

17-20  
Dicembre  
2025  
Napoli

70<sup>o</sup> C O N G R E S S O  
N A Z I O N A L E  
**SIGG**  
LIBERI E LONGEVI

Università degli  
Studi di Napoli  
Federico II  
Polo Didattico  
di **SCAMPIA**



# Flessibilità metabolica e healthy aging

**Giuseppe Reimondo**

Department of Clinical and Biological Sciences

University of Turin

Unit of Internal Medicine – Endocrinology

San Luigi Hospital - Orbassano

**B** Trends in the metabolic syndrome by age group, y

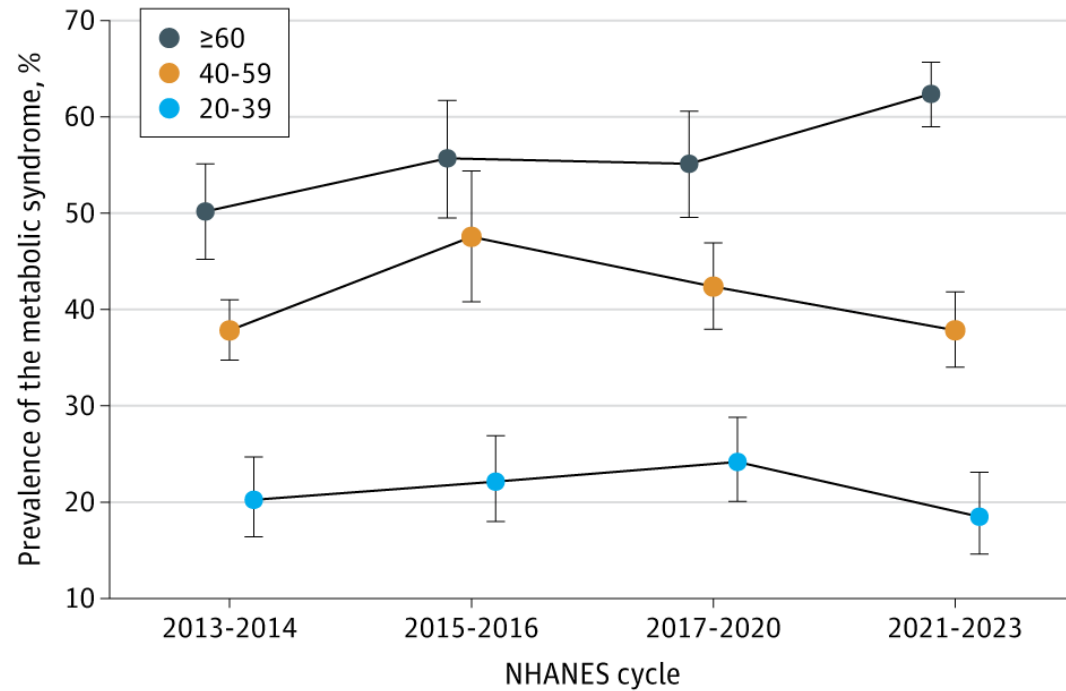


Table. Age-Adjusted Prevalence of the Metabolic Syndrome (MS) Among US Adults Overall and by Sociodemographic Subgroups

	MS prevalence, No./total (weighted %) [95% CI] by NHANES cycle <sup>a</sup>					P value	
	Overall (2013-2023) [37.1-40.2]	2013-2014 [32.9-37.9]	2015-2016 [37.6-44.5]	2017-2020 [36.9-42.9]	2021-2023 [35.5-41.6]	Trend <sup>b</sup>	Interaction <sup>c</sup>
<b>Overall</b>	4989/11 570 (38.7)	882/2378 (35.4)	893/2111 (41.0)	1566/3541 (39.8)	1648/3540 (38.5)	.06	
<b>MS components</b>							
Abdominal obesity (waist circumference >102 cm [men] or >88 cm [women])	6985/11 570 (58.9) [57.2-60.6]	1328/2378 (56.3) [54.6-58.0]	1252/2111 (61.1) [56.4-65.7]	2117/3541 (57.8) [54.8-60.6]	2288/3540 (60.1) [56.4-63.7]	.10	
Hypertriglyceridemia (triglyceride $\geq$ 150 mg/dL) <sup>d</sup>	2892/11 570 (22.9) [21.9-23.9]	554/2378 (23.7) [21.3-26.3]	461/2111 (21.9) [19.9-24.0]	674/3541 (20.0) [17.9-22.2]	1203/3540 (25.1) [23.6-26.6]	.045	
HDL-C (<40 mg/dL [men] or <50 mg/dL [women])	3194/11 570 (27.0) [25.6-28.5]	666/2378 (27.2) [24.3-30.4]	587/2111 (26.7) [23.3-30.3]	1016/3541 (27.3) [24.8-29.9]	925/3540 (27.0) [24.5-29.6]	.69	
Hypertension (blood pressure $\geq$ 130/85 mm Hg or antihypertensive medication use)	5863/11 570 (43.1) [41.6-44.5]	1077/2378 (42.1) [39.6-44.5]	1032/2111 (43.0) [39.5-46.6]	1897/3541 (45.7) [43.1-48.4]	1857/3540 (41.9) [39.0-44.8]	.22	
Diabetes (fasting plasma glucose $\geq$ 100 mg/dL or diabetes medication use)	6718/11 570 (54.0) [52.5-55.6]	1178/2378 (45.6) [42.2-48.9]	1306/2111 (59.8) [55.7-63.7]	2287/3541 (62.3) [59.4-65.3]	1947/3540 (49.9) [47.6-52.3]	.08	
<b>Age group, y</b>							
20-39	690/3187 (21.2) [19.1-23.4]	155/758 (20.2) [16.4-24.7]	149/661 (22.1) [18.0-26.9]	252/1037 (24.2) [20.1-28.8]	134/731 (18.5) [14.6-23.1]	.67	
40-59	1618/3821 (41.1) [38.8-43.4]	327/851 (37.8) [34.7-41.0]	327/725 (47.5) [40.8-54.4]	550/1199 (42.4) [37.9-46.9]	414/1046 (37.8) [34.0-41.8]	.41	.92
$\geq$ 60	2681/4562 (56.8) [54.4-59.2]	400/769 (50.2) [45.2-55.1]	417/725 (55.7) [49.5-61.7]	764/1305 (55.1) [49.5-60.6]	1100/1763 (62.4) [59.0-65.7]	<.001	.007

Abohashem S, Hassan I, Wasfy JH, Taub PR. Trends and Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults. JAMA. Published online December 11, 2025.

# Definizione di Flessibilità Metabolica

La **flessibilità metabolica** rappresenta la capacità intrinseca dell'organismo di modulare rapidamente l'utilizzo dei substrati energetici in risposta a variazioni nella disponibilità di nutrienti e alle richieste energetiche tessutali. Questa proprietà fondamentale coinvolge principalmente tre organi chiave: il muscolo scheletrico, il fegato e il tessuto adiposo.

A livello molecolare, la flessibilità metabolica si manifesta attraverso la capacità di passare dall'ossidazione prevalente dei lipidi, tipica dello stato di digiuno, all'ossidazione dei carboidrati nel periodo post-prandiale. Questo switch metabolico è orchestrato da complessi meccanismi di segnalazione cellulare che coinvolgono l'insulina, i fattori di trascrizione mitocondriali e le vie di sensing energetico come AMPK e mTOR.

La perdita di questa capacità adattativa, definita **metabolic inflexibility**, rappresenta un denominatore comune in numerose condizioni patologiche croniche, tra cui obesità, diabete mellito di tipo 2 (T2DM), steatosi epatica non alcolica (NAFLD) e, significativamente, nell'invecchiamento fisiologico.

## Organi Coinvolti

- **Muscolo scheletrico:** principale sito di captazione glucidica insulino-mediata
- **Fegato:** regolazione della gluconeogenesi e del metabolismo lipidico
- **Tessuto adiposo:** deposito energetico e organo endocrino



# Il Paradigma della Flessibilità Metabolica negli Stati Nutrizionali

## Stato di Digiuno

Predomina l'ossidazione degli acidi grassi liberi (FFA) provenienti dalla lipolisi adipocitaria. Il muscolo e il fegato utilizzano preferenzialmente i lipidi come substrato energetico, risparmiando il glucosio per i tessuti glucosio-dipendenti (cervello, eritrociti).

- ↑ Lipolisi adipocitaria
- ↑  $\beta$ -ossidazione mitocondriale
- ↓ Captazione glucidica muscolare
- RER ( $VCO_2/VO_2$ )  $\approx$  0.70-0.75

## Stato Post-Prandiale

L'incremento dell'insulinemia stimola la captazione e l'ossidazione del glucosio, sopprimendo contemporaneamente la lipolisi e l'ossidazione lipidica. Il metabolismo si orienta verso l'utilizzo e lo stoccaggio dei carboidrati.

- ↑ Uptake glucidico insulino-mediato
- ↑ Sintesi di glicogeno
- ↓ Ossidazione degli acidi grassi
- RER ( $VCO_2/VO_2$ )  $\approx$  0.85-1.00

## Durante Esercizio Fisico

Il substrato energetico varia dinamicamente in funzione dell'intensità e della durata dell'esercizio. L'organismo modula finemente il mix di carboidrati e lipidi utilizzati per soddisfare le richieste energetiche muscolari.

- Bassa intensità: prevalenza lipidica
- Media intensità: mix ottimale
- Alta intensità: prevalenza glucidica
- Shift progressivo del RER

Il **Respiratory Exchange Ratio (RER)**, calcolato come rapporto  $VCO_2/VO_2$ , fornisce una misura indiretta ma affidabile del substrato energetico predominante utilizzato dall'organismo. In condizioni di flessibilità metabolica ottimale, il RER mostra ampie oscillazioni tra stato di digiuno e post-prandiale, riflettendo la capacità dell'organismo di modulare efficacemente il fuel selection.

# Il RER Come Marker di Flessibilità Metabolica

## Respiratory Exchange Ratio (RER)

Il **RER**, calcolato come rapporto  $VCO_2/VO_2$ , fornisce un'indicazione diretta del tipo di substrato metabolico utilizzato dall'organismo in un dato momento:

- **RER  $\approx$  0,7**: ossidazione prevalentemente lipidica
- **RER  $\approx$  1,0**: ossidazione prevalentemente glucidica
- **RER intermedi**: utilizzo misto di substrati

La capacità di modulare rapidamente il RER in risposta ai nutrienti è un indicatore diretto della flessibilità metabolica.

## Differenze Giovane vs Anziano

Gli studi comparativi mostrano profonde differenze:

📄 **Giovane sano**: RER altamente elastico, passa rapidamente da 0,75 (digiuno) a 0,95+ (post-prandiale)

📄 **Anziano/T2DM**: RER rigido, variazioni limitate, spesso bloccato su valori intermedi ( $\sim$ 0,85) sia a digiuno che post-pasto

Questa **perdita di elasticità** rappresenta un segno precoce di disfunzione metabolica, rilevabile prima dello sviluppo di patologie conclamate.

# Invecchiamento e Perdita di Flessibilità Metabolica

## Giovane Adulto (20-35 anni)

Flessibilità metabolica ottimale, RER altamente dinamico, risposta insulinica rapida ed efficiente, capacità mitocondriale massimale, turnover glucidico elevato

1

2

## Mezza Età (35-55 anni)

Iniziali segni di ridotta elasticità, risposta post-prandiale leggermente prolungata, primi accumuli di lipidi ectopici, riduzione subclinica della funzione mitocondriale

3

## Età Avanzata (>65 anni)

Marcata inflexibility metabolica, RER rigido, risposta glicemica prolungata all'OGTT, alterazioni significative del turnover di glucosio, accumulo di lipidi intracellulari, disfunzione mitocondriale manifesta

L'invecchiamento **di per sé** induce una progressiva perdita di flessibilità metabolica, processo che viene drammaticamente **amplificato** dalla presenza di obesità, sarcopenia e sedentarietà.



# Metabolic Elasticity: Un Nuovo Paradigma

## Oltre la Flessibilità: l'Elasticità Metabolica

La letteratura più recente introduce il concetto di "**metabolic elasticity**" come misura quantitativa e dinamica della capacità dell'organismo di adattare il proprio metabolismo a cicli ripetuti di surplus e deficit energetico.

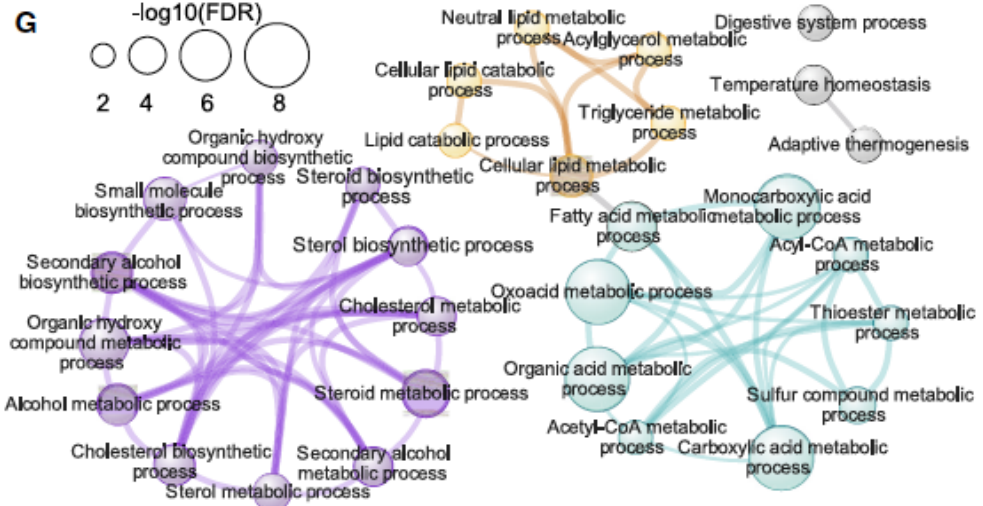
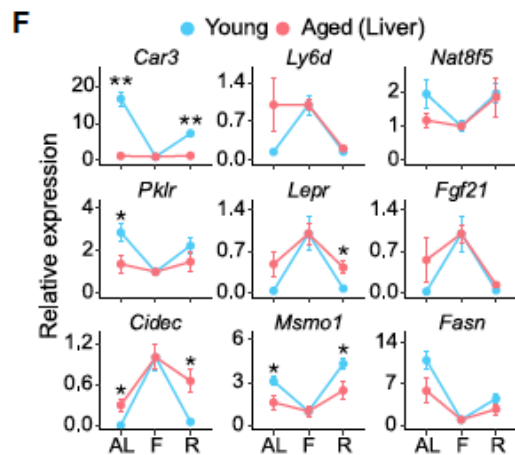
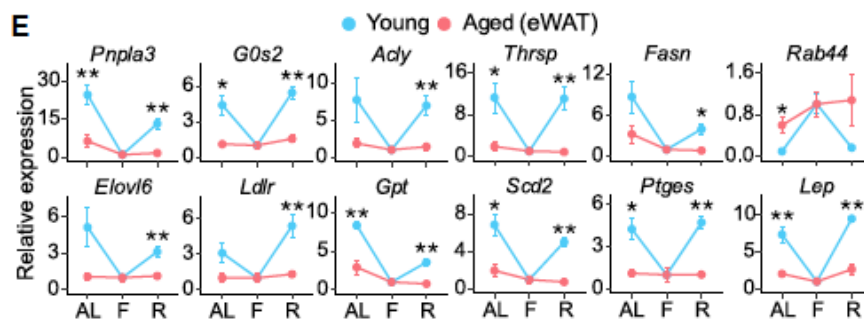
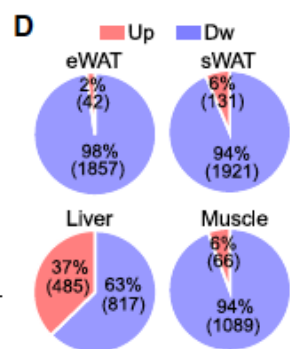
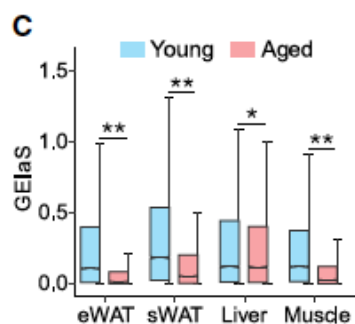
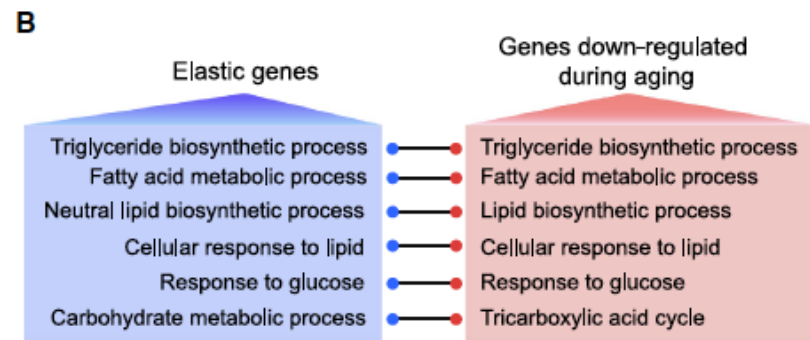
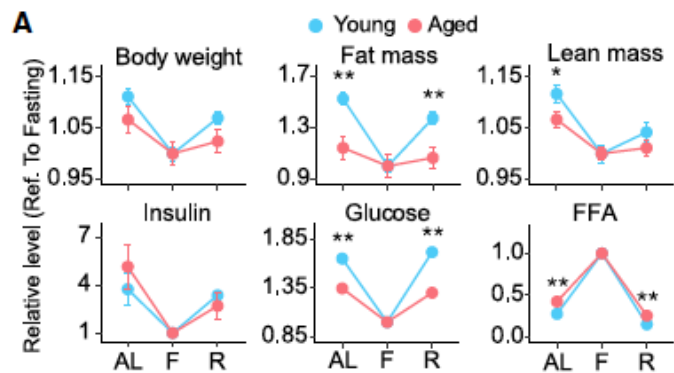
Questa nuova metrica va oltre la semplice capacità di switch tra substrati, valutando la **resilienza metabolica** complessiva dell'organismo di fronte a perturbazioni nutrizionali.

## Marker di Età Biologica

Diversi gruppi di ricerca propongono l'elasticità metabolica come **nuovo marker di età biologica metabolica**, potenzialmente più predittivo rispetto ai tradizionali parametri biochimici statici.

Individui con elevata elasticità metabolica mostrano:

- Migliore gestione del carico glicemico
- Ridotto rischio cardiometabolico
- Maggiore longevità in salute
- Risposta ottimale agli interventi lifestyle



(A) The relative values of body weight, fat mass, lean mass, insulin, glucose, and FFA in one AL-F-R cycle. The values are normalized to the fasting state of young and aged mice, respectively.

(B) The biological pathways in association with the elastic genes (blue) and the genes downregulated during aging (red).

(C) The GEIaS distribution in young and aged samples. The box covers a GEIaS range from 25% (Q1) to 75% (Q3) quantile. The black line in the box represents the median value of GEIaS. The statistical significance of GEIaS average was conducted by Mann-Whitney test.

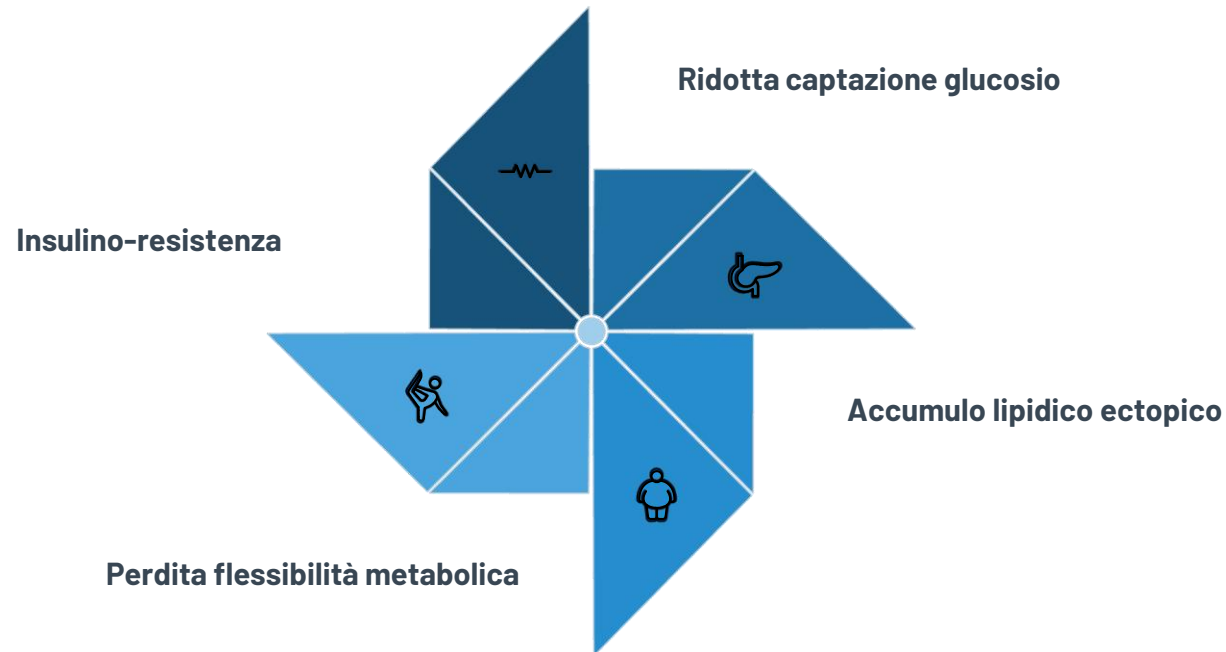
(D) The number of differential elastic genes between the young and aged mice. Up, upregulated genes; Dw, downregulated genes.

(E) Relative expression determined by real-time PCR for the differential elastic genes in eWAT. The gene expression is normalized to and scaled by the expression of fasting state in both young and aged samples.

(F) Relative expression by real-time PCR for the differential elastic genes in liver.

(G) Functional enrichment (top 30) for the differential elastic genes with decreased GEIaS during aging (eWAT).

# Il Circolo Vizioso: Insulino-Resistenza e Metabolic Inflexibility



## La Relazione Bidirezionale

Esiste una **relazione circolare e auto-rinforzante** tra insulino-resistenza e perdita di flessibilità metabolica:

1. L'insulino-resistenza riduce la captazione di glucosio nei tessuti periferici
2. Il glucosio in eccesso viene convertito in lipidi
3. Si verifica accumulo di lipidi ectopici (muscolo, fegato, pancreas)
4. I lipidi ectopici peggiorano ulteriormente la flessibilità metabolica
5. La ridotta flessibilità aggrava l'insulino-resistenza

## Impatto Multi-Organo

Le review più recenti documentano associazioni tra alterata flessibilità metabolica, insulino-resistenza e:

- **Progressione di NAFLD/NASH:** accumulo epatico di trigliceridi e transizione verso steatoepatite
- **Disfunzione cardiaca:** cardiomiopatia metabolica e insufficienza diastolica
- **Rischio cardiovascolare aumentato:** aterosclerosi accelerata e eventi CV
- **Declino cognitivo:** ridotta flessibilità metabolica cerebrale

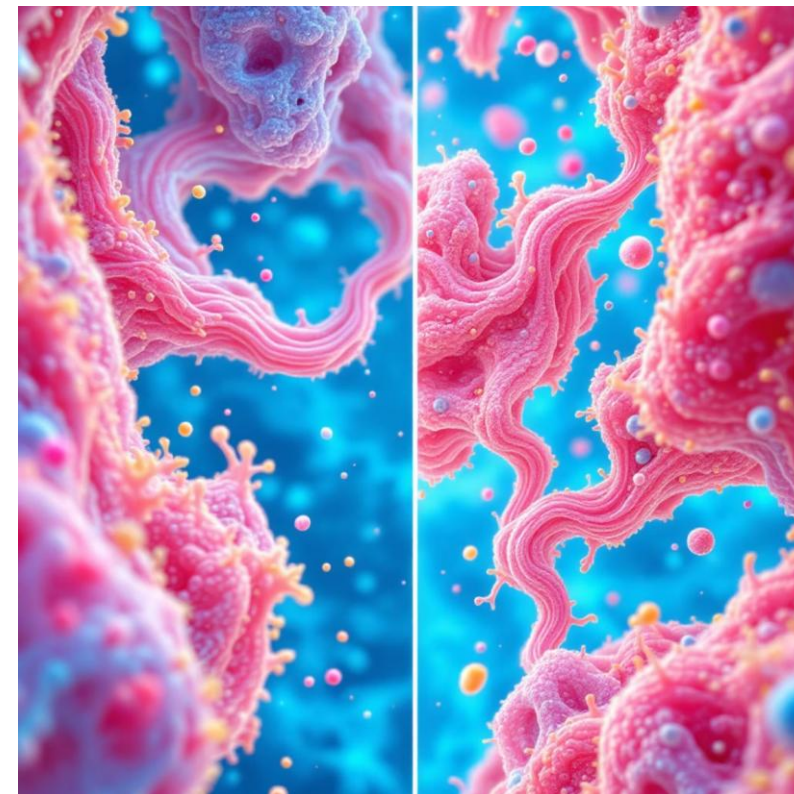
# Sarcopenia e Profilo Metabolico: Una Relazione Complessa

L'invecchiamento del muscolo scheletrico non è solo una questione di perdita quantitativa di massa, ma rappresenta una profonda riorganizzazione metabolica che coinvolge molteplici pathway biochimici. Una recente review del 2024 pubblicata su *Aging and Disease* ha evidenziato come il muscolo anziano presenti un profilo metabolico distintivo caratterizzato da alterazioni specifiche.

## Alterazioni metaboliche chiave

- **Metabolismo degli aminoacidi:** ridotta sintesi proteica muscolare, diminuzione dell'efficienza nell'utilizzo degli aminoacidi ramificati (BCAA), accumulo di metaboliti tossici
- **Metabolismo lipidico:** infiltrazione ectopica di lipidi nel tessuto muscolare (steatosi muscolare), ridotta capacità di ossidazione degli acidi grassi, alterazione della composizione delle membrane cellulari
- **Funzione mitocondriale:** declino del numero e dell'efficienza mitocondriale, ridotta capacità ossidativa, aumento dello stress ossidativo e accumulo di mutazioni nel DNA mitocondriale

Queste alterazioni metaboliche si traducono in conseguenze cliniche misurabili: **perdita progressiva di massa e forza muscolare**, **aumento del rischio di fratture** da osteoporosi e cadute, **maggior frequenza di ospedalizzazioni** per eventi acuti, e infine **incremento della mortalità** per tutte le cause.



📄 **Dati epidemiologici:** La sarcopenia colpisce circa il 10-16% degli anziani oltre i 65 anni e fino al 50% degli ultraottantenni, rappresentando una priorità di salute pubblica nei paesi ad alto reddito.

# Il Muscolo Scheletrico: Organo Chiave nell'Invecchiamento Metabolico

## Disfunzione Mitocondriale

- Ridotta biogenesi mitocondriale
- Difetti nei processi di mitofagia
- Accumulo di mitocondri disfunzionali
- Ridotta capacità ossidativa complessiva

## Alterazioni del Metabolismo dei Substrati

- Ridotta ossidazione lipidica basale
- Diminuita capacità di ossidazione glucidica
- Accumulo di lipidi intramiocellulari
- Insulino-resistenza muscolare progressiva

## Stress Ossidativo e Infiammazione

- Aumentata produzione di ROS
- Ridotta capacità antiossidante
- Infiammazione cronica di basso grado
- Attivazione di pathway catabolici

## Rimodellamento Strutturale

- Atrofia selettiva delle fibre tipo II
- Denervazione e reinnervazione aberrante
- Infiltrazione di tessuto adiposo
- Fibrosi e perdita di plasticità

Questi cambiamenti molecolari e strutturali **ridisegnano il "set point" metabolico** del muscolo scheletrico invecchiato, rendendolo progressivamente meno capace di gestire il carico glucidico post-prandiale, ossidare efficientemente i lipidi e rispondere in modo adeguato allo stimolo meccanico dell'esercizio fisico.

# Stress Ossidativo, Infiammazione e Sarcopenia nell'Invecchiamento Muscolare

L'invecchiamento muscolare è caratterizzato da un progressivo stato di **infiammazione cronica di basso grado** (inflammaging) e da un incremento dello stress ossidativo, fenomeni strettamente interconnessi che contribuiscono alla perdita di massa e funzione muscolare (sarcopenia).

## Stress Ossidativo

Accumulo di ROS mitocondriali e citosolici che danneggiano proteine contrattili, lipidi di membrana e DNA nucleare e mitocondriale. Questo processo è amplificato dalla ridotta efficienza dei sistemi antiossidanti endogeni.

1

## Resistenza Anabolica

L'infiammazione cronica induce resistenza agli stimoli anabolici (insulina, IGF-1, aminoacidi), riducendo la sintesi proteica muscolare e compromettendo la risposta adattativa all'esercizio fisico.

2

3

4

## Attivazione NFκB

Lo stress ossidativo attiva il fattore di trascrizione NFκB, inducendo l'espressione di citochine pro-infiammatorie (IL-6, TNF-α, IL-1β) che perpetuano il danno tessutale e promuovono il catabolismo proteico.

## Sarcopenia

La combinazione di aumentato catabolismo, ridotta sintesi proteica e disfunzione mitocondriale culmina nella perdita progressiva di massa e forza muscolare, con particolare compromissione di specifici gruppi muscolari.

Meta-analisi recenti hanno documentato che la sarcopenia correlata all'età non è un processo uniforme: specifici gruppi muscolari (quadricipite, gastrocnemio) mostrano una vulnerabilità maggiore rispetto ad altri. Questa distribuzione selettiva riflette differenze nella composizione fibrale, nella densità capillare e nell'esposizione a stress meccanici quotidiani.

La sarcopenia rappresenta non solo una perdita di massa muscolare, ma una profonda alterazione qualitativa del tessuto che ne compromette la funzione metabolica e contrattile, riducendo drasticamente la capacità di rispondere agli stimoli meccanici e nutrizionali.

# Impatto Funzionale sul "Set Point" Metabolico Muscolare

Le alterazioni strutturali e biochimiche descritte ridisegnano profondamente il "**set point**" metabolico del muscolo scheletrico anziano, compromettendone le capacità funzionali fondamentali per il mantenimento dell'omeostasi metabolica sistemica.

## Ridotta Gestione del Carico Glucidico Post-Prandiale

Il muscolo anziano mostra una marcata riduzione della capacità di captare ed utilizzare il glucosio dopo i pasti, contribuendo all'iperglicemia post-prandiale prolungata e all'insulino-resistenza. Questa alterazione è dovuta a:

- Ridotta traslocazione di GLUT4 alla membrana
- Compromissione della via di segnalazione insulinica (IRS-1/PI3K/Akt)
- Ridotta sintesi di glicogeno muscolare

## Inefficiente Ossidazione Lipidica

La capacità di ossidare efficientemente gli acidi grassi risulta compromessa, favorendo l'accumulo di lipidi intramiocellulari (IMCL) e di metaboliti lipotossici (diacilgliceroli, ceramidi) che perpetuano l'insulino-resistenza e la disfunzione mitocondriale in un circolo vizioso deleterio.

## Risposta Attenuata allo Stimolo Meccanico

Il muscolo anziano presenta una **resistenza anabolica**, ovvero una ridotta capacità di rispondere all'esercizio fisico e agli stimoli anabolici (proteine, aminoacidi). Questa caratteristica limita significativamente l'efficacia degli interventi basati sull'attività fisica, richiedendo strategie terapeutiche più aggressive e multimodali.

Meta-analisi recenti sulla sarcopenia e l'invecchiamento muscolare documentano una **riduzione specifica e non uniforme** di massa e funzione, con alcuni gruppi muscolari (quadricipite, muscoli posturali) particolarmente vulnerabili. Questa perdita selettiva ha implicazioni funzionali dirette sulla mobilità, l'equilibrio e il rischio di cadute, oltre che sul metabolismo sistemico.

# Implicazioni Cliniche Pratiche per il Paziente Anziano

## Oltre l'OGTT Tradizionale

Un test da carico orale di glucosio "nella norma" può **mascherare una scarsa elasticità metabolica**. I valori glicemici a 120 minuti potrebbero rientrare nei range di riferimento, ma la capacità dinamica di gestire il carico glucidico può essere significativamente compromessa.

**Considerazione clinica:** valutare non solo i valori assoluti, ma anche la cinetica della risposta glicemica e insulinemica.

## La Triade Clinica dell'Inflexibility

Il pattern clinico caratterizzato da **sarcopenia + steatosi epatica + fragilità** rappresenta spesso l'espressione fenotipica di una stessa radice fisiopatologica: la metabolic inflexibility sistemica.

Questi pazienti beneficiano di un approccio integrato che affronti simultaneamente tutti gli aspetti del metabolismo energetico.

## Strategie di Intervento Mirato

Le evidenze supportano interventi combinati:

- **Esercizio fisico:** resistenza + aerobico per migliorare flessibilità muscolare
- **Restrizione calorica ciclica:** per stimolare l'elasticità metabolica
- **Timing nutrizionale:** distribuire i nutrienti secondo i ritmi metabolici
- **Supplementazione mirata:** supporto mitocondriale e antiossidante

La comprensione della flessibilità metabolica come **determinante centrale dell'invecchiamento sano** apre nuove prospettive terapeutiche per prevenire e trattare le complicanze metaboliche dell'età avanzata, permettendo interventi personalizzati e più efficaci.

# Fragilità e Performance Fisica: Evidenze da Meta-analisi e RCT

## Programmi Multicomponente

I programmi che integrano **forza + resistenza aerobica + equilibrio + flessibilità** mostrano miglioramenti significativi in:

- Frailty status (riduzione della prevalenza di fragilità)
- Performance muscolare oggettiva
- Velocità del cammino (gait speed)
- Timed Up and Go (TUG) test
- Short Physical Performance Battery (SPPB)

## Benefici Sistemici

L'esercizio regolare produce effetti che vanno oltre il muscolo:

- **Riduzione dei marcatori infiammatori:** IL-6, TNF- $\alpha$ , PCR
- **Miglioramento dell'autonomia** nelle attività della vita quotidiana (ADL e IADL)
- **Effetti metabolici:** migliore sensibilità insulinica, profilo lipidico ottimizzato
- **Benefici cognitivi:** riduzione del rischio di declino cognitivo

## Take-home message fondamentale

La **flessibilità metabolica si traduce in flessibilità funzionale**: l'individuo anziano che mantiene la capacità di modulare efficacemente il proprio metabolismo dispone di una maggiore riserva fisiologica per affrontare eventi stressanti come malattie acute, periodi di immobilizzazione forzata o interventi chirurgici. Questa riserva metabolica rappresenta un vero e proprio "cuscinetto protettivo" contro la cascata degenerativa della fragilità.

# Prescrizione Pratica: I Tre Pilastri dell'Esercizio nell'Anziano

Sulla base delle linee guida internazionali (WHO, ACSM, AGS) e delle evidenze dalle meta-analisi, proponiamo uno schema operativo per la prescrizione di esercizio finalizzato a preservare/recuperare flessibilità metabolica.



## Pilastro 1: Allenamento di Forza

**Frequenza:** 2-3 sedute/settimana, non consecutive

**Tipologia:** Esercizi multiarticolari su grandi gruppi muscolari (squat, leg press, chest press, row, overhead press)

**Volume:** 2-3 serie da 8-12 ripetizioni per esercizio, intensità 60-80% 1RM o fino a percezione di sforzo moderato-intenso (RPE 5-7/10)

**Progressione:** incrementare carico ogni 2-4 settimane se tollerato



## Pilastro 2: Attività Aerobica

**Target:** 150-300 minuti/settimana di attività moderata (es. cammino veloce, ciclismo leggero, nuoto)  
OPPURE 75-150 minuti/settimana di attività vigorosa (o combinazioni equivalenti)

**Distribuzione:** idealmente 5-7 giorni/settimana, sessioni da 20-60 minuti

**Intensità:** moderata = 40-60%  $VO_2$ reserve o frequenza cardiaca (FC) al 50-70% FCmax; vigorosa = 60-85%  $VO_2$ reserve

**Variabilità:** considerare interval training (es. alternanza 2 min moderato + 1 min veloce) per chi è in grado



## Pilastro 3: Equilibrio e Mobilità

**Frequenza:** quotidiana o quasi quotidiana (5-7 giorni/settimana)

**Esercizi:** stazione monopodalica (10-30 sec x lato), cammino tandem, Tai Chi, esercizi funzionali (alzarsi da terra, raggiungere oggetti)

**Flessibilità:** stretching statico o dinamico 2-3 volte/settimana, tenute 15-60 secondi, fino a leggera tensione

**Integrazione:** inserire esercizi di equilibrio nel riscaldamento/defaticamento delle altre sessioni

**Principio cardine:** La continuità e la progressione sono più importanti dell'intensità assoluta. Meglio un programma moderato ma sostenibile nel tempo che un approccio troppo aggressivo che porta all'abbandono o al rischio di infortuni.

## Nutrizione e Timing dei Pasti: Ottimizzare il Supporto Metabolico

Sebbene la letteratura su flessibilità metabolica e dieta nell'anziano sia più eterogenea e meno conclusiva rispetto a quella sull'esercizio, emergono comunque raccomandazioni pratiche basate su evidenze crescenti.

### Apporto e Distribuzione Proteica

Il muscolo anziano presenta **resistenza anabolica**: serve uno stimolo proteico maggiore per attivare la sintesi proteica muscolare (MPS). Le raccomandazioni correnti indicano:

- **1.0-1.2 g/kg/die** come baseline per anziani sani attivi
- **1.2-1.5 g/kg/die** (fino a 1.5-2.0 in casi selezionati) per anziani fragili, sarcopenici o in riabilitazione, sempre valutando funzione renale
- **Distribuzione**: preferibile suddividere equamente nei pasti principali (es. 25-30g per pasto) piuttosto che concentrare su un unico pasto
- **Qualità**: privilegiare fonti ad alto valore biologico (carne magra, pesce, uova, latticini, legumi)

### Gestione del Carico Glicemico

In un sistema metabolicamente "rigido", picchi glicemici eccessivi peggiorano ulteriormente l'insulino-resistenza e la flessibilità metabolica:

- Preferire **carboidrati complessi** a basso indice glicemico (cereali integrali, legumi)
- Associare sempre **fibra, proteine e grassi** ai carboidrati per rallentare l'assorbimento
- Limitare **zuccheri semplici** e prodotti ultra-processati
- Considerare il **carico glicemico complessivo del pasto**, non solo l'indice glicemico del singolo alimento

### Time-Restricted Eating: Prospettive Emergenti

Alcuni studi preliminari su **alimentazione a finestra temporale ristretta (TRE)** suggeriscono potenziali benefici sulla flessibilità metabolica:

- Finestra alimentare di 8-10 ore (es. 8:00-18:00)
- Possibili miglioramenti in sensibilità insulinica e ossidazione lipidica notturna
- Sincronizzazione con ritmi circadiani

— **Cautela**: Negli anziani fragili, restrizioni temporali aggressive possono aumentare il rischio di malnutrizione e sarcopenia. Non ancora standard di cura; serve individualizzazione.

### Qualità della Dieta: Approccio Mediterraneo

#### — Pilastrini nutrizionali

**Alto contenuto di vegetali**: frutta, verdura, legumi (fibra, antiossidanti, polifenoli)

— **Grassi insaturi**: olio d'oliva, frutta secca, pesce (omega-3 per salute cardiovascolare e mitocondriale)

— **Basso ultra-processing**: ridurre cibi industriali ad alta densità energetica e basso valore nutritivo

— **Distribuzione dei pasti**: proteine concentrate a colazione/pranzo, evitare iperalimentazione serale



# Altri Fattori di Stile di Vita: Sonno, Cronobiologia e Riduzione della Sedentarietà



## Sonno e Ritmi Circadiani

Il **disallineamento dei ritmi circadiani** rappresenta un fattore spesso trascurato ma rilevante per la flessibilità metabolica. Studi dimostrano che:

- **Disturbi del sonno** (insonnia, apnee ostruttive, frammentazione del sonno) sono associati a ridotta sensibilità insulinica, alterazione del metabolismo glucidico e lipidico
- **Irregolarità nei ritmi sonno-veglia** (tipiche nell'anziano istituzionalizzato) peggiorano il timing ormonale (cortisolo, melatonina, GH)
- **Durata inadeguata**: sia la deprivazione cronica (<6 ore) che l'eccesso di sonno diurno (>9 ore) si correlano a outcome metabolici sfavorevoli

### Interventi pratici:

1. Igiene del sonno: ambiente fresco, buio, silenzioso; evitare schermi luminosi 1-2 ore prima di coricarsi
2. Orari regolari: coricamento e risveglio costanti, anche nei weekend
3. Esposizione alla luce naturale al mattino per sincronizzare l'orologio circadiano
4. Screening e trattamento di apnee ostruttive (OSAS) se sospette



## Riduzione della Sedentarietà: Micro-Bout di Movimento

Anche in presenza di un programma di esercizio strutturato, la **sedentarietà prolungata** (es. 8-10 ore/giorno seduti) esercita effetti metabolici negativi indipendenti. Approcci innovativi propongono:

- **"Break sedentarietà"**: alzarsi e camminare 2-3 minuti ogni 30-60 minuti di posizione seduta
- **Micro-bout di attività**: piccole sessioni di movimento (salire scale, giardinaggio leggero, esercizi di mobilità) distribuite nella giornata
- **Tecnologia mHealth**: app e dispositivi wearable (smartwatch, activity tracker) per monitoraggio e prompting automatico; programmi integrati per anziani pre-fragili mostrano miglioramenti in step count quotidiani e riduzione tempo sedentario

**Razionale metabolico**: le contrazioni muscolari ripetute, anche di bassa intensità, mantengono attivo il trasporto di glucosio GLUT4-mediato e l'ossidazione lipidica basale, contrastando la rigidità metabolica.



## Gestione dello Stress Psicosociale

Lo **stress cronico** (isolamento sociale, lutto, ansia, depressione) influenza negativamente la flessibilità metabolica attraverso:

- Ipersecrezione di cortisolo con effetti catabolici sul muscolo
- Attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) con impatto su glicemia e insulinemia
- Infiammazione sistemica cronica di basso grado

**Strategie**: supporto psicologico, interventi di mindfulness/rilassamento, mantenimento di relazioni sociali significative, partecipazione ad attività di gruppo.

Questi fattori di stile di vita, pur meno studiati singolarmente rispetto all'esercizio, **agiscono sinergicamente** nel determinare la traiettoria dell'invecchiamento metabolico. Un approccio olistico che li integri tutti rappresenta la strategia più efficace.

## Dalla Teoria alla Pratica Clinica: Integrazione dei Concetti

### Percorso Operativo per il Clinico

Come tradurre i concetti di flessibilità metabolica in decisioni cliniche quotidiane?

01

#### Screening Funzionale

Valutare gait speed, grip strength, SPPB in tutti gli anziani  $\geq 70$  anni o con fattori di rischio (comorbidità, recente ospedalizzazione)

02

#### Stratificazione del Rischio

Identificare profilo: robusto, pre-fragile, fragile. Integrare con valutazione nutrizionale (MNA), cognitiva (MMSE/MoCA), comorbidità

03

#### Prescrizione Personalizzata

Piano di esercizio multicomponente adattato, counseling nutrizionale (proteine, qualità dieta), ottimizzazione sonno e gestione stress

04

#### Monitoraggio Longitudinale

Rivalutazione trimestrale/semestrale dei test funzionali come proxy di flessibilità metabolica; aggiustamenti del piano in base a risposta e tollerabilità

### Biomarcatori Integrati: Oltre i Test Funzionali

Per una valutazione più completa, il clinico può integrare:

- **Composizione corporea:** BIA o DEXA per quantificare massa magra appendicolare, identificare sarcopenia obesità
- **Profilo metabolico:** HbA1c, HOMA-IR, profilo lipidico, PCR come marker di infiammazione cronica
- **Micronutrienti:** vitamina D, B12, folati (spesso carenti nell'anziano fragile)
- **Ormoni:** considerare screening tiroideo (TSH) in presenza di astenia e ridotta performance

**Attenzione:** Non esiste un singolo biomarcatore perfetto di flessibilità metabolica. L'approccio migliore è integrare test funzionali semplici con valutazione clinica globale e, quando indicato, parametri biochimici.

### Barriere e Strategie di Implementazione

Le principali difficoltà nell'applicare questi concetti includono:

- **Aderenza:** scarsa motivazione, comorbidità limitanti, barriere ambientali
- **Risorse:** accesso limitato a palestre, fisioterapisti, nutrizionisti
- **Complessità:** programmi troppo articolati sono difficili da sostenere



# Conclusioni: Take-Home Messages per la Pratica Clinica

## 1. La Flessibilità Metabolica è Centrale nel Healthy Aging

La **perdita di flessibilità metabolica**—ovvero la ridotta capacità di alternare efficacemente l'ossidazione di lipidi e glucosio in risposta a disponibilità di substrati, insulina ed esercizio—**precede e accompagna** lo sviluppo di sarcopenia, fragilità e malattie cardio-metaboliche. Non è una semplice conseguenza dell'invecchiamento, ma un **meccanismo fisiopatologico modificabile** che rappresenta un target terapeutico primario per preservare autonomia e qualità di vita nel grande anziano.

## 2. Muscolo e Insulino-Sensibilità Sono gli Hub Principali

Il **tessuto muscolare** non è solo l'organo dell'attività motoria, ma il principale sito di stoccaggio del glicogeno e di ossidazione dei substrati energetici. La sua **massa, funzione e qualità mitocondriale** determinano in larga parte la flessibilità metabolica sistemica. Preservare il muscolo—attraverso stimoli anabolici (esercizio di forza, nutrizione proteica adeguata) e metabolici (esercizio aerobico)—è cruciale **in ogni decade di vita**, ma diventa essenziale dopo i 60-65 anni, quando la perdita accelera e le conseguenze si amplificano.

## 3. L'Esercizio è l'Unico Intervento con Prove Robuste

Tra tutti gli interventi valutati, **l'esercizio fisico regolare, preferibilmente multicomponente** (forza + aerobica + equilibrio), è l'unico supportato da evidenze di alto livello (meta-analisi di RCT) per migliorare la flessibilità metabolica, ridurre la fragilità e preservare l'autonomia funzionale. La **nutrizione adeguata** (proteine, qualità della dieta) e la **gestione del sonno e dello stress** sono complementi essenziali, ma **senza attività fisica strutturata, gli altri interventi hanno efficacia limitata**.

## 4. Test Funzionali Semplici Come Proxy Pragmatici

In ambito clinico, **non serve sofisticata strumentazione metabolica** per identificare chi ha perso flessibilità metabolica e chi necessita di interventi. **Velocità del cammino, forza di presa, SPPB** e altri test geriatrici standard sono correlati con profili metabolici favorevoli e rappresentano **proxy accessibili e validati**. Integrandoli con valutazione della composizione corporea e profili di rischio metabolico (glicemia, lipidi, infiammazione), possiamo **guidare interventi precoci e personalizzati** prima che la cascata della fragilità diventi irreversibile.

## Messaggio Finale

La flessibilità metabolica nell'invecchiamento non è un concetto astratto da laboratorio, ma una **chiave interpretativa concreta** per comprendere perché alcuni anziani mantengono vitalità e autonomia mentre altri scivolano rapidamente verso la disabilità. **Agire precocemente, con interventi multimodali centrati sull'esercizio, è la strategia più efficace** che abbiamo oggi per modificare questa traiettoria e promuovere un invecchiamento in salute.