 (0.33)	3.53 (0.51)
<b>Vitamina D</b> (ng/mL), media (SD)	5.9 (4.0)	6.1(3.1)	8.1 (5.5)
<b>Skeletal muscle mass</b> (kg), media (SD)	14.1 (4.4)	15.3 (4.1)	16.6 (6.0)
<b>SMI</b> (kg/m <sup>2</sup> ), media (SD)	6.06 (1.55)	6.24 (1.07)	6.63 (1.65)
<b>Handgrip strength</b> (kg), media (SD) ‡	--	7.8 (2.9)	13.5 (4.9)
<b>Gait speed</b> (m/s), media (SD) §	--	--	0.44 (0.18)
<b>SPPB</b> (score), media (SD) §	--	--	4.6 (3.1)

*Abbreviazioni:* BMI, indice di massa corporea; CIRS, Scala di Valutazione delle Malattie Cumulative; MMSE, Mini Mental State Examination; SMI, indice muscolare scheletrico; SPPB, Short Physical Performance Battery.

\*\* Valutato solo nei pazienti coscienti (n=33)

### *Intervento nutrizionale*

La compliance all'intervento nutrizionale, per la durata dell'intera osservazione, è stata superiore al 90%, e solo in un caso è stata riportata sensazione di pienezza. A sei mesi, è stato osservato un significativo aumento del BMI (da  $27.0 \pm 4.6$  a  $28.2 \pm 5.2$  kg,  $p=0.01$ ) ed un miglioramento delle misure di massa muscolare e sarcopenia quali SMM (da  $15.3 \pm 4.1$  a  $17.0 \pm 5.1$  kg;  $P=0.013$ ), e SMI (da  $6.24 \pm 1.07$  a  $6.91 \pm 1.54$  kg/m<sup>2</sup>;  $P=0.013$ ) (**Tabella 3**).

Tuttavia, questo miglioramento non era più documentabile dopo l'interruzione del supporto nutrizionale (6-9 mesi), ed anche dopo la reintroduzione del supplemento nutrizionale al mese 12 (**Tabella 3**).

In particolare, si è osservata una significativa riduzione della SMM (da  $17.0 \pm 5.1$  a  $15.4 \pm 4.8$  kg,  $P=0.014$ ) e SMI ( $6.9 \pm 1.54$  a  $6.28 \pm 1.37$  kg/m<sup>2</sup>,  $P=0.013$ ) a 9 mesi, in confronto alla valutazione effettuata a 6 mesi (**Figura 3**). Nessuna modifica significativa è stata osservata per la misura di forza muscolare (handgrip strength) per tutti i time point di valutazione.

Un significativo aumento dei livelli di vitamina D in tutti i time point di valutazione è stato osservato.

**Tabella 3.** Caratteristiche nutrizionali e di performance fisica del gruppo di intervento nutrizionale esclusivo (TS<10) ai diversi time point di studio

	<b>Baseline</b> Media (SD)	<b>6 Mes</b> Media (SD)	<b>9 Mes</b> Media (SD)	<b>12 Mes</b> Media (SD)	<b>P<sup>a</sup></b>	<b>P<sup>b</sup></b>	<b>P<sup>c</sup></b>	<b>P<sup>d</sup></b>	<b>P<sup>e</sup></b>
<b>BMI</b> (kg/m <sup>2</sup> )	27.0 (4.6)	28.2 (5.2)	27.7 (5.3)	27.7 (5.5)	<b>0.010</b>	0.17	0.27	<b>0.026</b>	0.93
<b>Proteine totali</b> (g/dL)	6.38 (0.58)	6.52 (0.47)	6.37 (0.48)	6.39 (0.50)	0.16	0.89	0.95	0.11	0.81
<b>Albumina</b> (g/dL)	3.29 (0.33)	3.35 (0.28)	3.28 (0.26)	3.30 (0.36)	0.47	0.76	0.92	0.20	0.65
<b>Vitamina D</b> (ng/mL)	6.1 (3.1)	22.5 (4.6)	14.7 (3.4)	17.5 (4.4)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.018</b>
<b>Massa muscolare Scheletrica</b> (kg)	15.3 (4.1)	17.0 (5.1)	15.4 (4.8)	15.6 (5.0)	<b>0.013</b>	0.77	0.59	<b>0.014</b>	0.74
<b>SMI</b> (kg/m <sup>2</sup> )	6.24 (1.07)	6.91 (1.54)	6.28 (1.37)	6.34 (1.52)	<b>0.013</b>	0.74	0.62	<b>0.013</b>	0.78
<b>Handgrip strength</b> (kg)	7.8 (2.9)	8.3 (2.7)	8.2 (2.9)	8.8 (2.6)	0.48	0.72	0.26	0.88	0.34
<b>Compliance al supporto nutrizionale</b> (%)	--	94.2 (14.3)	--	90.8 (11.3)	--	--	--	--	--

Abbreviazioni: BMI, indice di massa corporea; SMI, Skeletal Mass Index; SPPB, Short Physical Performance Battery.

<sup>a</sup> Per il confronto (paired t-test) tra baseline e 6 mesi.

<sup>b</sup> Per il confronto (paired t-test) tra baseline e 9 mesi.

<sup>c</sup> Per confronto (paired t-test) tra baseline e 12 mesi

<sup>d</sup> Per confronto (paired t-test) tra 6 mesi e 9 mesi.

<sup>e</sup> Per il confronto (paired t-test) tra 9 mesi e 12 mesi



### *Intervento multidisciplinare*

L'aderenza al programma di esercizio fisico previsto per tutta la durata dello studio è stata superiore all'85% (**Tabella 4**). Allo stesso modo, la compliance all'intervento nutrizionale è stata superiore all'85%, con solo due soggetti che riportavano sensazione di pienezza. I residenti hanno mostrato un significativo aumento del BMI (da  $24.7 \pm 4.5$  a  $25.5 \pm 4.4$  kg,  $P=0.004$ ) a 6 mesi.

Un significativo miglioramento delle misure di massa muscolare (SMM [da  $16.6 \pm 6.0$  a  $17.3 \pm 5.7$  Kg,  $P=0.050$ ] e SMI [da  $6.63 \pm 1.65$  a  $6.91 \pm 1.52$  kg/m<sup>2</sup>,  $P=0.038$ ]) è stato osservato a 6 mesi, e nessuna significativa modifica per entrambe le variabili è stata osservata durante il periodo di dechallenge del supporto nutrizionale (tra 6 e 9 mesi) (**Tabella 4, Figura 3**). In modo interessante, un significativo ulteriore miglioramento di entrambe le misure si è osservato nella fase di rechallenge del supporto nutrizionale (9-12 mesi) (SMM [da  $16.9 \pm 5.8$  a  $17.02 \pm 5.7$  kg,  $P=0.04$ ] e SMI [da  $6.75 \pm 1.5$  a  $6.88 \pm 1.5$  kg/m<sup>2</sup>  $P=0.04$ ]). Complessivamente, nel periodo di osservazione di un anno (baseline - 12 mesi), è stato osservato un miglioramento significativo per lo SMI (da  $6.63 \pm 1.65$  a  $6.88 \pm 1.57$  kg/m<sup>2</sup>,  $P=0.04$ ).

L'intervento multidisciplinare è stato inoltre associato ad un miglioramento nei parametri di performance fisica. Per variabili quali GS e SPPB si è osservato un andamento concorde alle misure di massa muscolare e sarcopenia. Un significativo miglioramento di entrambe le misure è stato osservato a 6 mesi rispetto al baseline (GS [da  $0.44 \pm 0.18$  a  $0.51 \pm 0.20$  m/sec], SPPB [da  $4.6 \pm 3.1$  a  $5.5 \pm 3.2$ ]  $P=0.047$  per entrambi), e nessuna significativa modifica è stata osservata per entrambe le variabili nel periodo di dechallenge del supporto

nutrizionale (tra 6 e 9 mesi). In modo interessante, un significativo ulteriore miglioramento si è osservato nella fase di rechallenge (9-12 mesi) del supporto nutrizionale (GS [da  $0.48 \pm 0.17$  a  $0.51 \pm 0.20$  m/sec,  $p=0.03$ ], SPPB [da  $5.1 \pm 3.1$  a  $6.0 \pm 3.0$ ,  $p=0.02$ ]).

Complessivamente, nel periodo di osservazione di un anno (baseline - 12 mesi), è stato documentato un miglioramento significativo per entrambe le variabili (GS [da  $0.44 \pm 0.18$  a  $0.51 \pm 0.20$  m/sec], SPPB [da  $4.6 \pm 3.1$  a  $6.0 \pm 3.0$ ],  $P=0.017$  per entrambe) (**Figura 4**).

Per quanto concerne la forza muscolare, è stato osservato un aumento significativo della handgrip strength dopo 6 mesi (HG [da  $13.5 \pm 5.0$  a  $15.6 \pm 6.7$  kg;  $P=0.028$ ]). Tuttavia, tale miglioramento non era più presente dopo la fase di dechallenge, nonostante la continuità del programma di allenamento e anche dopo la reintroduzione del supporto nutrizionale (mese 12).

Un significativo aumento dei livelli di vitamina D in tutti i time point di valutazione previsti è stato osservato.

**Tabella 4.** Caratteristiche del gruppo di intervento multidisciplinare (TS  $\geq 10$ ) ai diversi time point di studio (n=22)

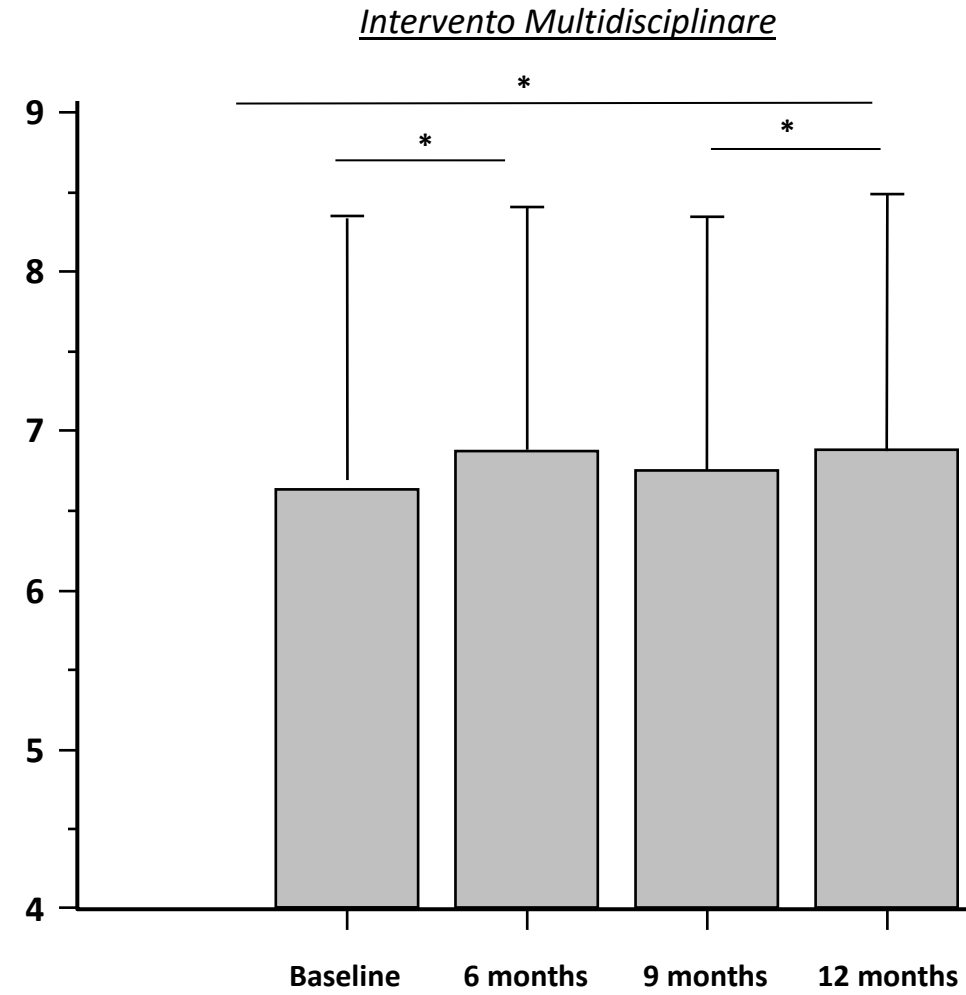
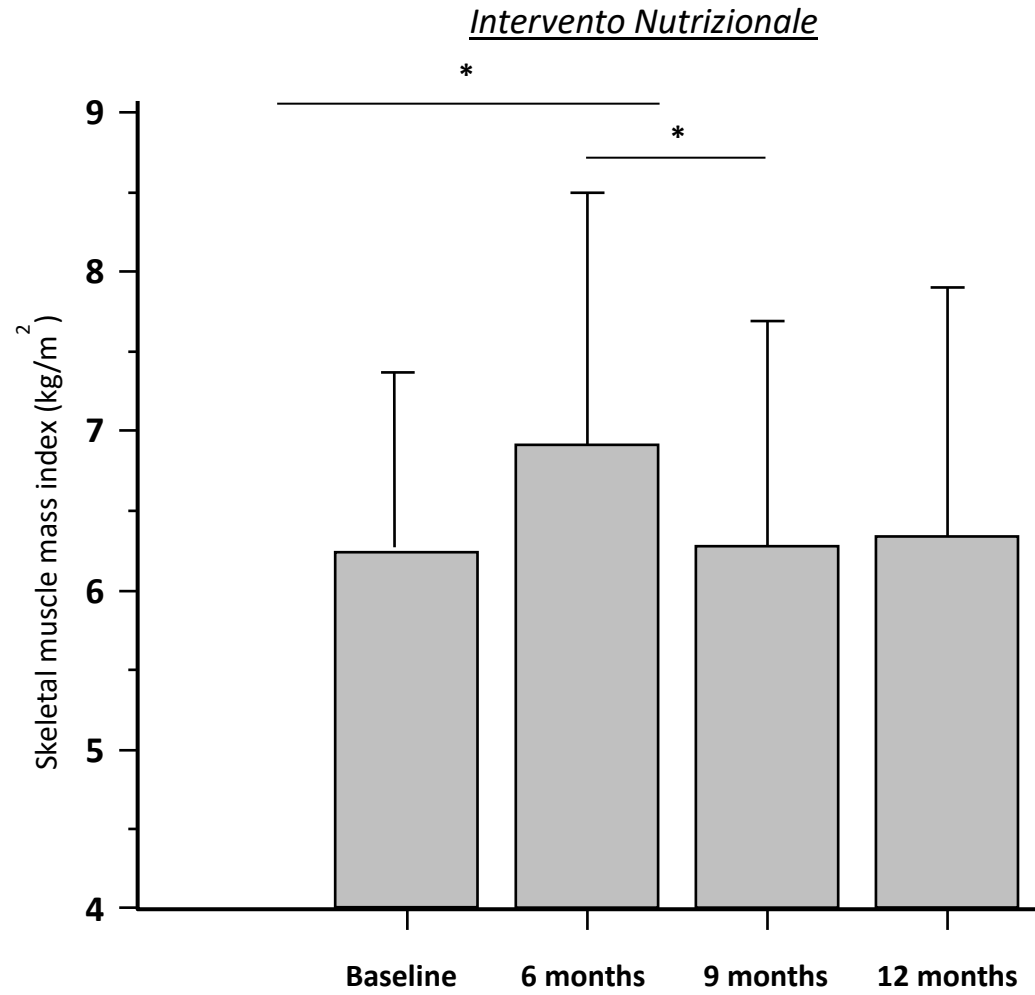
	<b>Baseline</b> Media (SD)	<b>6 Mesi</b> Media (SD)	<b>9 Mesi</b> Media (SD)	<b>12 Mesi</b> Media (SD)	<b>p<sup>a</sup></b>	<b>p<sup>b</sup></b>	<b>p<sup>c</sup></b>	<b>p<sup>d</sup></b>	<b>p<sup>e</sup></b>
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24.7 (4.5)	25.5 (4.4)	25.2 (4.5)	25.4 (4.6)	<b>0.004</b>	0.085	0.077	0.14	0.31
<b>Proteine totali (g/dL)</b>	6.27 (0.47)	6.35 (0.50)	6.24 (0.40)	6.27 (0.54)	0.34	0.57	0.98	0.16	0.50
<b>Albumina (g/dL)</b>	3.53 (0.51)	3.44 (0.31)	3.38 (0.27)	3.45 (0.31)	0.44	0.17	0.56	0.23	0.24
<b>Vitamina D (ng/mL)</b>	8.1 (5.5)	21.3 (6.9)	15.4 (4.0)	17.8 (3.9)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.007</b>
<b>Massa Muscolare scheletrica (kg)</b>	16.6 (6.0)	17.2 (5.6)	16.9 (5.8)	17.2 (5.7)	<b>0.050</b>	0.33	0.068	0.30	<b>0.046</b>
<b>SMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	6.63 (1.65)	6.87 (1.50)	6.75 (1.55)	6.88 (1.57)	<b>0.038</b>	0.29	<b>0.049</b>	0.19	<b>0.042</b>
<b>Velocità del cammino (m/s)</b>	0.44 (0.18)	0.51 (0.20)	0.48 (0.17)	0.51 (0.20)	<b>0.047</b>	0.12	<b>0.017</b>	0.11	<b>0.032</b>
<b>SPPB (punteggio)</b>	4.6 (3.1)	5.5 (3.2)	5.1 (3.1)	6.0 (3.0)	<b>0.047</b>	0.40	<b>0.017</b>	0.11	<b>0.002</b>
<b>Handgrip strength (kg)</b>	13.5 (5.0)	15.6 (6.7)	13.4 (7.1)	14.2 (6.8)	<b>0.028</b>	0.96	0.52	0.037	0.040
<b>Compliance al supporto nutrizionale (%)</b>	--	88.2 (17.3)	--	86.1 (15.2)	--	--	--	--	--
<b>Compliance all'esercizio fisico (%)</b>	--	89.2 (10.6)	85.1 (13.2)	87.1 (11.7)	--	--	--	--	--

Abbreviazioni: BMI, indice di massa corporea; SMI, Skeletal Mass Index; SPPB, Short Physical Performance Battery

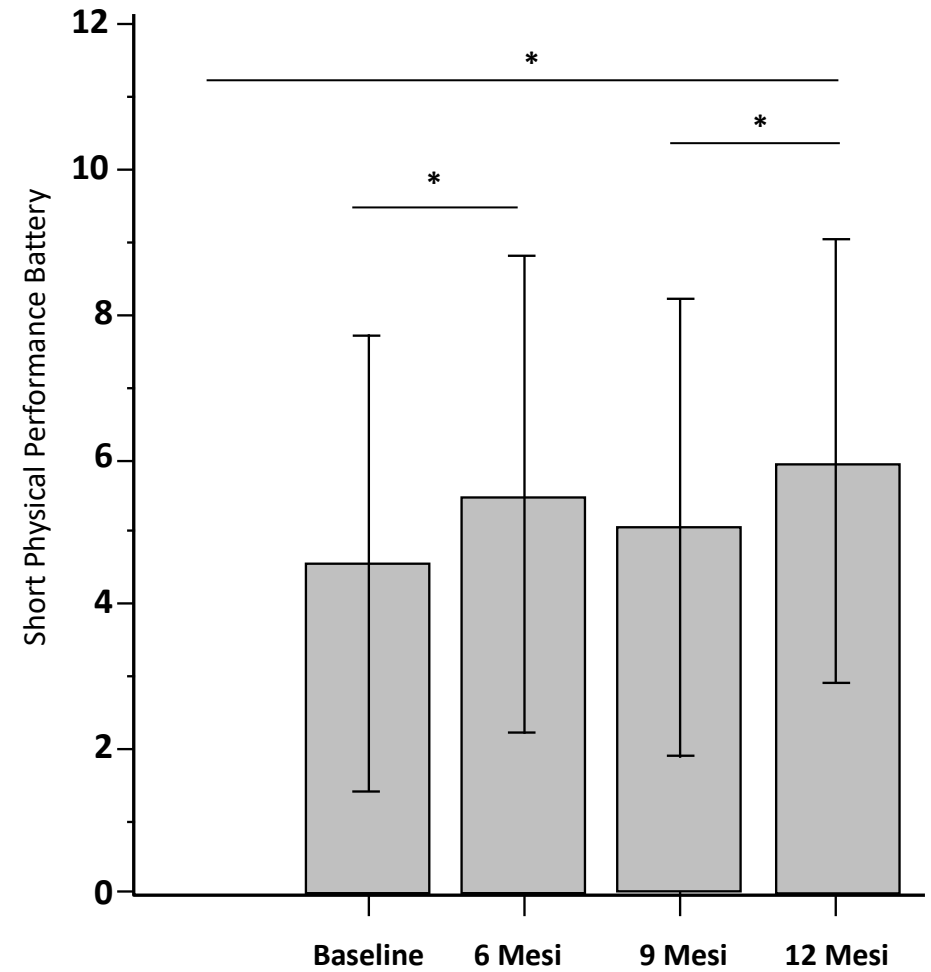
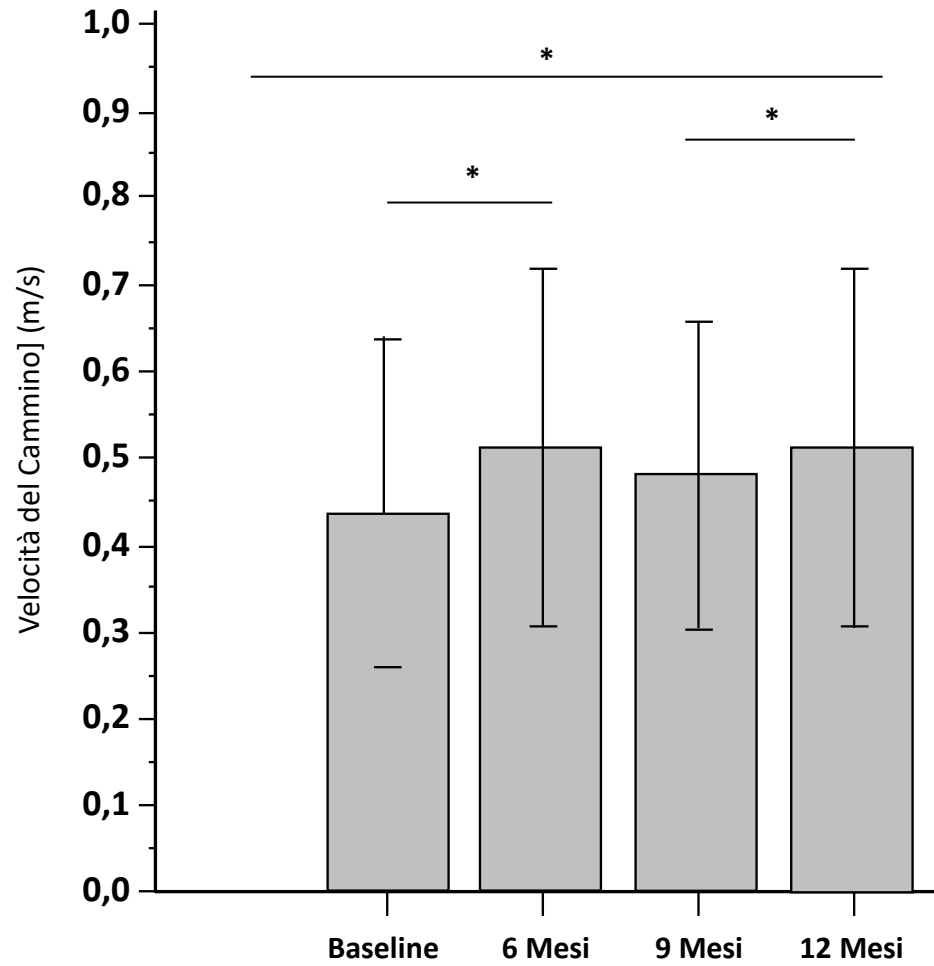
<sup>a</sup> Per il confronto (t-test accoppiato) tra baseline e 6 mesi; <sup>b</sup> Per confronto (t-test accoppiato) tra baseline e 9 mesi

<sup>c</sup> Per confronto (t-test accoppiato) tra baseline e 12 mesi; <sup>d</sup> per confronto (t-test accoppiato) tra 6 mesi e 9 mesi; <sup>e</sup> Per il confronto (t-test accoppiato) tra 9 mesi e 12 mesi

**Figura 3.** Indice muscolare scheletrico (SMI) nei pazienti inclusi nella fase di intervento



**Figura 4.** Indici di performance fisica nei pazienti inclusi nella fase di intervento multidisciplinare  
*Intervento Multidisciplinare*



## Discussione e conclusioni

Alla luce del progressivo invecchiamento demografico e la parallela transizione epidemiologica nella patologia emergente, con un aumento delle patologie cronicodegenerative, la sarcopenia e la compromissione dello stato funzionale avranno un impatto prognostico ed economico fortemente negativo. Questo comporterà un sempre maggiore incremento del numero di persone anziane istituzionalizzate [110]. Pertanto, si configura di prioritaria importanza la raccolta e caratterizzazione di informazioni sull'epidemiologia di questa condizione, ma anche su possibili interventi di gestione.

Nel presente studio abbiamo raccolto ulteriori dati sulla prevalenza della sarcopenia in RSA ed abbiamo acquisito prove preliminari di efficacia dell'intervento nutrizionale esclusivo o associato ad un programma di esercizio fisico, strutturato in base alle caratteristiche fisiche dei residenti istituzionalizzati.

I dati sulla prevalenza della sarcopenia in questo contesto sono limitati e gli studi precedenti hanno riportato stime significativamente inferiori [111]. Questa discrepanza potrebbe essere spiegata dalle differenze nell'approccio diagnostico e, soprattutto, dalla eterogeneità delle popolazioni residenti [112-114]. Nel nostro studio abbiamo rilevato una riduzione della massa muscolare in circa l'85% dell'intero campione e in circa l'87% in coloro i quali una diagnosi di sarcopenia è stata condotta mediante i recenti criteri dell'EWGSOP [13].

È interessante notare che nella metà dei residenti non poteva essere effettuata una valutazione dello stato funzionale in accordo con l'algoritmo EWGSOP [13]. Questo aspetto è di particolare importanza, in quanto evidenzia la disomogeneità della popolazione residente in RSA, ma anche la difficoltà nell'attuazione di un programma di attività fisica strutturato per molti soggetti di questo contesto assistenziale.

La sarcopenia è strettamente legata non solo al disuso muscolare, ma anche ad alterazioni nutrizionali di tipo qualitativo tra cui la non ottimale assunzione proteica [115]. Pertanto, abbiamo valutato l'effetto di un supporto nutrizionale di alta qualità, specificatamente formulato per il recupero della massa muscolare, integrando anche un programma di attività fisica adattato in base alle caratteristiche della popolazione residente, quando possibile.

I dati preliminari sull'efficacia dell'intervento nutrizionale sono stati ottenuti utilizzando un protocollo Challenge Dechallenge Rechallenge, considerata la nota marcata eterogeneità dei residenti in istituti di assistenza a lungo termine, e, la conseguente elevata dimensione del campione che sarebbe stata necessaria per tenere conto di multipli fattori di confondimento.

Nel nostro studio, l'intervento nutrizionale è stato ben tollerato e si è osservata un'elevata compliance sia alla supplementazione nutrizionale che all'esercizio fisico, in accordo con la letteratura disponibile [116]. Questo è stato confermato dal riscontro di più elevati livelli di vitamina D ad ogni time point di analisi.

Inoltre, nonostante questi risultati preliminari sull'efficacia siano da interpretare con cautela a causa della piccola dimensione del campione, con protocollo CDR, abbiamo ottenuto importanti informazioni sul ruolo della terapia nutrizionale, in

associazione o meno con l'esercizio fisico, su misure di sarcopenia e performance fisica.

Nel nostro studio, in pazienti con abilità statiche e dinamiche fortemente compromesse, in cui non era possibile una valutazione della funzione fisica e l'implementazione di un programma strutturato di esercizio fisico, il CDR di un supporto nutrizionale a base di proteine del siero di latte, arricchito con la leucina e la vitamina D è risultato associato ad un miglioramento della massa muscolare di circa 2 kg a 6 mesi. Tuttavia, questo miglioramento non era più documentabile dopo l'interruzione del supporto nutrizionale tra il sesto ed il nono mese, ed anche dopo la reintroduzione del supplemento nutrizionale per i restanti tre mesi (9-12 mesi). Questo suggerisce come un adeguato supporto nutrizionale possa rappresentare un vantaggio nel trattamento della sarcopenia, in pazienti che non possono beneficiare dell'attività fisica. Sulla base dei nostri dati, l'intervento nutrizionale dovrebbe, tuttavia, essere condotto per almeno 6 mesi, evitando un dechallenge protratto nel tempo, per evitare la perdita degli effetti acquisiti.

Bauer et al., hanno documentato in precedenza, sebbene in una differente popolazione di anziani, un effetto positivo dello stesso intervento nutrizionale dopo 13 settimane sulla massa muscolare anche in assenza di un programma di attività fisica [84].

Nel presente studio abbiamo osservato, seppur nell'eseguità del campione, come un intervento multidisciplinare che combini un supporto nutrizionale e l'attività fisica possa determinare un vantaggio non solo sulla massa muscolare, ma soprattutto un miglioramento della funzione fisica, quando questo è attuabile. A seguito di 12 mesi di intervento nutrizionale ed un programma di esercizio fisico



strutturato, è stato infatti osservato un miglioramento pronunciato dello Short Physical Performance Battery, di circa 1.5 punti, della velocità del cammino e dell'indice di massa muscolare scheletrica (SMI). Questo aspetto è di particolare importanza se consideriamo la rilevanza delle misure di performance fisica nella determinazione del grado di indipendenza funzionale del soggetto, nonché del ruolo predittivo che queste ricoprono nella sopravvivenza, disabilità, ospedalizzazione, demenza e cadute [13]. In modo interessante, utilizzando il protocollo CDR, era possibile osservare in modo chiaro l'effetto dell'intervento nutrizionale. L'aumento significativo dello SMI, GS e SSPB, era osservabile dopo 6 mesi di intervento multidisciplinare, e si manteneva tale durante i tre mesi di dechallenge. Un ulteriore miglioramento di tali misure al rechallenge della supplementazione, era osservato, suggerendo l'importanza che nutrizione ed esercizio fisico rivestono nel trattamento della sarcopenia.

I nostri risultati sono coerenti con quelli riportati da Rondanelli et al. che ha dimostrato in pazienti sottoposti sia a un programma di riabilitazione fisica ed una integrazione con proteine del siero arricchite con leucina e vitamina D [117] un effetto sulla massa muscolare e sulla funzione fisica, nonché un miglioramento della qualità della vita.

Secondo quanto di nostra conoscenza, altri due studi randomizzati hanno valutato l'efficacia della supplementazione nutrizionale nel paziente fragile, ma che risalgono a circa 20 e 15 anni fa, rispettivamente [118-119]. Fiatarone et al. hanno dimostrato che l'esercizio fisico di resistenza è una strategia efficace per contrastare la fragilità fisica mentre l'esclusiva l'integrazione ipercalorica non si rivela altrettanto efficace nel contrastare la debolezza muscolare e la perdita di

massa muscolare [118]. Analogamente, Bonnefoy et al. hanno documentato un effetto positivo del supporto nutrizionale orale solo quando utilizzato in combinazione con l'esercizio fisico, sulla forza muscolare e sulle misure di funzione fisica [119]. La mancanza di efficacia del supporto nutrizionale esclusivo in questi studi può essere spiegata - almeno in parte - dalle caratteristiche della terapia nutrizionale fornita. Negli ultimi vent'anni, diversi studi [84;117] hanno sottolineato come un apporto proteico sub-ottimale sia implicato nella fisiopatologia della sarcopenia [40]. Gli apporti proteici della popolazione anziana, in accordo con quanto precedente descritto, sono stati recentemente rivisti. Il Prot-Age study group suggerisce nella popolazione anziana un apporto proteico giornaliero medio di 1.0-1.2 g/kg di peso corporeo/die. Le proteine devono essere di elevata qualità per superare la soglia della resistenza anabolica postprandiale ed un ottimale quantitativo di leucina deve essere garantito (2,5-2,8 grammi/pasto) [40]. L'intervento nutrizionale del presente studio consisteva di 40 grammi e 6 grammi di proteine del siero di latte e leucina al giorno, rispettivamente. Studi nel soggetto anziano, hanno dimostrato che le proteine del siero di latte sono in grado di stimolare la sintesi proteica muscolare in misura maggiore rispetto alla caseina, a causa della loro rapida digeribilità e qualità, in particolare in relazione al loro contenuto in aminoacidi essenziali [120]. Inoltre, la leucina rappresenta un potente modulatore dell'anabolismo proteico [121]. Infine, la supplementazione di vitamina D ricopre un ruolo altrettanto importante nel management nutrizionale della sarcopenia, soprattutto in coloro che presentano bassi livelli. Trial clinici

condotti in soggetti anziani suggeriscono un miglioramento della performance muscolare dopo supplementazione con vitamina D (1600 UI/die) [122].

In conclusione, il nostro studio ha dimostrato che la sarcopenia è altamente prevalente in contesti assistenziali di lungo termine. Tuttavia, questa condizione potrebbe essere ragionevolmente affrontata se programmi di intervento nutrizionale e multidisciplinare, quando attuabili, sono considerati in base alle caratteristiche del paziente.

È pertanto fondamentale una ridefinizione delle misure e delle risorse destinate alle fasce di popolazione anziana, e percorsi assistenziali volti allo screening e trattamento della sarcopenia, soprattutto nelle popolazioni caratterizzate da un elevato rischio di malattia e di perdita di autosufficienza.

Tali azioni sono di pivotale importanza, e devono essere volte alla riprogrammazione di interventi di politica sanitaria che investano la ricerca, l'assistenza, il benessere e la qualità di vita degli anziani.

Oggi è, infatti, necessario che lo stato di salute dell'anziano non venga identificato unicamente con la ridotta presenza di malattia, bensì con il mantenimento del benessere psicofisico e relazionale, anche nel caso in cui siano presenti più patologie (polipatologia).

Si rendono necessari, pertanto, ulteriori evidenze, al fine migliorare di chiarire il ruolo della nutrizione pato-specifica nel management della sarcopenia.

La costo-efficacia di tale approccio dovrebbe essere altresì considerato come endpoint rilevante.

# Bibliografia

1. Rapporto annuale 2015 – La situazione del Paese. <https://www.istat.it/it/archivio/159350>.
2. Borgström F, Kanis JA. Health economics of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22:885-900.
3. Landi F, Liperoti R, Russo A, Giovannini S, Tosato M, Capoluongo E, Bernabei R, Onder G. Sarcopenia as a risk factor for falls in elderly individuals: results from the iLSIRENTE study. *Clin Nutr.* 2012;31:652-8.
4. Charlotte Beaudart, Myriam Zaaria, Françoise Pasleau, Jean-Yves Reginster, Olivier Bruyère
5. Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2017; 12:e0169548.
6. Rosenberg I. Summary comments: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. *Am J Clin Nutr.* 1989;50:1231-3.
7. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, Garry PJ, Lindeman RD. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 1998 Apr 15;147(8):755-63. Erratum in: *Am J Epidemiol* 1999 Jun 15;149(12):1161.
8. U.S. Department of Health and Human Services. National Center for Health Statistics. NHANES III Reference Manuals and Reports (CD-ROM). Hyattsville, MD: Centers for Disease Control and Prevention, 1996.
9. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:889-96.
10. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol* 2000;89:465-71.
11. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol.* 2004;159:413-21.

12. Clark BC, Manini TM. Sarcopenia  $\neq$  dynapenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63:829-34.
13. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39:412-23.
14. McLean RR, Shardell MD, Alley DE, Cawthon PM, Fragala MS, Harris TB, Kenny AM, Peters KW, Ferrucci L, Guralnik JM, Kritchevsky SB, Kiel DP, Vassileva MT, Xue QL, Perera S, Studenski SA, Dam TT. Criteria for clinically relevant weakness and low lean mass and their longitudinal association with incident mobility impairment and mortality: the foundation for the National Institutes of Health (FNIH) sarcopenia project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69:576-83.
15. Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, Baracos V, Bauer J, Bhasin S, Cederholm T, Coats AJ, Cummings SR, Evans WJ, Fearon K, Ferrucci L, Fielding RA, Guralnik JM, Harris TB, Inui A, Kalantar-Zadeh K, Kirwan BA, Mantovani G, Muscaritoli M, Newman AB, Rossi-Fanelli F, Rosano GM, Roubenoff R, Schambelan M, Sokol GH, Storer TW, Vellas B, von Haehling S, Yeh SS, Anker SD; Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders Trialist Workshop. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12:403-9.
16. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, Abellan van Kan G, Andrieu S, Bauer J, Breuille D, Cederholm T, Chandler J, De Meynard C, Donini L, Harris T, Kannt A, Keime Guibert F, Onder G, Papanicolaou D, Rolland Y, Rooks D, Sieber C, Souhami E, Verlaan S, Zamboni M. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12:249-56.
17. von Haehling S, Morley JE, Anker SD. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2010 Dec;1(2):129-133
18. Smoliner C, Sieber CC, Wirth R. Prevalence of sarcopenia in geriatric hospitalized patients. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15:267-72.
19. Coin A, Sarti S, Ruggiero E, Giannini S, Pedrazzoni M, Minisola S, Rossini M, Del Puente A, Inelmen EM, Manzato E, Sergi G. Prevalence of

sarcopenia based on different diagnostic criteria using DEXA and appendicular skeletal muscle mass reference values in an Italian population aged 20 to 80. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14:507-12.

20. Kim YS, Lee Y, Chung YS, Lee DJ, Joo NS, Hong D, Song Ge, Kim HJ, Choi YJ, Kim KM. Prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in the Korean population based on the Fourth Korean National Health and Nutritional Examination Surveys. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012;67:1107-13.
21. Masanes F, Culla A, Navarro-Gonzalez M, Navarro-Lopez M, Sacanella E, Torres B, Lopez-Soto A. Prevalence of sarcopenia in healthy community-dwelling elderly in an urban area of Barcelona (Spain). *J Nutr Health Aging.* 2012;16:184-7.
22. Baumgartner RN, Stauber PM, McHugh D, et al. Crosssectional age differences in body composition in persons 60+ years of age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995;50: M307-16
23. Patel HP, Al-Shanti N, Davies LC, Barton SJ, Grounds MD, Tellam RL, Stewart CE, Cooper C, Sayer AA. Lean mass, muscle strength and gene expression in community dwelling older men: findings from the Hertfordshire Sarcopenia Study (HSS). *Calcif Tissue Int.* 2014;95:308-16.
24. Yamada M, Nishiguchi S, Fukutani N, Tanigawa T, Yukutake T, Kayama H, Aoyama T, Arai H. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling Japanese older adults. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14:911-5.
25. Landi F, Liperoti R, Fusco D, Mastropaolo S, Quattrociochi D, Proia A, Russo A, Bernabei R, Onder G. Prevalence and risk factors of sarcopenia among nursing home older residents. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012;67:48-55.
26. Morley JE, Anker SD, von Haehling S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology-update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2014 Dec;5(4):253-9. Erratum in: *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2015 ;6:192.
27. Kim TN, Choi KM. Sarcopenia: definition, epidemiology, and pathophysiology. *J Bone Metab.* 2013;20:1-10.
28. Miljkovic N, Lim JY, Miljkovic I, Frontera WR. Aging of skeletal muscle fibers. *Ann Rehabil Med.* 2015;39:155-62.

29. English KL, Paddon-Jones D. Protecting muscle mass and function in older adults during bed rest. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13:34-9.
30. Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G, Morley JE, Cesari M, Onder G, Woo J, Baumgartner R, Pillard F, Boirie Y, Chumlea WM, Vellas B. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging*. 2008;12:433-50.
31. Maggio M, Lauretani F, De Vita F, Basaria S, Lippi G, Butto V, Luci M, Cattabiani C, Ceresini G, Verzicco I, Ferrucci L, Ceda GP. Multiple hormonal dysregulation as determinant of low physical performance and mobility in older persons. *Curr Pharm Des*. 2014;20:3119-48.
32. Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Sevini F, Panourgia MP, Invidia L, Celani L, Scurti M, Cevenini E, Castellani GC, Salvioli S. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev*. 2007;128:92-105.
33. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69:S4-9.
34. Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Mañas L, Paolisso G, Bayer T, Zeyfang A, Bourdel-Marchasson I, Vischer U, Woo J, Chapman I, Dunning T, Meneilly G, Rodriguez-Saldana J, Gutierrez Robledo LM, Cukierman-Yaffe T, Gadsby R, Schernthaner G, Lorig K. Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13:497-502.
35. von Haehling S, Steinbeck L, Doehner W, Springer J, Anker SD. Muscle wasting in heart failure: An overview. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013;45:2257-65.
36. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11:693-700.
37. Malafarina V, Uriz-Otano F, Iniesta R, Gil-Guerrero L. Sarcopenia in the elderly: diagnosis, physiopathology and treatment. *Maturitas*. 2012;71:109-14.

38. Gregorio L, Brindisi J, Kleppinger A, Sullivan R, Mangano KM, Bihuniak JD, Kenny AM, Kerstetter JE, Insogna KL. Adequate dietary protein is associated with better physical performance among post-menopausal women 60-90 years. *J Nutr Health Aging*. 2014;18:155-60.
39. Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, Harris TB, Tylavsky FA, Newman AB, Lee JS, Sahyoun NR, Visser M, Kritchevsky SB; Health ABC Study. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:150-5.
40. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, Phillips S, Sieber C, Stehle P, Teta D, Visvanathan R, Volpi E, Boirie Y. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14:542-59.
41. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, Boirie Y, Bosaeus I, Cederholm T, Costelli P, Fearon KC, Laviano A, Maggio M, Rossi Fanelli F, Schneider SM, Schols A, Sieber CC. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr*. 2010;29:154-9.
42. Katz PR. An international perspective on long term care: focus on nursing homes. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12:487-492.e1.
43. Trabucchi M, Brizioli E, Pesaresi F. Residenze sanitarie per anziani, Edizioni Il Mulino, Bologna, 2002.
44. Bernabei R, Landi F, Gambassi G et al. Randomised trial of impact of model of integrated care and case management for older people living in the community. *BMJ* 1998; 316: 1348-1351
45. Colombo A, Bonini R. La RSA: governo della risorsa sociale tra crescita, controllo e sviluppo qualitativo. Rapporto Finale. Istituto Regionale di Ricerca della Lombardia (IRER). Milano, 2009. Disponibile su: [www.consiglio.regione.lombardia.it/c/document.../get.file](http://www.consiglio.regione.lombardia.it/c/document.../get.file).
46. De Girolamo G, Picaroli A, Santone G, Falloon I, Morosini P, Fioritti A, Micciolo R. PROGRES GROUP. The severely mentally ill in residential facilities: a National survey in Italy. *Psychol MED*. 2005, 35:421-31.



47. Modesti B. Dal dare cure al prendersi cura. Guida all'accesso ai servizi residenziali per anziani e anziane. Dipartimento politiche socio-sanitarie e ambientali, 2006; 71-72, 78. Disponibile su: [www.pensionati.cisl.it/documenti/documenti/154\\_Allegato.Pdf](http://www.pensionati.cisl.it/documenti/documenti/154_Allegato.Pdf)
48. Ferrucci L, Marchionni N e il Gruppo di lavoro di Valutazione Multidimensionale. Linee guida sull'utilizzazione della valutazione Multidimensionale per l'anziano fragile nella rete dei servizi. *Gerontol*, 2001; 49: 1-76.
49. Ministero della Sanità. Linee Guida del Ministero della Sanità sulle residenze sanitarie assistenziali. *Prospettive Assistenziali*, n.95, Luglio-Settembre 1994. Disponibile su: [www.fondazionepromozionesociale.it/PA\\_indice/106/106\\_linee\\_guida.htm](http://www.fondazionepromozionesociale.it/PA_indice/106/106_linee_guida.htm)
50. Ministero della Salute. La centralità della persona in riabilitazione: nuovi modelli organizzativi e gestionali, 2011. Disponibile su: [www.salute.gov.it/.../C\\_17\\_primopianoNuovo\\_314\\_documenti.pdf](http://www.salute.gov.it/.../C_17_primopianoNuovo_314_documenti.pdf).
51. Gallagher D, Kuznia P, Heshka S, Albu J, Heymsfield SB, Goodpaster B, Visser M, Harris TB. Adipose tissue in muscle: a novel depot similar in size to visceral adipose tissue. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:903-10.
52. Flüchter S, Haghi D, Dinter D, et al. Volumetric assessment of epicardial adipose tissue with cardiovascular magnetic resonance imaging. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:870–878.
53. Fattori R, Tricoci P, Russo V, Lovato L, Bacchi-Reggiani L, Gavelli G, Branzi A, Boriani G. Quantification of fatty tissue mass by magnetic resonance imaging in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:256-61.
54. Pillen S, van Alfen N. Skeletal muscle ultrasound. *Neurol Res*. 2011;33:1016-24.
55. Ticinesi A, Meschi T, Narici MV, Lauretani F, Maggio M. Muscle Ultrasound and Sarcopenia in Older Individuals: A Clinical Perspective. *J Am Med Dir Assoc*. 2017 1;18:290-300.
56. Harris-Love MO, Monfaredi R, Ismail C, Blackman MR, Cleary K. Quantitative ultrasound: measurement considerations for the assessment of muscular dystrophy and sarcopenia. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:172.

57. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11:566-72.
58. NIH. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 524S–32S
59. Scafoglieri A, Clarys JP, Bauer JM, Verlaan S, Van Malderen L, Vantieghem S, et al. Predicting appendicular lean and fat mass with bioelectrical impedance analysis in older adults with physical function decline – the PROVIDE study. *Clin Nutr* 2016;
60. Heymsfield SB, Lohman TG, Wang Z, et al. *Human body composition*. 2nd ed. Human kinetics; Champaign, IL: 2005.
61. Paul W Chamney, Peter Wabel, Ulrich M Moissl, Manfred J Müller, Anja Bosy-Westphal, Oliver Korth, and Nigel J Fuller. A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues. *Am J Clin Nutr* 2007;85:80 –9.
62. Wang Z, Heshka S, Pietrobelli A, Chen Z, Silva AM, Sardinha LB, Wang J, Gallagher D, Heymsfield SB. A new total body potassium method to estimate total body skeletal muscle mass in children. *J Nutr*. 2007;137:1988-91.
63. Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cournot M, Nourhashémi F, Reynish W, Rivière D, Vellas B, Grandjean H. Sarcopenia, calf circumference, and physical function of elderly women: a cross-sectional study. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:1120-4.
64. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di Iorio A, Corsi AM, Rantanen T, Guralnik JM, Ferrucci L. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol* (1985). 2003;95:1851-60.
65. Al Snih S, Markides KS, Ottenbacher KJ, Raji MA. Hand grip strength and incident ADL disability in elderly Mexican Americans over a seven-year period. *Aging Clin Exp Res*. 2004;16:481-6.
66. Bean JF, Kiely DK, Herman S, Leveille SG, Mizer K, Frontera WR, Fielding RA. The relationship between leg power and physical performance in mobility-limited older people. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:461-7.
67. Foldvari M, Clark M, Laviolette LC, Bernstein MA, Kaliton D, Castaneda C, Pu CT, Hausdorff JM, Fielding RA, Singh MA. Association of muscle

power with functional status in community-dwelling elderly women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000;55:M192-9.

68. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, Scherr PA, Wallace RB. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*. 1994;49:M85-94.
69. D Podsiadlo e S Richardson, The timed 'Up & Go': A test of basic functional mobility for frail elderly persons. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1991; 39:142–8.
70. Roig M, Eng JJ, MacIntyre DL, Road JD, Reid WD. Associations of the Stair Climb Power Test with muscle strength and functional performance in people with chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *Phys Ther*. 2010;1774-82.
71. Brzycki M. Strength testing: predicting a one-rep max from repetitions to fatigue. *JOPERD*. 1993;64:88-90.
72. Bean JF, Kiely DK, LaRose S, et al. Is stair climb power a clinically relevant measure of leg power impairments in at-risk older adults? *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:604–609.
73. World Health Organization. Protein and amino acid requirements in human nutrition: Report of a joint WHO/FAO/UNU expert consultation. Geneva: WHO Press; 2007. Report 935.
74. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013 Mar 2;381(9868):752-62. Erratum in: *Lancet*. 2013;382:1328.
75. Scott D, Blizzard L, Fell J, Giles G, Jones G. Associations between dietary nutrient intake and muscle mass and strength in community-dwelling older adults: the Tasmanian Older Adult Cohort Study. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:2129-34.
76. Gaffney-Stomberg E, Insogna KL, Rodriguez NR, Kerstetter JE. Increasing dietary protein requirements in elderly people for optimal muscle and bone health. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:1073-9.
77. Bartali B, Turrini A, Salvini S, Lauretani F, Russo CR, Corsi AM, Bandinelli S, D'Amicis A, Palli D, Guralnik JM, Ferrucci L. Dietary intake estimated

using different methods in two Italian older populations. *Arch Gerontol Geriatr.* 2004;38:51-60.

78. Donatelli F, Corbella D, Di Nicola M, Carli F, Lorini L, Fumagalli R, Biolo G. Preoperative insulin resistance and the impact of feeding on postoperative protein balance: a stable isotope study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E1789-97.
79. Burd NA, Gorissen SH, van Loon LJ. Anabolic resistance of muscle protein synthesis with aging. *Exerc Sport Sci Rev.* 2013;41:169-73.
80. Morais JA, Chevalier S, Gougeon R. Protein turnover and requirements in the healthy and frail elderly. *J Nutr Health Aging.* 2006;10:272-83.
81. Fast-digestive protein supplement for ten days overcomes muscle anabolic resistance in healthy elderly men. Walrand S, Gryson C, Salles J, Giraudet C, Migné C, Bonhomme C, Le Ruyet P, Boirie Y. *Clin Nutr.* 2016;35:660-8.
82. Pennings B, Boirie Y, Senden JM, Gijzen AP, Kuipers H, van Loon LJ. Whey protein stimulates postprandial muscle protein accretion more effectively than do casein and casein hydrolysate in older men. *Am J Clin Nutr.* 2011;93:997-1005.
83. Wall BT, Hamer HM, de Lange A, et al. Leucine co-ingestion improves postprandial muscle protein accretion in elderly men. *Clin Nutr* 2013;2:412-9
84. Bauer JM, Verlaan S, Bautmans I, Brandt K, Donini LM, Maggio M, McMurdo ME, Mets T, Seal C, Wijers SL, Ceda GP, De Vito G, Donders G, Drey M, Greig C, Holmbäck U, Narici M, McPhee J, Poggiogalle E, Power D, Scafoglieri A, Schultz R, Sieber CC, Cederholm T. Effects of a vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement on measures of sarcopenia in older adults, the PROVIDE study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16:740-7.
85. Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev.* 2008;66:S182-94.
86. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med.* 2009;169:626-32.
87. Ceglia L, Harris SS. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Calcif Tissue Int.* 2013;92:151-62.

88. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Dürmüller U, Stähelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res.* 2004;19:265-9.
89. Wacker M, Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients.* 2013;5:111-48.
90. Roth SM, Zmuda JM, Cauley JA, Shea PR, Ferrell RE. Vitamin D receptor genotype is associated with fat-free mass and sarcopenia in elderly men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59:10-5.
91. Snijder MB, van Schoor NM, Pluijm SM, van Dam RM, Visser M, Lips P. Vitamin D status in relation to one-year risk of recurrent falling in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2980-5.
92. Visser M, Deeg DJ, Lips P; Longitudinal Aging Study Amsterdam. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5766-72.
93. Visser M, Deeg DJ, Puts MT, Seidell JC, Lips P. Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in older persons and the risk of nursing home admission. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:616-22
94. Rondanelli M, Faliva M, Monteferrario F, Peroni G, Repaci E, Allieri F, Perna S. Novel insights on nutrient management of sarcopenia in elderly. *Biomed Res Int;* 2015:524948.
95. Muir SW, Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:2291-300.
96. American College of Sports Medicine, Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, Skinner JS. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009; 41:1510-30.
97. Johnston AP, De Lisio M, Parise G. Resistance training, sarcopenia, and the mitochondrial theory of aging. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2008;33:191-9.
98. Holloszy JO. Biochemical adaptations in muscle. Effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle. *J Biol Chem.* 1967;242:2278-82.

99. Pilegaard H, Saltin B, Neufer PD. Exercise induces transient transcriptional activation of the PGC-1alpha gene in human skeletal muscle. *J Physiol*. 2003;546:851-8.
100. Holloszy JO. Exercise-induced increase in muscle insulin sensitivity. *J Appl Physiol* (1985). 2005;99:338-43.
101. Hildrum B, Mykletun A, Hole T, Midthjell K, Dahl AA. Age-specific prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program: the Norwegian HUNT 2 study. *BMC Public Health*. 2007;7:220.
102. Bowen TS, Schuler G, Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015;6:197-207.
103. Bowen TS, Schuler G, Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015;6:197-207.
104. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, Roberts SB, Kehayias JJ, Lipsitz LA, Evans WJ. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med*. 1994;330:1769-75.
105. Candow DG, Chilibeck PD, Abeysekara S, Zello GA. Short-term heavy resistance training eliminates age-related deficits in muscle mass and strength in healthy older males. *J Strength Cond Res*. 2011;25:326-33.
106. Peterson MD, Sen A, Gordon PM. Influence of resistance exercise on lean body mass in aging adults: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43:249-58.
107. Latham NK, Bennett DA, Stretton CM, Anderson CS. Systematic review of progressive resistance strength training in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59:48-61.
108. Liu CJ, Latham NK. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD002759.
109. Yu L. The etiology and exercise implications of sarcopenia in the elderly. *International Journal of Nursing Sciences*, 2015;2:199-203.

110. Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, Bauer J, Beauchet O, Bonnefoy M, Cesari M, Donini LM, Gillette Guyonnet S, Inzitari M, Nourhashemi F, Onder G, Ritz P, Salva A, Visser M, Vellas B. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging*. 2009;13:881-9.
111. Cereda E, Pedrolli C, Klersy C, Bonardi C, Quarleri L, Cappello S, Turri A, Rondanelli M, Caccialanza R. Nutritional status in older persons according to healthcare setting: A systematic review and meta-analysis of prevalence data using MNA(®). *Clin Nutr*. 2016 Dec;35:1282-1290.
112. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, Scherr PA, Wallace RB. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*. 1994 Mar;49:M85-94.
113. Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP. Validation of the cumulative illness rating scale in a geriatric residential population. *J Am Geriatric Soc*. 1995; 43:130-7.
114. Bauer JM, Kaiser MJ, Sieber CC. Sarcopenia in nursing home residents. *J Am Med Dir Assoc*. 2008;9:545-51.
115. Cereda E, Vanotti A. Short dietary assessment improves muscle dysfunction identification by Geriatric Nutritional Risk Index in uncomplicated institutionalised patients over 70 years old. *Clin Nutr*. 2008;27:126-32.
116. Hubbard GP, Elia M, Holdoway A, Stratton RJ. A systematic review of compliance to oral nutritional supplements. *Clin Nutr* 2012;31:293-312.
117. Rondanelli M, Klersy C, Terracol G, Talluri J, Maugeri R, Guido D, Faliva MA, Solerte BS, Fioravanti M, Lukaski H, Perna S. Whey protein, amino acids, and vitamin D supplementation with physical activity increases fat-free mass and strength, functionality, and quality of life and decreases inflammation in sarcopenic elderly. *Am J Clin Nutr*. 2016 Mar;103:830-40.
118. Fiatarone MA, O'Neill EF, Doyle Ryan N, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, Roberts SB, Kehayias JJ, Lipsitz LA, Evans WJ. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *NEJM*, 1994;330:1769-75
119. Bonnefoy M, Cornu C, Normand S, Boutitie F, Bugnard F, Rahmani A, Lacour JR, Laville M. The effects of exercise and protein-energy supplements on

body composition and muscle function in frail elderly individuals: a long-term controlled randomised study. *Br J Nutr.* 2003;89:731-9.

120. Devries MC, Phillips SM. Supplemental protein in support of muscle mass and health: advantage whey. *J Food Sci.* 2015;80:A8-A15.
121. Borack MS, Volpi E. Efficacy and Safety of Leucine Supplementation in the Elderly. *J Nutr.* 2016;146:2625S-2629S.
122. Ceglia L, Harris SS. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Calcif Tissue Int.* 2013;92:151-62.