

**Alberto Pilotto,  
Roberto Aquilani<sup>1</sup>,  
Federica Boschi<sup>2</sup>,  
Annalisa Barbieri<sup>2</sup>,  
Maria Luisa Amerio<sup>3</sup>,  
Maria Antonia Fusco<sup>4</sup>**

Unità Operativa Complessa di Geriatria,  
Azienda ULSS 16 Padova, Ospedale  
S. Antonio, Padova; <sup>1</sup> Servizio di  
Fisiopatologia Metabolico-Nutrizionale  
e Nutrizione Clinica, Fondazione  
S. Maugeri, IRCCS, Istituto Scientifico  
di Montescano, Montescano, Pavia;  
<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze del Farmaco,  
Università di Pavia; <sup>3</sup> Direttore SOC  
Dietetica e Nutrizione Clinica, Ospedale  
Cardinal Massaia, Asti; <sup>4</sup> Primario Emerito  
Dietologia e Nutrizione, Azienda Ospedaliera  
San Camillo Forlanini, Roma

## **Fragilità e sarcopenia nell'anziano: la posizione della Fondazione A.D.I. (Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica)**

L'Italia è uno tra i Paesi con il più alto tasso di longevità. In Europa siamo secondi solo alla Germania che ha il più alto numero di anziani in rapporto alla popolazione. I dati Istat (Rapporto 2007) ci dicono che su un totale di 59,1 milioni di abitanti, gli over 65 risultano essere 11,8 milioni, raggiungendo una percentuale pari al 19,9% della popolazione totale, che si stima possa arrivare al 26,5% entro il 2030. Dal 1980 al 2005 il numero di ultrasessantacinquenni è aumentato del 50%, mentre quello di ultraottantenni di oltre il 150%. Contemporaneamente è cresciuto l'interesse per l'anziano fragile o meglio per il concetto di fragilità. *Senectus ipsa est morbus* (*La vecchiaia è per se stessa una malattia*) affermava lo scrittore latino Publio Terenzio Afro, nel quarto atto, scena prima, della commedia *Formione*. Di parere opposto è Cicerone, che nel *De senectute* esalta i vantaggi della terza età. In un mondo di persone sempre più attive forse la verità sta nel mezzo: è bello invecchiare quando si è in salute il che vuol dire che non tutti gli anziani sono fragili. Intorno a questo concetto, comunque, non c'è ancora pieno accordo. Indubbiamente la fragilità è una condizione dinamica di aumentata vulnerabilità, che riflette modificazioni fisiopatologiche età-correlate di natura multi-sistemica, associata a un aumentato rischio di outcome negativi, quali istituzionalizzazione, ospedalizzazione e morte. Appurato che la fragilità nell'anziano è determinata da un disordine di multipli sistemi fisiologici che interagiscono tra loro, possiamo comunque affermare che due paradigmi principali definiscono la fragilità:

- il paradigma biomedico che vede la fragilità come una sindrome fisiologica caratterizzata dalla riduzione delle riserve funzionali e dalla diminuita resistenza agli *stressors* risultante dal declino cumulativo di sistemi fisiologici multipli;
- il paradigma bio-psico-sociale per cui la fragilità è uno stato dinamico che colpisce un individuo che sperimenta perdite in uno o più domini funzionali (fisico, psichico, sociale).

Indipendentemente dalle definizioni operative, nell'anziano fragile, la fisiologica riduzione dei meccanismi omeostatici dell'organismo avviene in maniera accelerata e clinicamente rilevabile come patologia. L'invecchiamento si accompagna a una diminuzione progressiva della massa muscolare nota come sarcopenia che limita l'autonomia e rende più fragili le persone anziane verso le aggressioni esterne. La sarcopenia può interessare il 20% della popolazione di età compresa fra 65 e 70 anni e fino al 40% degli ultraottuagenari e può associarsi ad alterazioni della capacità immunologica dell'individuo. Gli effetti della cattiva nutrizione e della sarcopenia si sovrappongono contribuendo al declino funzionale dell'apparato muscolo-scheletrico, responsabile della compromissione dell'andatura e dell'equilibrio e correlato a un elevato rischio di cadute e di conseguenti temibili fratture. La patologia diventa così parte integrante della quotidianità e

l'anziano si sente ancora più debole, meno efficiente e di grande peso per la famiglia. Non va dimenticato che in Italia, secondo i dati Istat nel 2009 vi erano 1,6 milioni di anziani in condizione di povertà relativa e 647 mila in condizione di povertà assoluta. Questo dato non può che essere peggiorato negli ultimi cinque anni. L'impatto altamente negativo della compromissione multidimensionale sul rischio di isolamento e mortalità conferma che la fragilità è la condizione più comune associata a mortalità nell'anziano. Bassi livelli di attività e la diminuzione dell'apporto proteico e di micronutrienti nella dieta possono scatenarla e accelerarla. Per questi motivi

nella pratica clinica diventa cruciale identificare, misurare e trattare la fragilità. Obiettivo primario delle cure è la conservazione della massima autonomia personale e sociale. Una corretta nutrizione caratterizzata da un sufficiente apporto energetico e associata all'implementazione dell'apporto proteico e a un esercizio fisico mirato e costante può favorire le condizioni di salute e di autonomia del soggetto anziano e prevenire gravi complicanze. La Fondazione ADI, in relazione all'importanza dei temi appena accennati in questa introduzione, ha ritenuto opportuno pubblicare e rendere disponibili quattro articoli che ne definiscono la posizione a riguardo.

*Giuseppe Fatati*  
Presidente Fondazione ADI

**Alberto Pilotto**

Unità Operativa Complessa di Geriatria,  
Azienda ULSS 16 Padova,  
Ospedale S. Antonio, Padova

## Fragilità nell'anziano: dalla fisiopatologia alla diagnosi

**PAROLE CHIAVE**

Fragilità, valutazione multidimensionale,  
Indice Prognostico Multidimensionale

### Definizione

La fragilità è definita come una condizione dinamica di aumentata vulnerabilità, che riflette modificazioni fisiopatologiche età-correlate di natura multi-sistemica, associata a un aumentato rischio di outcome negativi, quali cadute, delirium, disabilità, istituzionalizzazione, ospedalizzazione e morte <sup>1</sup>.

### Fisiopatologia

Attualmente vi è accordo nel ritenere che la fragilità nell'anziano sia determinata da un disordine di multipli sistemi fisiologici che interagiscono tra loro. È noto che l'invecchiamento è caratterizzato da una graduale perdita delle riserve fisiologiche; nell'anziano fragile, tuttavia, la fisiologica riduzione dei meccanismi omeostatici dell'organismo avviene in maniera accelerata e clinicamente rilevabile come patologica.

Recenti studi suggeriscono che nel percorso di sviluppo della fragilità, alcuni organi e sistemi quali il sistema nervoso centrale (SNC), i sistemi endocrino, immunitario e muscolo scheletrico siano coinvolti in maniera particolarmente rilevante e strettamente integrata tra loro <sup>2</sup>. In questo contesto la *sarcopenia*, definita come una progressiva perdita di massa muscolare scheletrica associata a perdita di forza e potenza muscolare, viene considerata come una componente chiave della fragilità dell'anziano <sup>3</sup>. In condizioni fisiologiche infatti, l'omeostasi muscolare viene mantenuta in equilibrio tra formazione di nuove cellule muscolari, ipertrofia e perdita proteica grazie al coordinamento delle attività dei sistemi neuro-immuno-endocrino modulati e regolati dallo stato nutrizionale e dall'attività fisica. Con la fragilità, questo delicato equilibrio si rompe, e le componenti reattive di infiammazione (interleukina 6, TNF $\alpha$ , PCR) e di ossidazione accelerano sia la perdita di massa e forza muscolare (sarcopenia) che la riduzione funzionale espressione clinica di tale perdita <sup>4</sup>.

Da un punto di vista clinico va notato tuttavia che anche una riduzione delle riserve in altri apparati come quello cardiocircolatorio, respiratorio, renale, emopoietico, il metabolismo glico-lipidico e lo stato nutrizionale possono influenzare direttamente e/o indirettamente la cascata funzionale e biologica caratteristica della condizione di fragilità <sup>5</sup>.

**CORRISPONDENZA**

Alberto Pilotto  
alberto.pilotto@sanita.padova.it

## Modelli di fragilità

Recentemente sono stati proposti diversi metodi di studio della fragilità che corrispondono a differenti modelli concettuali di fragilità. Secondo il *modello fenotipico* la fragilità è una sindrome fisiopatologica che identifica un fenotipo specifico di anziano fragile la cui diagnosi è posta sulla presenza di almeno tre delle seguenti cinque caratteristiche: a) perdita di peso non intenzionale; b) astenia e facile affaticabilità; c) basso livello di attività fisica; d) lenta velocità del cammino in un percorso di 4,5 metri; e) ridotta forza muscolare della mano <sup>6</sup>. Una versione di questo strumento diagnostico, basata sulla valutazione di soli tre item, è stata successivamente validata e applicata in alcuni contesti clinici <sup>7</sup>. Secondo il *modello dell'accumulo di deficit* la fragilità è il risultato di un progressivo accumulo di deficit funzionali, sensoriali e clinici che aumentano il rischio di outcome negativi. In questo caso la fragilità viene misurata mediante un Indice di Fragilità (*Frailty Index*) calcolato dalla somma dei deficit in scale che possono comprendere un numero di item variabile da 32 a 70 <sup>8</sup>.

Il confronto diretto dei diversi metodi indica che in termini prognostici il modello dell'accumulo di deficit garantisce una definizione più precisa del rischio rispetto all'approccio basato sul modello fenotipico <sup>9</sup>. Appare evidente, tuttavia, che i diversi modelli di fragilità, basati su diversi strumenti diagnostici, catturano traiettorie cliniche differenti di fragilità nell'anziano rendendo difficili le comparazioni di natura epidemiologica e clinica tra i diversi studi <sup>10</sup>.

Di fatto nessuno di questi strumenti presenta caratteristiche trasferibili concretamente alla pratica clinica, in quanto nessuno di questi metodi di studio della fragilità dimostra caratteristiche "clinimetriche", in termini di 1) calibrazione, 2) accuratezza prognostica, 3) trasferibilità nei diversi contesti clinici e 4) sensibilità alle variazioni nel tempo, requisiti indispensabili per indirizzare e valutare in modo appropriato gli interventi clinici e assistenziali sia di tipo terapeutico che di prevenzione della fragilità nel singolo individuo <sup>11</sup>.

## Approccio clinico alla fragilità: la valutazione multidimensionale

Recentemente un nuovo concetto operativo di fragilità è emerso in relazione alla necessità d'impiego nella pratica clinica <sup>12</sup>. Secondo questo *modello operativo* la fragilità viene interpretata come una condizione multidimensionale <sup>13</sup> in cui multipli domini (o dimensioni), come quello biologico, funzionale,

psicologico e sociale, interagiscono tra loro determinando e caratterizzando la fragilità. Secondo questo modello, poiché alla base dell'aumentato rischio di outcome negativi dell'anziano fragile, quali ospedalizzazione o morte, vi è l'interazione delle diverse "dimensioni" biologica, funzionale, psicologica, clinica e sociale, la *valutazione multidimensionale* (VMD), esplorando in maniera qualitativa e quantitativa le multiple dimensioni del soggetto, è lo strumento di scelta per identificare e misurare la condizione di fragilità dell'anziano <sup>14</sup>.

Da un punto di vista operativo la VMD si attua somministrando al paziente scale di valutazione specifiche per ogni campo da esplorare quali la disabilità funzionale, la cognitivtà, il tono dell'umore, lo stato nutrizionale, la comorbilità, l'impiego dei farmaci, il rischio di caduta o di comparsa di lesioni da decubito, ma anche lo stato abitativo e il contesto sociale e assistenziale del soggetto. Meta-analisi di studi clinici randomizzati condotti in tutto il mondo hanno dimostrato che l'impiego della VMD riduce significativamente la mortalità e migliora lo stato funzionale e cognitivo dei soggetti trattati <sup>15</sup> confermando che da un punto di vista clinico la fragilità è un concetto multidimensionale in cui i diversi domini aggregano insieme per definire la condizione di rischio di outcome negativi per l'anziano <sup>14 15</sup>.

## Il Multidimensional Prognostic Index

Il *Multidimensional Prognostic Index* (MPI) è un indice prognostico di mortalità basato sulla esecuzione di una VMD, sviluppato e validato nell'anziano ospedalizzato <sup>16</sup>. L'MPI è basato su un algoritmo matematico che include informazioni relative a 8 domini quali attività basali e strumentali della vita quotidiana (ADL, IADL); stato cognitivo valutato mediante lo *Short Portable Mental Status Questionnaire* (SPMSQ); stato nutrizionale valutato con il *Mini Nutritional Assessment* (MNA); rischio di lesioni da decubito valutato mediante la scala di *Exton-Smith* (ESS); multi-morbilità valutata mediante il *Cumulative Index Rating Scale* (CIRS); numero di farmaci assunti e stato abitativo del soggetto. Recentemente è stata validata una versione del MPI in soggetti anziani residenti a domicilio e/o in istituto per anziani (RSA) basata su informazioni relative a 9 domini esplorati con VMD standardizzata secondo la SvAMA (Scheda di Valutazione Multidimensionale dell'Anziano e dell'Adulto) <sup>17</sup>. Il MPI può essere espresso sia come indice numerico continuo da 0 (assenza di rischio) a 1 (massimo rischio) sia in tre gradi di rischio di mortalità: basso (MPI-1), moderato (MPI-2) o severo (MPI-3) secondo opportuni cut-off.

Il MPI è stato impiegato e validato in numerosissime coorti di pazienti anziani affetti da specifiche patologie acute e croniche <sup>18</sup> risultando sempre un indice ottimamente calibrato, riproducibile e altamente accurato nello stratificare i soggetti anziani in diversi gruppi di rischio di mortalità a breve e lungo termine (Tab. I), come confermato da recenti autorevoli review e meta-analisi <sup>19,20</sup>.

Recentemente il MPI è stato validato in una ampia popolazione multicentrica di oltre 2.000 soggetti anziani reclutati in 20 Unità Operative di Geriatria in Italia confermando la buona accuratezza prognostica anche tenendo conto della variabilità tra i diversi centri di reclutamento dei pazienti e dimostrando la ottima trasferibilità clinica del MPI in diversi contesti operativi clinici <sup>21</sup>. Dallo stesso studio, inoltre, è emerso che il MPI è significativamente più accurato nel predire la mortalità di altri indici di fragilità quali

l'indice di fragilità fenotipica di Fried modificato <sup>8</sup> e gli indici di fragilità secondo l'accumulo di deficit a 32 e 70 item <sup>9</sup> (Tab. II).

Inoltre, il MPI si è dimostrato strumento sensibile alle variazioni multidimensionali del soggetto nel tempo, essendo in grado di misurare il rischio in senso dinamico nel singolo individuo <sup>22</sup> e dimostrando pertanto tutte le caratteristiche clinimetriche necessarie a uno strumento di valutazione dell'anziano fragile da impiegare sia in ambito di ricerca che nella pratica clinica <sup>12</sup>.

## Conclusioni

La identificazione, il trattamento e la prevenzione della fragilità nell'anziano rappresentano oggi una delle sfide principali della medicina geriatrica. Il po-

**Tabella I.** Studi clinici con impiego del MPI.

Patologia	Voce bibliografica	N. pazienti	Accuratezza espressa come AUC (IC 95%)	Durata follow-up	Accuratezza degli Indici di confronto vs. MPI
Patologia acuta o riacutizzazione di patologia cronica	Rejuvenation Res 2008;11:151-61	<b>838</b> Coorte sviluppo	0,75, 0,70-0,80	6 mesi	
		<b>856</b> Coorte validazione	0,75, 0,71-0,80	1 anno	
Patologia acuta o riacutizzazione di patologia cronica	J Nutr Health Aging 2011;15:169-73	<b>4.088</b>	0,76, 0,74-0,79	1 mese	m-MPI = 0,75, 0,72-0,78
			0,72, 0,70-0,74	1 anno	m-MPI = 0,71, 0,69-0,73
Patologia acuta o riacutizzazione di patologia cronica	PLoS One 2012;7:e29090 (1-9)	<b>2.033</b> Multi-centrico	0,76, 0,72-0,80	1 mese	IF-FM = 0,685, 0,64-0,73; p < 0,0001 IF-K = 0,738, 0,69-0,78, p < 0,0001 IF-J = 0,724, 0,68-0,77, p < 0,0001
			0,75, 0,72-0,78	1 anno	IF-FM = 0,69, 0,67-0,72, p < 0,0001 IF-K = 0,73, 0,70-0,76, p < 0,0001 IF-J = 0,73, 0,70-0,75, p < 0,0001
Scompenso cardiaco	Circulation Heart Fail 2010;3:14-19	<b>376</b>	M = 0,83, 0,75-0,90 F = 0,80, 0,71-0,89	1 mese	NYHA = M: 0,63, 0,57-0,69, p = 0,015; F: 0,65, 0,55-0,75, p = 0,064; EFFECT = M: 0,69, 0,58-0,79, p = 0,045; F: 0,71, 0,55-0,87), p = 0,443; ADHERE = M: 0,65, 0,52-0,78, p = 0,023; F: 0,67, 0,49 to 0,83, p = 0,171

(segue)

Tabella I - continua)

Patologia	Voce bibliografica	N. pazienti	Accuratezza espressa come AUC (IC 95%)	Durata follow-up	Accuratezza degli Indici di confronto vs. MPI
Polmonite	J Gerontol A Biol Med Sci 2009;64:880-7	134	0,83, 0,75-0,87	1 mese	PSI = 0,71, 0,62-0,78, p = 0,019
			0,79, 0,71-0,85	6 mesi	PSI = 0,69, 0,61-0,77, p = 0,035
			0,80, 0,72-0,86	1 anno	PSI = 0,75, 0,65-0,82, p = 0,185
Attacco ischemico transitorio	J Neurol 2012;259:670-78	654	0,82, 0,75-0,89	1 mese	
			0,80, 0,74-0,86	6 mesi	
			0,77, 0,72-0,82	1 anno	
Emorragia digestiva	Best Pract Res Clin Gastroenterol 2009;23:829-37	91	0,76, 0,58-0,94	1 mese	Rockall = 0,57, 0,40-0,74; Blatchford = 0,61, 0,42-0,80
	Dig Dis 2007;25:124-8	36	OR = 10,47, 2,04-53,6	2 anni	
Cirrosi epatica	Best Pract Res Clin Gastroenterol 2009;23:829-37	129	0,90, 0,85-0,96	1 anno	Child-Plugh = 0,70, 0,52-0,88, p = 0,03
Demenza	J Alzheimer Dis 2009;18:191-9	262	0,77, 0,73-0,84	1 mese	
			0,78, 0,72-0,83	1 anno	
Insufficienza renale cronica	J Nephrol 2010;23:S5-10	786	0,70, 0,66-0,73	1 anno	eGFR = 0,58, 0,54-0,61, p < 0,001
	Rejuvenation Res 2012;15:82-8	1198	C-Index: 0,65, 0,62-0,68	2 anni	eGFR = 0,58 0,55-0,61, p < 0,0001 L'aggiunta dell'MPI all'eGFR incrementa il C-index da 0,58 a 0,65, p < 0,0001

AUC: Area Under the Curve; m-MPI: MPI-Mini Nutritional Short Form Examination; IF-FM: Indice Fragilità, Fried modificato; IF-K: Indice di Fragilità, Kulminski; IF-J: Indice di Fragilità, Jones; NYHA: New York Heart Association; EFFECT: Enhanced Feedback for Effective Cardiac Treatment; ADHERE: Acute Decompensated Heart Failure National Registry scores; PSI: Pneumonia Severity Score

tente impatto della compromissione multidimensionale sul rischio di mortalità nel soggetto anziano conferma quanto recentemente riportato, cioè che la fragilità è la più comune condizione associata a mortalità nell'anziano<sup>23</sup>. Ciò suggerisce che nella pratica clinica diventa cruciale identificare e misurare la fragilità. L'implementazione sistematica dell'MPI nella pratica clinica geriatrica potrebbe migliorare sostanzialmente il nostro approccio alla cura degli anziani<sup>18</sup>.

### Bibliografia

- Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. *Frailty in elderly people*. Lancet 2013;381:752-62.
- Fried LP, Xue QL, Cappola AR, et al. *Nonlinear multisystem physiological dysregulation associated with frailty in older women: implication for etiology and treatment*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2009;64:1049-57.
- Cruz-Jentoff AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. *Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People*. Age Ageing 2010;39:412-23.



**Tabella II.** Accuratezza di 4 Indici di Fragilità in 2.033 pazienti anziani ospedalizzati in 20 UOC di Geriatria in Italia (da Pilotto et al., mod.)<sup>21</sup>.

Indice di Fragilità	Mortalità a 1 mese	Mortalità a 1 anno
FI-SOF (Fried modificato): Esrud, 2008 3 items: Perdita peso non-intenzionale; incapacità ad alzarsi da una sedia per 5 volte senza l'uso delle braccia; ridotta energia muscolare	0,685 0,64-0,73	0,694 0,67-0,72
Indice di Fragilità a 32 item: Kulminski, 2007 Difficoltà a mangiare, vestirsi, camminare, entrare/uscire dal letto, andare in bagno, lavarsi, usare il telefono, uscire di casa, fare acquisti, cucinare, svolgere leggeri lavori casalinghi, assumere le medicine, gestire il denaro, artrite, morbo di Parkinson, glaucoma, diabete, problema di stomaco, storia di attacco cardiaco, ipertensione, storia di ictus, influenza, frattura di femore, fratture ossee, problemi di intestino o urinari, demenza, problemi di vista, udito, denti, e piedi.	0,738 0,69-0,78	0,729 0,70-0,76
Indice di Fragilità a 10 domini: Jones, 2004 Stato cognitivo, umore e motivazione, comunicazione, mobilità, equilibrio, funzione intestinale ed urinaria, IADL/ADL, nutrizione, stato sociale	0,724 0,68-0,77	0,727 0,70-0,75
Multidimensional Prognostic Index (MPI) a 8 domini: Pilotto 2008. ADL, IADL, SPMSQ, Scala di Exton-Smith, Mini Nutrizionale Assessment, Indice di Comorbidità, Numero Farmaci, Stato co-abitazione	0,765 0,72-0,80	0,750 0,72-0,78

MPI vs. FI-SOF  $p < 0,0001$ ; vs. FI-CD  $p < 0,0005$ ,  $< 0,0001$ ; vs. FI-CGA  $p < 0,0001$

- 4 Howard C, Ferrucci L, Sun K, et al. *Oxidative protein damage is associated with poor grip strength among older women living in the community*. J Appl Physiol 2007;103:17-20.
- 5 Fontana L, Addante F, Copetti M, et al. *Identification of a metabolic signature for multidimensional impairment and mortality risk in hospitalized older patients*. Aging Cell 2013;12:459-66.
- 6 Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001;56A:M146-56.
- 7 Esrud KE, Ewing SK, Taylor BC, et al. *Comparison of two frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women*. Arch Intern Med 2008;168:382-9.
- 8 Rockwood K, Mitnitski A. *Frailty in relation to the accumulation of deficits*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2007;62:722-7.
- 9 Kulminski AM, Ukraintseva SV, Kulminskaya IV, et al. *Cumulative deficits better characterize susceptibility to death in elderly people than phenotypic frailty: lesson from the Cardiovascular Health Study*. J Am Geriatr Soc 2008;56:898-903.
- 10 Collard RM, Boter H, Schoevers RA, et al. *Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review*. J Am Geriatr Soc 2012;60:1487-92.
- 11 De Vries NM, Staal JB, van Ravensberg CD, et al. *Outcome instruments to measure frailty: a systematic review*. Ageing Res Rev 2011;10:104-14.
- 12 Rodriguez-Manas L, Fear C, Mann G, et al. *Searching for an operational definition of frailty: a Delphi method based consensus statement. The Frailty Operative Definition-Consensus Conference Project*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2013;68:62-7.
- 13 Sourial N, Wolfson C, Bergman H, et al. *A correspondence analysis revealed frailty deficits aggregate and are multidimensional*. J Clin Epidemiol 2010;63:647-54.
- 14 Malaguarnera M, Vacante M, Frazzetto PM, et al. *What is the frailty in elderly? Value and significance of the multidimensional assessments*. Arch Gerontol Geriatr 2013;56:23-6.
- 15 Ellis G, Whitehead MA, O'Neill D, et al. *Comprehensive Geriatric Assessment for older adults admitted to hospital*. Cochrane Database Syst Rev 2011;7:CD006211.
- 16 Pilotto A, Ferrucci L, Franceschi M, et al. *Development and validation of a Multidimensional Prognostic Index for 1-year mortality from the comprehensive geriatric assessment in hospitalized older patients*. Rejuvenation Res 2008;11:151-61.
- 17 Pilotto A, Gallina P, Fontana A, et al. *Development and validation of a Multidimensional Prognostic Index for Mortality based on a standardized multidimensional assessment schedule (MPI-SVaMA) in community-dwelling older subjects*. JAMA 2013;14:287-92.
- 18 Pilotto A, Panza F, Ferrucci L. *A Multidimensional Prognostic Index in common conditions leading to death in older patients*. Arch Intern Med 2012;172:594-5.
- 19 Siontis GC, Tzoulaki I, Ioannidis JP. *Predicting death: an empirical evaluation of predictive tools for mortality*. Arch Intern Med 2011;171:1721-6.
- 20 Yourman LC, Lee SJ, Schonberg MA, et al. *Prognostic indices for older adults. A systematic review*. JAMA 2012;307:182-92.
- 21 Pilotto A, Rengo F, Marchionni N, et al. on behalf of the FIRI-SIGG Study group. *Comparing the prognostic accuracy for all-cause mortality of the Frailty Instruments: a multicentre 1-year follow-up in hospitalized older patients*. PLoS One 2012;7:e29090.
- 22 Pilotto A, D'Onofrio G, Panza F, et al. *Treatment of Late-Life Major Depressive Disorder with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Improves the Multidimensional Prognostic Index (MPI)*. J Clin Psychopharmacol 2012;32:726-9.
- 23 Shamlilian T, Talley KMC, Ramakrishnan R, et al. *Association of frailty with survival: a systematic literature review*. Ageing Res Rev 2013;12:719-36.

**Roberto Aquilani,  
Federica Boschi\*,  
Annalisa Barbieri\***

*Servizio di Fisiopatologia Metabolico-Nutrizionale e Nutrizione Clinica, Fondazione S. Maugeri, IRCCS, Istituto Scientifico di Montescano, Montescano, Pavia;  
\*Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università di Pavia*

## **Stato immunitario, complicanze infettive e farmacoeconomia nel paziente sarcopenico**

### **PAROLE CHIAVE**

*Sarcopenia, immunità, amino acidi essenziali*

La sarcopenia, cioè la riduzione di massa e forza muscolari, può associarsi ad alterazioni della capacità immunologica dell'individuo, per cui il soggetto sarcopenico ha un aumentato rischio di sviluppare un'infezione che può decorrere anche in forma subclinica, per esempio una batteriuria asintomatica. L'associazione Sarcopenia e Alterazione Immunologica (SAI) può essere presente già in situazioni para-fisiologiche, come l'età anziana<sup>1</sup>. Infatti, la sarcopenia può interessare il 20% di anziani di età compresa fra 65 e 70 anni e fino al 40% degli ultraottuagenari<sup>2</sup> ed è ben documentato che l'età avanzata è caratterizzata da un'alterazione della risposta immunitaria ai germi. Di conseguenza la SAI può indurre forme progressive di fragilità in un anziano pur apparentemente sano<sup>3</sup>. La SAI però acquista un'importanza determinante in campo patologico dove è più frequente e severa in qualsiasi fase della malattia (acuta, subacuta, cronica) indipendentemente dall'età del soggetto. Viene rimessa in discussione la prognosi funzionale e di vita, vengono dilatati i tempi di degenza ospedaliera, ne risultano incrementati i costi sanitari. Sotto il profilo fisiopatologico, in uno stato di malattia, la sarcopenia e l'alterazione immunologica condividono uno stesso meccanismo metabolico rappresentato, in ultima analisi, da un introito di Amino Acidi Essenziali (AAE), da parte del paziente, inadeguato sia a ripianare la quantità consumata nel muscolo e/o rilasciata dal muscolo sia a soddisfare l'aumentata richiesta in AAE del sistema immunitario sistemico e locale (intestino) per i processi di duplicazione, proliferazione, differenziazione cellulari e per l'attività fagocitaria<sup>4</sup>. Durante stress metabolico il fabbisogno in AAE del sistema immunitario viene in un primo momento, totalmente o in parte, soddisfatto dagli amino acidi rilasciati dal muscolo. Ciò determina un peggioramento della perdita di massa e forza contrattile. Col perdurare dello stress metabolico e in rapporto all'entità di quest'ultimo, senza un adeguato apporto esterno di AAE, il rilascio muscolare di AAE può non essere sufficiente per sostenere l'iperattività immunitaria (Fig. 1).

### **Importanza degli amino acidi per l'attività immunitaria**

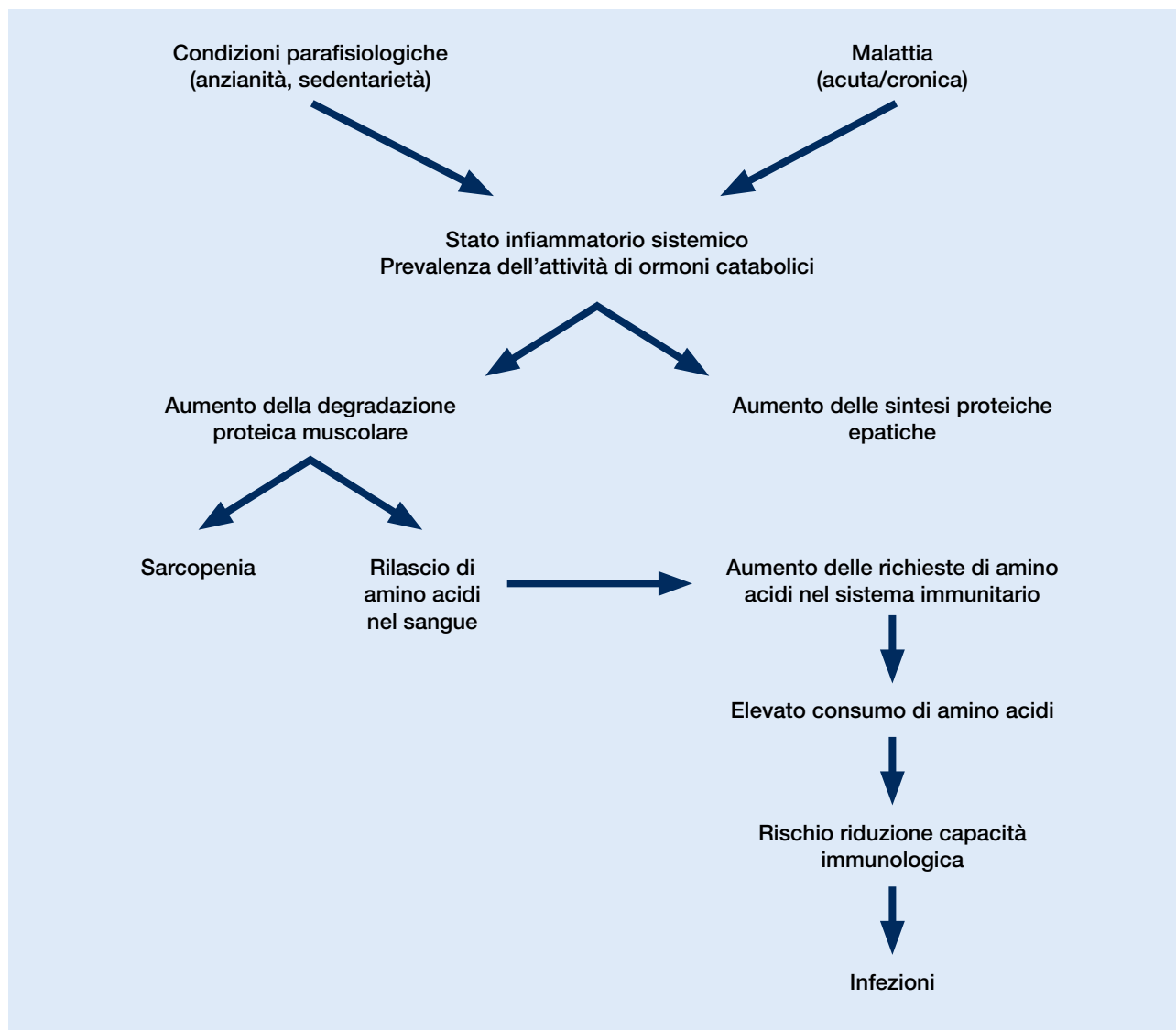
#### *In situazioni fisiologiche*

In condizioni di normalità, gli AAE nel loro complesso e diversi amino acidi specifici come glutamina (semi essenziale), arginina (semi essenziale), glicina, taurina, triptofano, cisteina, vengono consumati dalle cellule immunitarie<sup>4</sup> per sintetizzare le proteine necessarie alla proli-

### **CORRISPONDENZA**

*Federica Boschi  
federica.boschi@unipv.it*





**Figura 1.** Momenti eziopatogenetici comuni alla sarcopenia e alle alterazioni immunologiche.

ferazione, crescita, attività fagocitaria delle cellule immunocompetenti e, rispettivamente, per modulare la risposta immunologica. La Tabella I sintetizza le principali attività pro immunitarie degli amino acidi.

### *In situazioni patologiche*

Dato l'ampio utilizzo degli amino acidi da parte delle cellule immunocompetenti già in condizioni di normalità, è comprensibile che durante una condizione di ipercatabolismo comunque indotto, il fabbisogno in amino acidi, specie AAE, sia significativamente aumentato. Come da Figura 1, l'inadeguatezza della fornitura alle cellule immunocompetenti di amino acidi contribuisce ad aumentare il rischio di complicanze infettive, determina il ritardo della risoluzione di un'infezione, facilita

le ricorrenze infettive. Questo spiega i tentativi terapeutici di immunonutrizione.

## **Immunutrizione ed infezioni**

### *Immunonutrizione*

L'immunonutrizione è la supplementazione di nutrienti specifici individuali aventi una potenziale capacità immunomodulatrice tale da ridurre l'incidenza di infezioni. I nutrienti più usati sono i grassi polinsaturi Omega 3, i nucleotidi, la glutamina, l'arginina, di solito variamente associati. Tuttavia bisogna precisare che nella pratica clinica l'immunonutrizione è raramente usata per almeno due motivi. Primo, i trials clinici effettuati e le metanalisi condotte sull'efficacia delle formule di immunonutrizione praticamente hanno riguardato

**Tabella I.** Amino acidi modulatori dell'attività immunologica

<b>AMINO ACIDI</b>	<b>ATTIVITÀ</b>
Glutamina <sup>5</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Substrato energetico primario del tessuto linfoide intestinale</li> <li>• Regolazione delle funzioni dei linfociti e dei monociti/macrofagi</li> <li>• Preservazione di struttura e funzione della barriera intestinale</li> <li>• Regolazione della sintesi del glutatione</li> </ul>
Leucina <sup>4</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Attivazione del segnale mTOR per iniziare sintesi di: catena peptidica, ribosomi, proteine contrattili del muscolo</li> </ul>
Arginina <sup>5</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regolazione della proliferazione e della memoria dei linfociti T</li> </ul>
Cisteina/Cistina <sup>4</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Influenza sulle interrelazioni fra linfociti e monociti</li> <li>• Mantenimento dello stato redox delle cellule immunocompetenti</li> </ul>
Triptofano <sup>4</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effetto immunoinibente</li> </ul>
Taurina <sup>4</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il più abbondante amino acido dei leucociti</li> </ul>
Glicina <sup>4</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riduzione del rilascio da parte dei macrofagi delle citochine proinfiammatorie TNFalfa e IL-1</li> </ul>

la loro somministrazione solo nei reparti chirurgici (in periodo pre-post chirurgico). Secondo, l'elevato costo ne ha limitato l'uso routinario anche in ambiente chirurgico<sup>5</sup>.

Due indagini recenti hanno evidenziato che la supplementazione orale di 8 g di AAE è riuscita a esercitare una difesa efficace contro le infezioni.

## **Effetti della supplementazione degli amino acidi essenziali sulla frequenza delle infezioni ospedaliere. Aspetti di farmaco-economia**

L'utilità degli AAE nel potenziare le risposte di difesa immunologica alle infezioni è stata recentemente documentata in due studi condotti in pazienti ospedalizzati caratterizzati da un altissimo rischio infettivo (infezioni ospedaliere). Il primo studio<sup>6</sup> è stato condotto in un reparto di riabilitazione intensiva geriatrica in cui pazienti ottuagenari (n = 80) erano stati ricoverati 10-21 giorni dopo l'evento indice rappresentato da chirurgia per frattura femore/bacino (60%) e/o ictus (30%) e/o altre condizioni patologiche (10%). I risultati hanno evidenziato nella popolazione ricoverata una frequenza di infezione, nel primo mese di ricovero, del 67,5% (54/80 pazienti). Tuttavia i pazienti randomizzati a ricevere 8 g AAE svilupparono il 30% in meno di infezioni (21/40 pazienti = 52,5%) rispetto al gruppo placebo (33/40 pazienti = 82,5%) (p < 0,02). Le infezioni erano prevalentemente del tratto urinario e, in misura minore, delle vie aeree inferiori (addensamento polmonare).

Il secondo studio<sup>7</sup> è stato condotto in una divisione di riabilitazione per gravi cerebrolesioni acquisite in seguito a ictus ischemico (68,8%), emorragia sub arac-

noidea (17,6%), trauma cranico (7,2%), arresto cardiocircolatorio (6,4%). Il ricovero dei pazienti (n = 125; 63 ± 15 anni) è avvenuto a quasi 3 mesi dopo l'evento acuto. La loro provenienza era di solito l'unità di cura intensiva. Nel primo mese, 60 pazienti (= 48%) svilupparono infezione soprattutto del tratto urinario. Tuttavia la frequenza nei soggetti randomizzati a ricevere 8 g di AAE risultò essere il 23,2% inferiore rispetto a quella osservata nel gruppo placebo. Infatti i soggetti AAE (n = 63) svilupparono 23 episodi infettivi (36,5%), mentre il gruppo placebo (n = 62) sviluppò 37 infezioni (59,7%).

Relativamente allo studio condotto su soggetti anziani<sup>6</sup> un'analisi costo/efficacia degli AAE<sup>8</sup> ha evidenziato vantaggi economici diretti e indiretti derivanti dalla supplementazione. Infatti come vantaggio diretto per l'amministrazione ospedaliera, la supplementazione con AAE si è associata a un risparmio finanziario dell'8,3% rispetto ai costi sostenuti in caso di assenza di supplementazione. Indubbiamente l'uso di AAE ha indotto una riduzione per il servizio sanitario dei potenziali costi indiretti: evitare le sue sequele. Infatti un episodio infettivo non si esaurisce con la risoluzione clinica, ma causa uno stato infiammatorio che persiste all'atto della dimissione del paziente a indicare il perdurare sia di alterazioni metaboliche che di iperattività immunitaria. Il paziente rimane quindi esposto al rischio di ricorrenza infettiva o di insorgenza di una nuova infezione, e va incontro ad astenia, rischio di cadute e di fratture ossee, riduzione di stabilità fisica, nuova ospedalizzazione<sup>8</sup>.

## **Gli amino acidi essenziali per la terapia della sarcopenia**

Per la sintesi di nuove proteine in tutti i distretti corporei, quindi anche per l'accrescimento dei tessuti,

sono necessari adeguate quantità di tutti gli AAE e in primo luogo della leucina<sup>9</sup>. Infatti la leucina regola la iniziazione delle sintesi proteiche nel muscolo scheletrico<sup>9</sup>, modula il segnale dell'insulina/fosfatidilinositolo 3 chinasi (PI3K)<sup>9</sup>, dona l'azoto per la produzione di alanina e glutamina nel muscolo scheletrico<sup>9</sup>.

Numerose indagini sperimentali (in vitro e in vivo) e cliniche hanno documentato l'efficacia della supplementazione degli AAE su massa e funzione del tessuto muscolare<sup>10</sup>.

In ricerche sperimentali, gli AAE hanno indotto un aumento della mitocondriogenesi muscolare, della massa contrattile e non contrattile, della produzione di ATP<sup>10</sup>.

In indagini condotte nell'uomo, la supplementazione di AAE ha ridotto la perdita di proteine muscolari in soggetti confinati a letto per 28 giorni<sup>11</sup> e ha migliorato la funzione muscolare in soggetti anziani, a letto da 10 giorni<sup>12</sup>.

In studi clinici, la supplementazione di 8 g/die di AAE ha aumentato massa e funzioni muscolari, peso corporeo, capacità fisica sia in soggetti sarcopenici con scompenso cardiaco cronico moderato-severo<sup>13</sup> sia in soggetti sarcopenici con bronco-pneumopatia cronica in ossigeno terapia a lungo termine<sup>14</sup>. Simili risultati, dopo 8 g di AAE, sono stati ottenuti anche in pazienti cachettici con grave insufficienza respiratoria cronica<sup>15</sup>.

## Conclusione

In sintesi, due condizioni patologiche come la sarcopenia e le infezioni nosocomiali che finora non hanno avuto uno specifico riscontro terapeutico possono riconoscere nella supplementazione con AAE una modalità sia terapeutica che di prevenzione, sia nel giovane che nell'anziano, ospedalizzati o ambulatoriali.

## Bibliografia

- 1 Krabbe KS, Pedersen M, Bruunsgaard H. *Inflammatory mediators in the elderly*. Exp Gerontol 2004;39:687-99.
- 2 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.

- 3 Evans WJ, Paolisso G, Abbatecola AM, et al. *Frailty and muscle metabolism dysregulation in the elderly*. Biogerontology 2010;11:527-36.
- 4 Roth E. *Immune and cell modulation by amino acids*. Clin Nutr 2007;26:535-44.
- 5 Pierre JF, Heneghan AF, Lawson CM, et al. *Pharmacotherapy review: physiological mechanisms*. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2013;37(Suppl. 5):51S-65S.
- 6 Aquilani R, Zuccarelli GC, Dioguardi FS, et al. *Effects of oral amino acid supplementation on long-term-care-acquired infections in elderly patients*. Arch Gerontol Geriatr 2011;52:e123-8.
- 7 Boselli M, Aquilani R, Baiardi P, et al. *Supplementation of essential amino acids may reduce the occurrence of infections in rehabilitation patients with brain injury*. Nutr Clin Pract 2012;27:99-113.
- 8 Aquilani R, Baiardi P, Zuccarelli GC, et al. *Costo delle infezioni in una residenza sanitaria assistenziale. Analisi del costo/efficacia della supplementazione con amino acidi*. Mondo Sanitario 2012;11:13-7.
- 9 Layman DK, Walker DA. *Potential importance of leucine in treatment of obesity and the metabolic syndrome*. J Nutr 2006;136(Suppl. 1):319S-23.
- 10 Nutritional Supplementation with amino acids in cardiovascular and metabolic diseases. *Hypermetabolic syndrome as a therapeutic target*. Am J Cardiol 2008;101:3E-115E.
- 11 Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Urban RJ, et al. *Essential amino acid and carbohydrate supplementation ameliorates muscle protein loss in humans during 28 days bedrest*. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:4351-8.
- 12 Ferrando AA, Paddon-Jones D, Hays NP, et al. *EAA supplementation to increase nitrogen intake improves muscle function during bed rest in the elderly*. Clin Nutr 2010;29:18-23.
- 13 Aquilani R, Opasich C, Gualco A, et al. *Adequate energy-protein intake is not enough to improve nutritional and metabolic status in muscle-depleted patients with chronic heart failure*. Eur J Heart Fail 2008;10:1127-35.
- 14 Dal Negro RW, Testa A, Aquilani R, et al. *Essential amino acid supplementation in patients with severe COPD: a step towards home rehabilitation*. Monaldi Arch Chest Dis 2012;77:67-75.
- 15 Baldi S, Aquilani R, Pinna GD, et al. *Fat-free mass change after nutritional rehabilitation in weight losing COPD: role of insulin, C-reactive protein and tissue hypoxia*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2010;5:29-39.

**Maria Luisa Amerio,  
Maria Antonia Fusco\***

*Direttore SOC Dietetica e Nutrizione Clinica,  
Ospedale Cardinal Massaia, Asti;  
\*Primario Emerito Dietologia e Nutrizione,  
Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini,  
Roma*

#### **PAROLE CHIAVE**

*Sarcopenia, invecchiamento,  
trattamento nutrizionale*

## **La soglia anabolica, una chiave per la nutrizione proteica efficace nel soggetto anziano**

### **Introduzione**

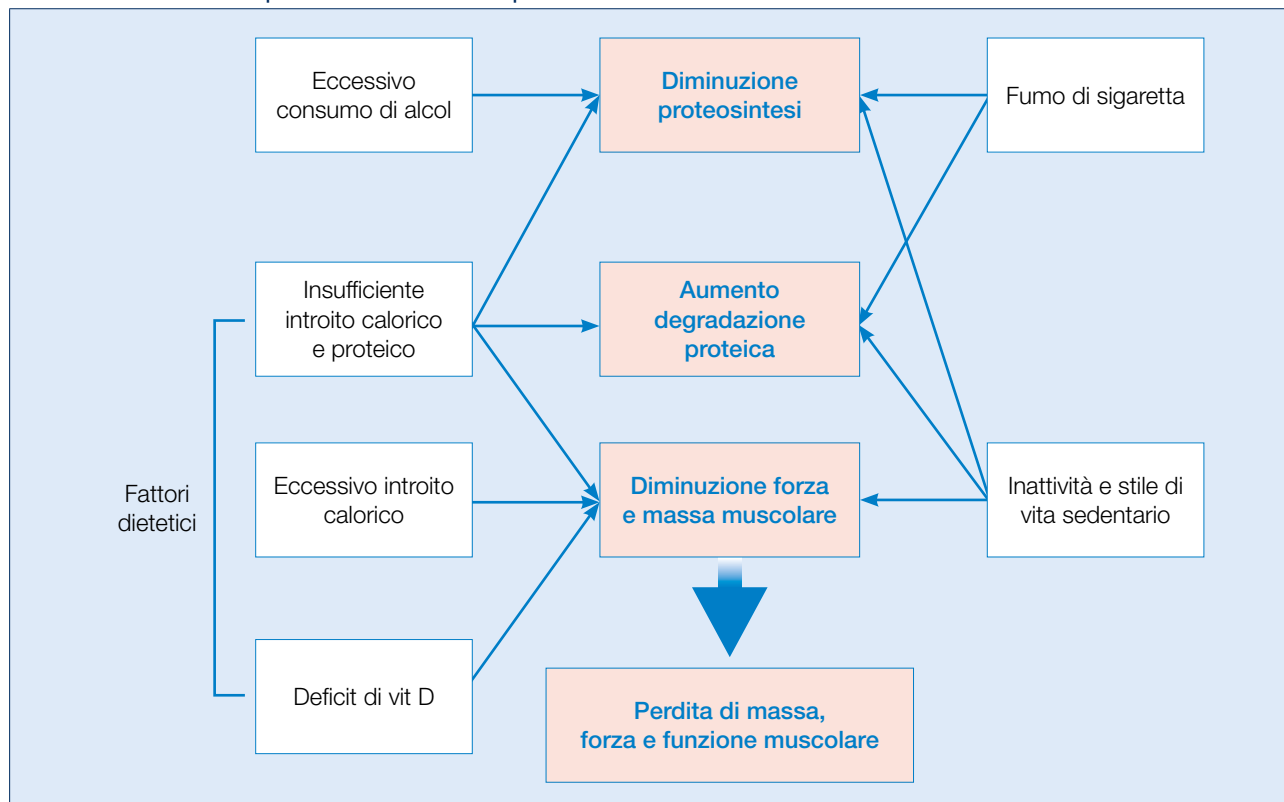
La popolazione anziana è in rapida espansione in tutto il mondo, e tale fenomeno rende le strategie innovative, volte a ridurre i disturbi età-correlati, una delle maggiori sfide socio-economiche e sanitarie. L'invecchiamento è spesso associato a una condizione definita sarcopenia che dà luogo a una riduzione della massa, della forza e della funzione del tessuto muscolare (Tab. I). La fragilità del quadricipite predispone a una riduzione dei movimenti e a cadute con rischio di fratture, notoriamente quella del collo del femore. Inoltre la sarcopenia aumenta la suscettibilità alle patologie essendo i muscoli scheletrici il principale serbatoio delle proteine corporee e quindi degli aminoacidi, utilizzabili come riserva energetica ma anche come substrato per la formazione di proteine della fase acuta (proteine di difesa) in situazioni di necessità (Tab. II). La capacità delle persone anziane a lottare e a recuperare la salute nel corso di uno stress o di una malattia viene dunque ridotta. L'ottimizzare l'apporto nutrizionale si è dimostrato efficace nel migliorare lo stato di salute: il fattore cruciale nei soggetti che invecchiano è quello di identificare la corretta strategia dietetica per mantenere l'omeostasi proteica.

### **Resistenza all'anabolismo post-prandiale**

La massa muscolare e la sua funzionalità dipendono direttamente dal contenuto proteico del muscolo ma anche dalla qualità di tali proteine: esse sono regolate dal metabolismo proteico, metabolismo assai dinamico nel quale proteosintesi e proteolisi sono continuamente attive e debbono in permanenza adattarsi per mantenere, come risultato, la massa e la funzione muscolare. La sarcopenia è, dunque, la conseguenza di una diminuzione di sintesi e/o di un aumento della degradazione delle proteine tissutali. Tra gli adattamenti giornalieri con cui deve confrontarsi il metabolismo proteico vi è l'assunzione alimentare e l'arrivo di nutrienti che l'organismo deve immagazzinare per far fronte ai periodi di digiuno. Tra i principali attori di tale stimolazione proteica post prandiale vi è l'insulina ma anche gli aminoacidi alimentari stessi (AA). È oggi accertato che l'effetto anabolico del pasto si deteriora con l'invecchiamento e il suo effetto di stimolo sulla sintesi delle proteine muscolari, diminuisce<sup>1</sup> e ciò malgrado un apporto di proteine considerato normale. Tale fenomeno denominato "resistenza anabolica al pasto" non permette di compensare la perdita della proteine muscolari a digiuno e la massa muscolare tenderà

#### **CORRISPONDENZA**

*Maria Luisa Amerio  
mamerio@asl.at.it*

**Tabella I.** Stili di vita che possono favorire la sarcopenia.**Tabella II.** Conseguenze della sarcopenia

Riduzione dell'attività fisica
Dipendenza nelle attività di vita quotidiana (ADL) (shopping, giardinaggio, lavori domestici)
Riduzione della qualità di vita (sport, attività sociali, ballo)
Cadute e lesioni da cadute
Aumento dei dolori articolari e necessità di intervento chirurgico
Edema e rischio di ulcere
Aumento del tempo di degenza ospedaliera
Incremento del rischio di istituzionalizzazione

quindi a diminuire. Nel soggetto anziano inoltre l'estrazione splanchnica degli AA aumenta durante i pasti in un processo noto come "sequestro splanchnico degli aminoacidi". Tale processo, le cui cause sono ancora in parte non chiarite<sup>2</sup>, contribuisce potenzialmente al progressivo declino legato all'età della massa muscolare via la ridotta disponibilità periferica degli aminoacidi. Si può quindi ipotizzare che esista a livello muscolare una "soglia anabolica" minima che deve essere raggiunta dai fattori anabolizzanti (aminoacidi) affinché essi possano stimolare

la sintesi delle proteine muscolari dopo l'assunzione alimentare. Questa soglia anabolica condizionerebbe non solo l'intensità della risposta anabolica ma anche la durata di tale risposta nel corso della fase post-prandiale<sup>2</sup>.

## Fabbisogno proteico nell'anziano

Recenti studi metabolici ed epidemiologici suggeriscono che le attuali raccomandazioni sull'assunzione di proteine per il soggetto anziano possano non essere sufficienti. Come noto i soggetti anziani ritengono di aver una minore necessità di assumere proteine e tale credenza è assai diffusa anche in coloro che li assistono. La maggior parte delle prove epidemiologiche deriva da due studi di coorte che dimostrano che una bassa assunzione di proteine nella dieta è associata in modo significativo con la perdita di massa muscolare<sup>3,4</sup>. Questi studi, così come altre ricerche, hanno concluso che la quantità di proteine raccomandata dalla *Food and Agriculture Organization* delle Nazioni Unite (0,60-0,75 g/kg/die) sembrano insufficienti nell'anziano, per mantenere un equilibrio positivo e, quindi, una massa muscolare compatibile con una buona salute a lungo termine. Da diversi studi sul bilancio azotato emerge che gli anziani richie-

dono 1,0-1,3 g/Kg/die di proteine per raggiungere un equilibrio adeguato<sup>5</sup>. Quest'ultimo importo è associato in modo significativo con perdita di massa muscolare inferiore del 40% rispetto a quella associata a un apporto proteico di 0,8 g/Kg/giorno. Gli anziani quindi richiedono una maggiore quantità di proteine rispetto a quanto abitualmente prescritto, con una corretta distribuzione nei pasti che si associ a sufficiente apporto energetico. L'assunzione proteica eccessiva concentrata in un pasto è un metodo non efficiente nel stimolare la sintesi proteica: nell'ambito di una dieta iperproteica 30 g di proteine in ogni singolo pasto sembrano stimolare in modo massimale la sintesi proteica muscolare<sup>13</sup>.

## **Qualità proteica e distribuzione giornaliera**

La biodisponibilità in AA alimentari sembra quindi avere importanza nel metabolismo proteico muscolare della persona anziana. In effetti, in presenza di concentrazioni post-prandiali identiche tra giovani e anziani, gli AA con l'avanzare dell'età sembrano perdere in parte l'effetto regolatore sulla proteosintesi e proteolisi. Un sistema per mitigare questa alterazione è quindi l'aumento della quantità di AA apportati al muscolo con l'assunzione alimentare.

L'azione anabolizzante delle proteine alimentari dipende dalla loro composizione in termini di aminoacidi essenziali, in particolare leucina che è il più potente tra gli aminoacidi ramificati (BCAA) e che agisce non solo come substrato per la sintesi proteica, ma anche come grilletto per attivare il passaggio degli AA al muscolo.

*Proteine a digestione rapida:* la velocità di assorbimento degli AA alimentari e il loro effetto sulla regolazione del metabolismo proteico dipendono anche dalla forma molecolare delle proteine assunte (proteine native o idrolizzate). Nel 1997 una interessante lavoro sperimentale<sup>7</sup> studiò la differenza tra proteine a lenta e rapida assimilazione, confrontando la proteina del siero del latte alla caseina. Questa ricerca mostrò che, se confrontato alla caseina micellare, il siero di latte causava un incremento più breve ma più elevato di aminoacidi nel sangue, e favoriva un incremento della proteosintesi del 68%, rispetto al 31% della caseina. In conclusione la velocità di digestione delle proteine e l'assorbimento degli AA dall'intestino dopo un singolo pasto possono modulare la risposta anabolica post-prandiale in analogia con quanto avviene con il metabolismo dei carboidrati<sup>8</sup>.

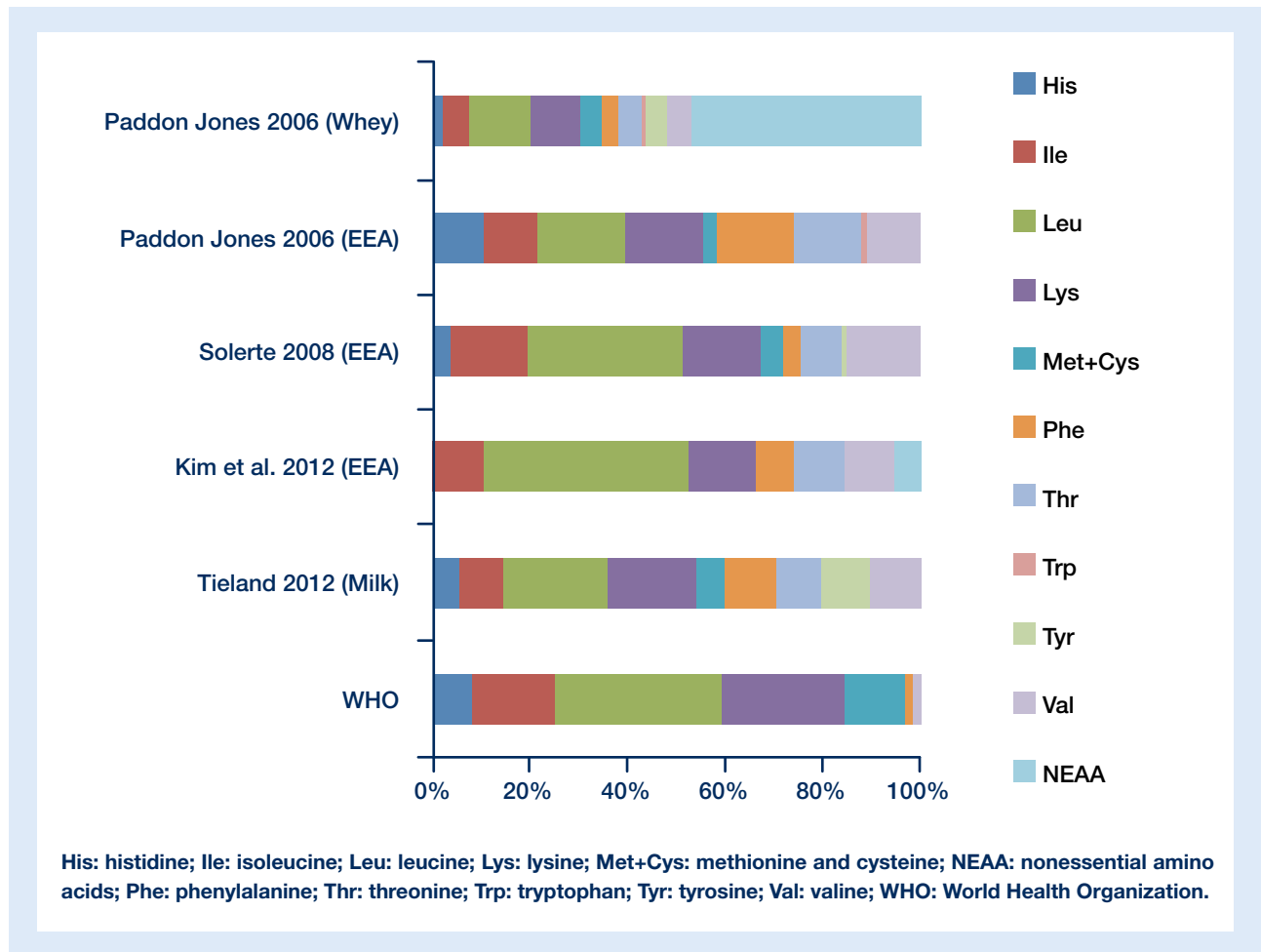
*Distribuzione giornaliera e supplementazione nutrizionale:* le proteine ad azione rapida potrebbero quindi essere alla base di una strategia nutrizionale adatta

alla persona anziana per ridurre o rallentare lo sviluppo della sarcopenia. Tuttavia diversi studi hanno evidenziato che non tutte le proteine ad azione rapida hanno la stessa efficacia<sup>8</sup>: sembra invece che sia la cinetica di comparsa di taluni AA e non la velocità di digestione che conferisce alle proteine cosiddette "rapide" il loro effetto stimolatore sulla sintesi delle proteine muscolari nel soggetto anziano. È stato ipotizzato che l'aumento importante al momento del pasto della leucinemia potrebbe contrastare la diminuzione di sensibilità del muscolo scheletrico e migliorare la regolazione del metabolismo proteico post-prandiale<sup>9-10</sup>. L'aumento della percentuale di leucina in una miscela di AAE somministrata a soggetti anziani può ridurre la resistenza alla sintesi delle proteine muscolari<sup>11</sup> e inoltre dodici settimane di supplementazione giornaliera del metabolita della leucina β-idrossi-β-metilbutirrato (HMB) insieme ad arginina e lisina possono modificare positivamente le misure di funzionalità, la forza, la massa magra, e la sintesi proteica<sup>12</sup>. Pertanto, la supplementazione in leucina e in aminoacidi negli anziani può servire, come strategia potenziale, per combattere la progressione della sarcopenia (Fig. 1). La dose-risposta di tale supplementazione è ancora sconosciuta: è questo un settore di grande importanza per la futura ricerca. Alcuni studi che riferivano risultati deludenti con la supplementazione in leucina sono probabilmente stati effettuati in soggetti anziani che già assumevano sufficienti quantità di proteine e di leucina<sup>13</sup>. Studi controllati randomizzati sono stati condotti in Italia per testare l'efficacia di un integratore composto da aminoacidi essenziali. Una dose di 4 g somministrato due volte al giorno tra i pasti ha portato a un aumento significativo della forza e della massa magra in soggetti sarcopenici<sup>14</sup>.

## **Conclusioni**

L'invecchiamento si accompagna a una diminuzione progressiva della massa muscolare nota come sarcopenia che limita l'autonomia delle persone anziane e le rende più fragili verso le aggressioni esterne. Ciò comporta un prolungamento dei tempi di convalescenza dalle malattie, l'aumento dei costi di ospedalizzazione e l'aumento della dipendenza. Uno dei meccanismi responsabili di tale situazione è la perdita di efficacia dall'assunzione alimentare che non permette di mitigare le perdite post-assorbimento del muscolo e che, anche a fronte di una sufficiente presa alimentare, si correla a una riduzione di sensibilità del muscolo agli AA. Opportune modificazioni dell'alimentazione e l'integrazione con specifiche miscele aminoacidiche, meglio ancora se arricchite in leucina,





**Figura 1.** Comparison of selected amino acid composition of supplements demonstrating positive effects on muscle protein synthesis and/or physical performance (da Beasley et al., 2013) <sup>6</sup>.

rendono oggi possibile una prevenzione o un miglioramento della situazione sarcopenica.

### Bibliografia

- <sup>1</sup> Mosoni L, Patureau Mirand P, Houlier ML, et al. Age-related changes in protein synthesis measured in vivo in rat liver and gastrocnemius muscle. *Mech Ageing Dev* 1993;68:209-20.
- <sup>2</sup> Dardevet D, Rémond D, Peyron MA, et al. Muscle wasting and resistance of muscle anabolism: the "anabolic threshold concept" for adapted nutritional strategies during sarcopenia. *ScientificWorldJournal* 2012;2012:269531.
- <sup>3</sup> Scott D, Blizzard L, Fell J, et al. Associations between dietary nutrient intake and muscle mass and strength in community-dwelling older adults: the Tasmanian Older Adult Cohort Study. *J Am Geriat Soc* 2010;58:2129-34.
- <sup>4</sup> Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, et al. 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.
- <sup>5</sup> Morais JA, Chevalier S, Gougeon R. Protein turnover and requirements in the healthy and frail elderly. *J Nutr Health Aging* 2006;10:272-83.
- <sup>6</sup> Beasley JM, Shikany JM, Thomson CA. The Role of Dietary Protein Intake in the Prevention of Sarcopenia of Aging Nutrition. *Clinical Practice* 2013;28:684-90.
- <sup>7</sup> Boirie Y, Dangin M, Gachon P, et al. Slow and fast dietary proteins differently modulate postprandial protein accretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:14930-5.
- <sup>8</sup> Rieu I, Balage M, Sornet C, et al. Leucine supplementation improves muscle protein synthesis in elderly men independently of hyperaminoacidaemia. *J Physiol* 2006;575:305-15.
- <sup>9</sup> Wall BT, Hamer HM, de Lange A, et al. Leucine co-ingestion improves post-prandial muscle protein accretion in elderly men. *Clin Nutr* 2013;2:412-9.
- <sup>10</sup> Gryson C, Walrand S, Giraudet C, et al. "Fast proteins" with a unique essential amino acid content as an optimal nutrition in the elderly: Growing evidence. *Clinical Nutrition* Sept 2013. [Epub ahead of print]

- <sup>11</sup> Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, et al. *A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly.* Am J Physiol Endocrinol Metab 2006;291:E381-7.
- <sup>12</sup> Flakoll P, Sharp R, Baier S, et al. *Effect of beta-hydroxy-beta-methyl-butyrate, arginine, and lysine supplementation on strength, functionality, body composition, and protein metabolism in elderly women.* Nutrition 2004;20:445-51.
- <sup>13</sup> Verhoeven S, Vanschoonbeek K, Verdijk LB, et al. *Long-term leucine supplementation does not increase muscle mass or strength in healthy elderly men.* Am J Clin Nutr 2009;89:1468e75.
- <sup>14</sup> Rondanelli M, Opizzi A, Antonello N, et al. *Effect of essential aminoacid supplementation on quality of life, amino acid profile and strength in institutionalized elderly patients.* Clin Nutr 2011;30:571-7.

## Sarcopenia e osteoporosi: è possibile una comune strategia nutrizionale?

**Maria Luisa Amerio,  
Maria Antonia Fusco\***

*Direttore SOC Dietetica e Nutrizione Clinica,  
Ospedale Cardinal Massaia, Asti;  
\* Primario Emerito Dietologia e Nutrizione,  
Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini,  
Roma*

### PAROLE CHIAVE

*Sarcopenia, osteoporosi, nutrizione, vit. D,  
esercizio fisico*

### Introduzione

L'osteoporosi è una condizione multifattoriale caratterizzata da bassa densità minerale ossea e deterioramento dell'architettura con conseguente maggior rischio di fratture, una sempre crescente spesa sanitaria ed elevati costi sociali <sup>1</sup>.

Comprendere l'effetto degli stili di vita potenzialmente modificabili sulla densità minerale ossea negli anziani è essenziale per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi; tra questi fattori la sarcopenia e i disordini nutrizionali hanno un ruolo chiave <sup>2</sup>.

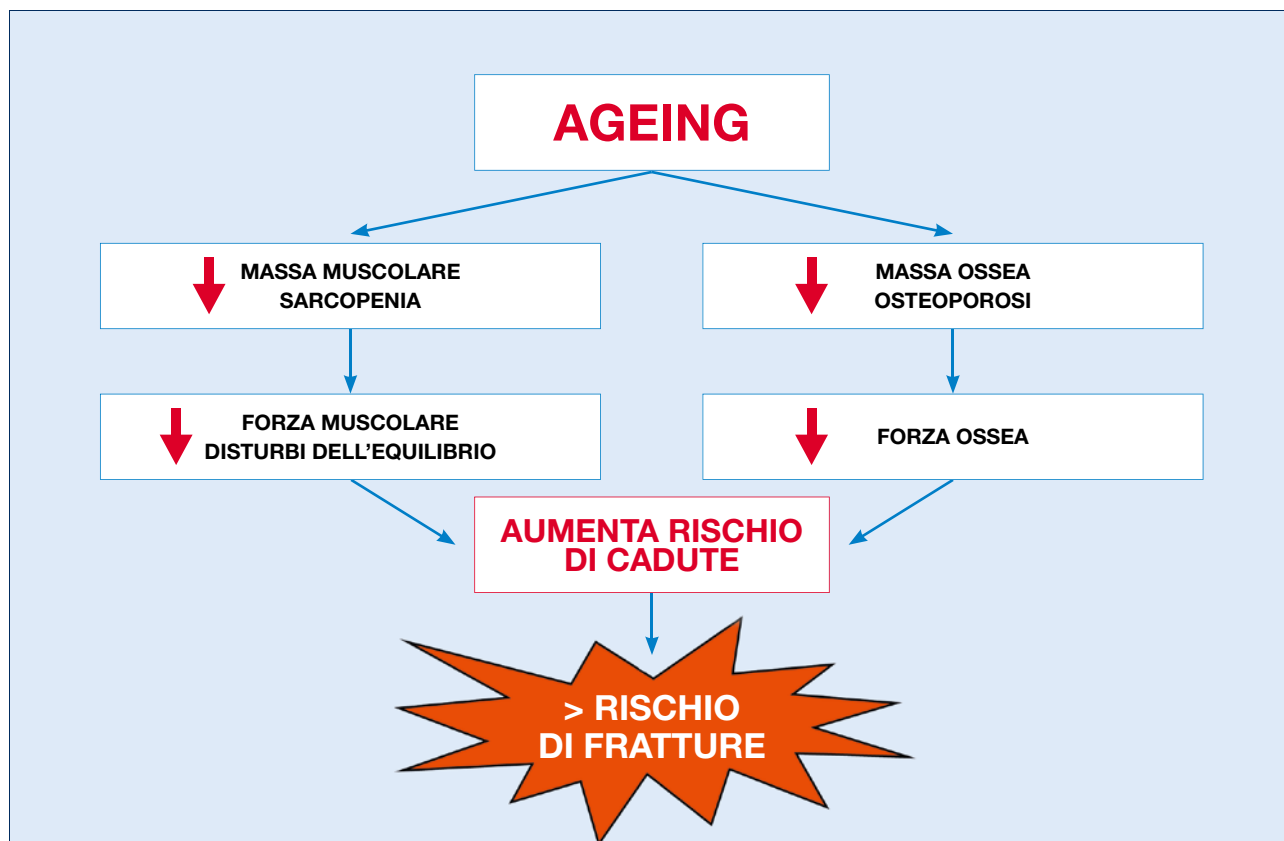
Osteoporosi e sarcopenia sono i disturbi muscoloscheletrici più frequenti che colpiscono le persone anziane, milioni di individui di tutte le etnie. La sarcopenia è considerata uno dei principali fattori responsabili delle limitazioni funzionali e della dipendenza motoria in questa fascia di età (Fig. 1). In tale situazione è stata segnalata una diminuzione della dimensione e del numero delle fibre muscolari, e una perdita preferenziale delle fibre di tipo II. Una diminuzione inoltre dei livelli circolanti di ormoni specifici (estrogeni, testosterone, ormone della crescita, e fattore-1 di crescita insulino-simile) ha mostrato essere associata sia alla sarcopenia che all'osteoporosi e tale situazione sembra svolgere un ruolo importante nella loro patogenesi.

Il sistema scheletrico e quello muscolare sono pertanto strettamente intrecciati <sup>3,4</sup>, le forze meccaniche più forti applicate alle ossa sono, infatti, quelle create dalle contrazioni muscolari che condizionano la densità ossea, la forza e la microarchitettura <sup>5,6</sup>.

Non sorprende, quindi, che la diminuzione della forza muscolare porti a una resistenza ossea più bassa. I processi degenerativi che conducono alla osteoporosi e alla sarcopenia mostrano molte vie patogenetiche comuni, come la sensibilità alla ridotta secrezione di ormoni anabolici, un aumento dell'attività di citochine infiammatorie e ridotta attività fisica. La sintesi proteica del resto a livello delle fibre muscolari sottostà alla stessa influenza endocrina e infiammatoria degli osteoblasti e osteoclasti dell'osso. L'associazione quindi di queste due condizioni patologiche, per fortuna non sempre presente, dà luogo a quello che è stato definito "il pericoloso duetto" <sup>7</sup> che può rispondere spesso allo stesso tipo di trattamento. Tuttavia mentre le misure volte a prevenire e curare la sarcopenia sono abitualmente utili alla salute dell'osso, non sempre il trattamento dell'osteoporosi si riflette positivamente sulla muscolatura (i.e. trattamenti farmacologici con bifosfonati o anticorpi monoclonali Denosumab). Comunque di massima importanza e di notevole efficacia sono interventi sullo stile di vita relativi a esercizio fisico e nutrizione

### CORRISPONDENZA

*Maria Luisa Amerio  
mamerio@asl.at.it*



**Figura 1.**

## Strategia nutrizionale

La presenza di sufficienti proteine nella dieta è fondamentale per lo sviluppo di ossa e muscoli, e recenti evidenze suggeriscono che l'aumento di proteine nella dieta sopra l'attuale *Recommended Dietary Allowance* (RDA) può contribuire a mantenere la salubrità delle ossa e della massa muscolare in individui anziani aumentando contemporaneamente l'apporto e l'assorbimento del calcio. Aumentare le RDA per le persone più anziane a 1,0-1,2 g/Kg al giorno manterrebbe il normale metabolismo del calcio e l'equilibrio di azoto senza alterare la funzione renale e può rappresentare un comportamento corretto nella gestione nutrizionale di tali patologie.

Per conservare la massa muscolare è necessario infatti mantenere un bilancio equilibrato tra la sintesi e la degradazione delle proteine focalizzandosi su fattori nutrizionali come insulina, aminoacidi, leucina: negli ultimi anni infatti il ruolo degli AA e della leucina nel potenziare la sintesi proteica è stato sempre più evidenziato come pure è stata messa in luce una riduzione della loro efficacia con il progredire dell'età.

## Crononutrizione proteica

Gli anziani non solo richiedono una sufficiente quantità di proteine<sup>8</sup>, ma anche una loro ottimale distribuzione nei pasti<sup>9</sup>.

Recentemente peraltro altre strategie sono state investigate tra cui la nutrizione "a impulsi"/"pulse-feeding". Tale metodica permette di saturare il sequestro splancnico degli AA anche nell'ambito di una dieta normoproteica o anche leggermente ipoproteica (come potrebbe essere richiesto in caso ad es. di insufficienza renale nell'anziano) tramite la somministrazione dell'80% delle proteine giornaliere in un singolo pasto. Uno studio prospettico randomizzato ha dimostrato la persistenza di tale effetto anche dopo 6 settimane<sup>10</sup> e quindi l'efficacia da tale metodo anche nel lungo termine. Anche se i lavori sono ancora poco numerosi l'ipotesi merita di essere ulteriormente investigata.

## Qualità della dieta

Numerosi studi hanno riportato che l'apporto di calcio e l'assunzione di latte e prodotti latteo caseari influiscono sulla densità minerale dell'osso e sono im-

portanti per mantenere la salute dell'osso<sup>11 12</sup> sia per il loro alto tenore in calcio che per l'ottima qualità delle proteine in particolare quelle del siero di latte. L'associazione con la vit. D rappresenta per l'anziano la migliore prevenzione nutrizionale delle fratture. Un argomento ancora discusso riguarda l'apporto di elevate quantità di proteine che potrebbe favorire un'aumentata escrezione urinaria del calcio<sup>13</sup>. Tuttavia diversi studi sembrano supportare l'idea che si tratti di un fenomeno legato al maggior assorbimento di calcio nell'intestino e non a un riassorbimento a livello osseo<sup>14</sup>. D'altro canto numerose evidenze mostrano una correlazione positiva tra assunzione proteica e densità ossea minerale. Per quanto attiene alla sarcopenia oltre al ruolo essenziale delle proteine e degli aminoacidi è stato sottolineato il ruolo positivo, anche per il metabolismo muscolare, dell'apporto in vit. D<sup>15</sup> anche se l'esatto meccanismo di tale positiva azione non è ancora stato definito.

## Attività fisica

Il primo intervento terapeutico da considerare consiste nell'introduzione di un corretto programma di allenamento, anche se non tutte le forme di esercizio hanno la stessa efficacia nel promuovere un aumento di forza muscolare. Gli esercizi di tipo aerobico sub-massimale, costituiti da numerose contrazioni muscolari protratte nel tempo con minima resistenza, possono contribuire all'aumento della massa e della forza muscolare nei soggetti debilitati, soprattutto dopo lunga immobilizzazione.

Viceversa, in soggetti sani, che praticano una normale attività fisica, l'efficacia di questi esercizi ha effetto soprattutto sulla capacità cardiovascolare. Allo scopo di ottenere un sostanziale miglioramento di forza, massa e performance muscolare, si rende necessaria in questi individui l'introduzione di protocolli che comprendano esercizi anaerobici di potenza. Sulla base di queste evidenze, le raccomandazioni per gli adulti e le persone anziane e fragili dovrebbero includere un programma equilibrato di entrambi resistenza e potenza eseguiti su base regolare (almeno 3 giorni a settimana).

L'esercizio fisico regolare è l'unica strategia collaudata per prevenire costantemente la fragilità e migliorare la sarcopenia e la funzione fisica negli adulti e anziani. L'esercizio fisico aumenta la capacità aerobica, la forza muscolare e la resistenza. Nei pazienti più anziani, l'esercizio e l'attività fisica producono almeno gli stessi effetti benefici osservati negli individui più giovani. Quindi, un esercizio regolare che preveda fasi di allenamento progressivo dovrebbe essere applicato per attenuare la perdita di massa muscolare negli anziani

fragili o obesi che intraprendono una terapia dimagrante. Il soggetto anziano è certamente ben allenabile e può raggiungere condizioni fisiche buone e una forza uguale o superiore a quella di giovani sedentari. Essendo la sarcopenia un passaggio quasi obbligato per chi raggiunga l'età anziana conviene adattarvi scegliendo uno stile di vita e un comportamento alimentare consoni alla nuova realtà.

## Conclusioni

Il declino funzionale dell'apparato muscolo-scheletrico che si osserva nell'anziano, sia per quel che riguarda la sua componente muscolare che quella ossea, è responsabile della compromissione dell'andatura e dell'equilibrio, ed è correlato un elevato rischio di cadute e di conseguenti temibili fratture. Ne consegue un significativo peggioramento della qualità di vita e aumento della mortalità con inoltre un cospicuo incremento dei costi sanitari. Importante quindi anche la prevenzione già in età giovanile e adulta di tale grave situazione, tramite una vita sana, fisicamente attiva e una corretta alimentazione che permettano la formazione di una buona massa ossea e muscolare. Una volta comparse tuttavia le alterazioni muscolo scheletriche nell'età anziana, per un insieme di fattori legati sia alle patologie che all'invicchiamento stesso, esse non debbono assolutamente essere sottovalutate e vanno messe in atto una serie di strategie nutrizionali e di comportamento spesso utili per il miglioramento di entrambe le componenti del "pericoloso duetto".

## Bibliografia

- 1 Melton III LJ. *Adverse outcomes of osteoporotic fractures in the general population*. J Bone Miner Res 2003;18:1139-41.
- 2 Ilich JZ, Brownbill RA, Tamborini L. *Bone and nutrition in elderly women: protein, energy, and calcium as main determinants of bone mineral density*. Eur J Clin Nutr 2003;57:554-65.
- 3 Russo CR, Ricca M, Ferrucci. *Sarcopenia, the physiological decline in muscle mass and function occurring in the elderly, may influence age-related osteoporosis*. J Am Geriatr Soc 2000;48:1738-9.
- 4 Schurch MA, Rizzoli R, Slosman D, et al. *Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial*. Ann Intern Med 1998;128:801-9.
- 5 Frost HM. *The mechanostat: a proposed pathogenetic mechanism of osteoporosis and the bone mass effects of mechanical and non-mechanical agents*. Bone Miner 1987;2:73-85
- 6 Walsh MC, Hunter GR, Livingstone MB. *Sarcopenia in*

- premenopausal and postmenopausal women with osteopenia, osteoporosis and normal bone mineral density.* Osteoporos Int 2006;17:61-7.
- <sup>7</sup> Crepaldi G, Maggi S. *Sarcopenia and osteoporosis: A hazardous duet.* J Endocrinol Invest 2005;28(Suppl. 10):66-8.
- <sup>8</sup> Wolfe RR. *The role of dietary protein in optimizing muscle mass, function and health outcomes in older individuals.* British Journal of Nutrition 2012;108:S88-S93.
- <sup>9</sup> Paddon-Jones D, Rasmussen BB. *Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia: Protein, amino acid metabolism and therapy.* Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2009;12:86-90.
- <sup>10</sup> Bouillanne O, Curis E, Hamon-Vilcot B, et al. *Impact of protein pulse feeding on lean mass in malnourished and at-risk hospitalized elderly patients: A randomized controlled trial.* Clinical Nutrition 2013;32:186e192.
- <sup>11</sup> Weinsier RL, Krumdieck CL. *Dairy foods and bone health: examination of the evidence.* Am J Clin Nutr 2000;72:681-9.
- <sup>12</sup> Heaney RP. *Calcium, dairy products and osteoporosis.* J Am Coll Nutr 2000;19:83S-99S.
- <sup>13</sup> Kerstetter JB, O'Brien KO, Insogna KL. *Dietary protein, calcium metabolism and skeletal homeostasis revisited.* Am J Clin Nutr 2003;78(Suppl. 3):584S-592S.
- <sup>14</sup> Kerstetter JB, O'Brien KO, Caseria DM, et al. *The impact of dietary protein on calcium absorption and kinetic measures of bone turnover in women.* J Clin Endocrinol Metab 2005;90:26-31.
- <sup>15</sup> Brotto M, Abreu EL. *Sarcopenia: Pharmacology of Today and Tomorrow.* JPET 2012;343:540-6.