



MONOGRAFIE
SOCIETÀ ITALIANA
di GERONTOLOGIA e GERIATRIA

Sarcopenia: definizione, diagnosi e trattamento nutrizionale

**MARIANGELA RONDANELLI, LORENZO
MARIA DONINI, ANDREA GIUSTI**

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**



MONOGRAFIE
SOCIETÀ ITALIANA
di GERONTOLOGIA e GERIATRIA

Sarcopenia: definizione, diagnosi e trattamento nutrizionale

**MARIANGELA RONDANELLI,
LORENZO MARIA DONINI, ANDREA GIUSTI**



© Copyright 2024 by Società Italiana di Gerontologia e Geriatria

Realizzazione editoriale e progetto grafico

PACINI EDITORE

Via A. Gherardesca 1, 56121 Pisa

www.pacinimedicina.it - info@pacinieditore.it

Edizione digitale Dicembre 2024 in formato PDF standard

* Normativa vigente in materia di tutela del copyright e di riproduzione di testi e immagini. Ogni altro uso e/o modalità di riproduzione deve essere autorizzato (Legge 22 aprile 1941 n. 633).

Indice

LA MUSCOLATURA SCHELETRICA	4
DEFINIZIONE DI SARCOPENIA	6
CLASSIFICAZIONE	6
SARCOPENIA E ALTRE SINDROMI	7
<i>CACHESSIA (DISEASE RELATED MALNUTRITION)</i>	7
<i>FRAGILITÀ</i>	7
<i>SARCOPENIA E MALNUTRIZIONE CALORICO-PROTEICA</i>	8
EZIOPATOGENESI	8
EPIDEMIOLOGIA	8
DIAGNOSI	9
<i>FIND CASES</i>	9
<i>ASSESS</i>	10
<i>CONFIRM</i>	10
<i>SEVERITY</i>	10
TRATTAMENTO NUTRIZIONALE E MODULATORI PROANABOLICI	11
TRIAL CLINICI DI EFFICACIA	12
EVIDENZE SCIENTIFICHE DELL'EFFICACIA DI UN NUOVO ALIMENTO A FINI MEDICI SPECIALI CONTENENTE MODULATORI PRO ANABOLICI: LEUCINA, OMEGA-3, LACTOBACILLUS PARACASEI PS23 (LPPS23) NEL TRATTAMENTO DELLA SARCOPENIA	13
CONCLUSIONI	14
<i>Bigliografia</i>	15

Sarcopenia: definizione, diagnosi e trattamento nutrizionale

MARIANGELA RONDANELLI¹, LORENZO MARIA DONINI², ANDREA GIUSTI³

¹ *Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Sperimentale e Forense, Università di Pavia;*

² *Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza - Università di Roma;* ³ *Dipartimento di Medicina Interna, Asl 3 Genovese*

LA MUSCOLATURA SCHELETRICA

Il tessuto muscolare scheletrico è diffuso in tutto il corpo ed è associato e ancorato alle ossa attraverso i tendini: la sua contrazione avviene in risposta a uno stimolo¹. I muscoli scheletrici hanno diverse funzioni, tra cui produrre un movimento, mantenere la postura e la posizione del corpo, regolare la temperatura corporea, immagazzinare sostanze nutrienti e stabilizzare le articolazioni. In particolare, da un punto di vista meccanico, la funzione principale della muscolatura scheletrica è quella di convertire l'energia chimica in energia meccanica generando, così, forza e potenza. Da un punto di vista metabolico, invece, la muscolatura scheletrica contribuisce al metabolismo energetico basale, fungendo da sito di accumulo e di metabolismo di substrati essenziali come carboidrati e aminoacidi:

- entra in particolare nel metabolismo glucidico. Il glucosio entra nella cellula muscolare tramite diffusione facilitata grazie al trasportatore del glucosio GLUT4, che si sposta dai depositi intracellulari alla membrana plasmatica e ai tubuli T durante la contrazione muscolare². In quanto principale sito di metabolismo del glucosio insulino-dipendente, il muscolo scheletrico contribuisce al controllo glicemico. La contrazione muscolare e l'esercizio contribuiscono a migliorare l'insulino-sensibilità³.
- il muscolo scheletrico svolge un ruolo centrale nel metabolismo proteico dell'intero corpo, fungendo

da principale riserva di aminoacidi per mantenere la sintesi proteica nei tessuti e negli organi vitali in assenza di assorbimento di aminoacidi dall'intestino e fornendo precursori gluconeogenici epatici. Inoltre, il metabolismo muscolare alterato svolge un ruolo chiave nella genesi, e quindi nella prevenzione, di molte condizioni patologiche comuni e malattie croniche⁴.

- il muscolo scheletrico è il tessuto più grande del corpo umano (~40% del peso corporeo) e il principale organo di ossidazione degli acidi grassi, sia a riposo che soprattutto durante l'esercizio. Ci sono evidenze che attribuiscono alle diverse modalità di esercizio, attraverso la loro capacità di modificare la composizione e la funzionalità del muscolo-scheletrico, la capacità di influenzare in modo diverso il metabolismo lipidico⁵.

Il muscolo contribuisce al cross-talk con altri organi metabolici (tessuto adiposo, fegato, osso), migliorando la risposta metabolica del corpo umano all'esercizio e favorisce adattamenti metabolici benefici attraverso la secrezione di miochine, miRNA, vescicole extracellulari ed esosomi⁵.

La muscolatura scheletrica ha anche la funzione di produrre calore corporeo: infatti, in risposta al freddo estremo, i muscoli vanno incontro a contrazioni frequenti, che causano tremori per generare calore¹.

Negli ultimi anni, inoltre, sono state fornite evidenze che i muscoli scheletrici producono una varietà di molecole,

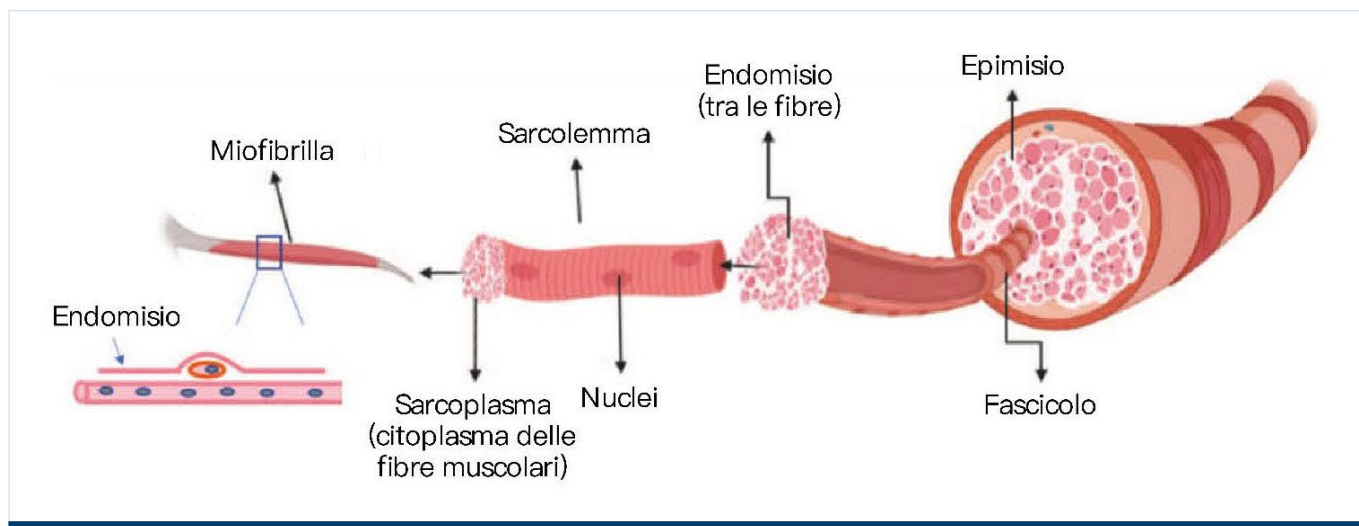


FIGURA 1. Struttura del tessuto muscolare del muscolo scheletrico (da Lee et al., 2021, mod.)⁷.

denominate “miochine”, che agiscono in modo autocrino, paracrino o endocrino. Le più importanti tra queste sostanze sono alcune interleuchine (IL-6, IL-8, IL-15), il fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF) e il fattore inibitorio della leucemia (LIF)⁶.

La muscolatura scheletrica è un tessuto altamente organizzato composto da fibre muscolari che contengono miofibrille. Ogni fibra muscolare rappresenta una cellula muscolare, miocita, con la sua unità cellulare di base, il sarcoplasma. Fasci di fibre muscolari formano fascicoli e l'insieme dei fascicoli forma il fascio muscolare¹. Le fibre muscolari scheletriche sono cellule striate e multinucleate di diametro compreso tra 10 e 100 micron, di forma tubulare, e lunghe molti centimetri. I nuclei si trovano alla periferia della cellula, adiacenti al sarcolemma. Il sarcolemma è una guaina tubolare che racchiude e definisce ciascuna fibra muscolare, formando una barriera tra i compartimenti extracellulari e intracellulari. Le invaginazioni all'interno del sarcolemma sono chiamate tubuli trasversali (tubuli T) e rappresentano la sede principale dello scambio ionico. Ogni muscolo scheletrico è racchiuso da tre strati di tessuto connettivo: l'epimio, il perimio e l'endomio (Fig. 1)^{1,7}.

Il muscolo scheletrico è composto da tre tipi di fibre muscolari: 1) fibre muscolari di tipo I (contrazione lenta, bassa produzione di forza-potenza, fibre altamente resistenti alla fatica, grande metabolismo ossidativo); 2) tipo IIa (contrazione rapida, moderata produzione di forza-potenza, fibre moderatamente resistenti alla fatica, grande metabolismo ossidativo e glicolitico); 3) tipo IIx (contrazione molto rapida, massima produzione di forza-potenza, fibre inclini alla fatica, solo metaboli-

smo glicolitico). I tre tipi di fibre muscolari hanno velocità di contrazione e potenziale metabolico distinti, dovuti a diverse isoforme proteiche contrattili e diversi profili enzimatici ossidativi/glicolitici. Il fenotipo metabolico/meccanico specifico di ciascun tipo di fibra muscolare, in combinazione con le sue dimensioni e la sua percentuale relativa nei tessuti muscolari scheletrici, determina le dimensioni, le capacità metaboliche e meccaniche dei muscoli scheletrici⁴.

Ogni fibra muscolare è composta da diverse centinaia a diverse migliaia di miofibrille. Le miofibrille sono composte da actina (filamenti sottili), miosina (filamenti spessi) e proteine di supporto. La disposizione di actina e miosina conferisce al muscolo scheletrico il suo aspetto striato e crea unità funzionali chiamate sarcomeri¹. Ogni sarcomero è formato da filamenti spessi di miosina, che si trovano al centro del sarcomero e costituiscono la banda A, e filamenti sottili di actina, localizzati ai poli che costituiscono le bande I. I filamenti spessi sono costituiti dalla proteina miosina, formata da due catene pesanti e due paia di catene leggere. Alla coda del filamento di miosina, le due catene pesanti danno origine a una formazione ad elica. All'altro capo del filamento di miosina, invece, ciascuna catena pesante è accoppiata a due catene leggere, dando origine a due teste. Le teste della miosina hanno un sito di legame attivo che le aiuta ad attaccarsi ai filamenti leggeri di actina e ospitano l'attività ATPasica. I filamenti sottili sono composti da actina, tropomiosina e troponina. L'actina è una proteina globulare che si combina con altri globuli di actina per formare due catene intrecciate con un terminale positivo e uno negativo. I filamenti di actina sono ricoperti da

tropomiosina, che impedisce l'interazione tra miosina e actina quando il muscolo è inattivo. Accanto alla tropomiosina, lungo i filamenti di actina, c'è la troponina. Il complesso processo che porta alla contrazione del muscolo striato inizia quando un potenziale d'azione causa la depolarizzazione della membrana dei miociti¹. I potenziali d'azione dei motoneuroni inducono il rilascio di acetilcolina a livello delle giunzioni neuromuscolari, che trasmette il potenziale d'azione alla fibra muscolare viaggiando lungo la membrana cellulare e all'interno della cellula, a livello dei tubuli T. La depolarizzazione dei tubuli T determina l'apertura dei recettori della rianodina posti sul reticolo sarcoplasmatico, il sito di accumulo del calcio all'interno delle cellule muscolari. L'aumento del calcio nella cellula avvia una serie di cambiamenti conformazionali a livello delle proteine, che danno origine al ciclo dei 'ponti trasversali' (*cross-bridge*), responsabili della contrazione, reso possibile dall'attività della molecola ATP legata alla miosina.

DEFINIZIONE DI SARCOPENIA

La sarcopenia è una malattia muscolare, caratterizzata da un'alterazione progressiva e generalizzata dei muscoli scheletrici, con una riduzione della massa e della forza muscolare⁸. Sebbene solitamente sia associata all'invecchiamento avanzato, la sarcopenia è ora riconosciuta come un fenomeno fisiologicamente associato al processo di invecchiamento che si considera partire dai 30 anni di vita. Nel 1989, Rosenberg definì la sarcopenia come la perdita di massa muscolare, dalle parole greche *sarcos* (carne) e *penia* (perdita). Tre decenni dopo, la sarcopenia è definita come la perdita sia della massa muscolare che della forza, ed è stata formalmente riconosciuta come una malattia muscolare nella Classificazione Internazionale delle Malattie con il codice ICD-10-CM (M62.84).

Per inquadrare al meglio la sarcopenia, anche ai fini della pratica clinica e della ricerca, gli esperti dell'*European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP2), nella seconda edizione delle Linee Guida sulla diagnosi della sarcopenia, hanno dato una definizione della condizione, sottolineando che la forza muscolare è più utile della massa muscolare nel predire outcome sfavorevoli⁸. Nello specifico, si considera "probabile" sarcopenia quando viene rilevata una ridotta forza muscolare, mentre la diagnosi è confermata dalla presenza di ridotta quantità o qualità muscolare, in genere definita dal rapporto tra forza e volume del muscolo⁹. Infine, se si assiste contemporaneamente a ridotta forza muscolare, ridotta qualità/quantità muscolare e ridotta performance fisica, la sarcopenia si considera grave (vedi "Classificazione"). Il razionale per cui si usano due criteri per la diagnosi deriva dal fatto che la forza muscolare non dipende esclusivamente dalla massa muscolare e che la relazione tra forza e massa non è lineare. Per questo, secondo gli esperti, definire la sarcopenia solo in termini di massa muscolare sarebbe troppo limitato e potrebbe non avere validità clinica⁸.

CLASSIFICAZIONE

La sarcopenia si considera 'primitiva', o 'età-correlata', quando non esistono cause evidenti che ne giustifichino l'insorgenza, a parte l'invecchiamento. Si definisce, invece, sarcopenia 'secondaria' l'insorgenza della condizione per una o più cause sottostanti, che possono essere correlate all'attività fisica, a malattie pregresse o allo stato nutrizionale (Tab. I)⁸.

La sarcopenia, infatti, può verificarsi secondariamente a una patologia sistemica, soprattutto se sono coinvolti processi infiammatori, come nei casi di patologie oncologiche o insufficienza d'organo. L'inattività fisica, determinata da uno stile di vita sedentario, da disabilità o da

TABELLA I. Classificazione della sarcopenia in base alle cause (da Cruz-Jentoft et al., 2019, mod.)⁸.

Sarcopenia primaria	
Sarcopenia correlata all'età	Nessuna altra causa evidente eccetto l'invecchiamento
Sarcopenia secondaria	
Sarcopenia correlata all'attività	Può derivare dal riposo a letto, dallo stile di vita sedentario o da condizioni di gravità zero
Sarcopenia correlata alla malattia	Associata a insufficienza d'organo avanzata (cuore, polmone, fegato, rene, cervello), o da condizioni, tumore maligno o malattia di natura infiammatoria
Sarcopenia correlata alla nutrizione	Deriva da un apporto alimentare inadeguato di energia e/o proteine, come nel caso di malassorbimento, disturbi gastrointestinali o uso di farmaci che causano anoressia

TABELLA II. Stadiazione della sarcopenia (da Cruz-Jentoft et al., 2019, mod.)⁸.

Stage	Massa muscolare	Forza muscolare		Performance
Presarcopenia	↓			
Sarcopenia	↓	↓	○	↓
Sarcopenia grave	↓	↓		↓

una condizione di immobilità, rappresenta un ulteriore fattore di rischio per l'insorgenza di sarcopenia. Infine, la sarcopenia può svilupparsi come risultato di un'adeguata assunzione di energia o di proteine, che può essere dovuta ad anoressia, malassorbimento, scarso accesso a cibi salutaris e/o limitate capacità di nutrirsi⁸.

L'EWGSOP2 ha recentemente identificato le sottocategorie di sarcopenia in acuta e cronica⁸. La sarcopenia che dura da meno di 6 mesi è considerata una condizione acuta, mentre la sarcopenia che dura da almeno 6 mesi è considerata una condizione cronica. La sarcopenia acuta è solitamente legata a una malattia o a una lesione acuta, mentre la sarcopenia cronica è probabilmente associata a condizioni croniche e progressive e aumenta il rischio di mortalità. Questa distinzione intende sottolineare la necessità di effettuare valutazioni periodiche della sarcopenia nei soggetti che possono essere a rischio, per determinare la rapidità di sviluppo o di peggioramento della condizione. Tali osservazioni dovrebbero facilitare un intervento precoce con trattamenti che possono aiutare a prevenire o ritardare la progressione della sarcopenia e i suoi esiti negativi⁸.

La stadiazione della sarcopenia riflette la gravità della malattia e può aiutare nella gestione clinica della patologia. Il gruppo di esperti EWGSOP2 suggerisce la distinzione tra: 'pre-sarcopenia', 'sarcopenia' e 'sarcopenia grave' (Tab. II)⁸.

Lo stadio di 'pre-sarcopenia' è caratterizzato da ridotta massa muscolare, senza impatto sulla forza muscolare o sulla performance fisica. Questo stadio viene identificato misurando la massa muscolare e in riferimento alla popolazione standard. Lo stadio di 'sarcopenia', invece, è caratterizzato da ridotta massa muscolare in associazione a ridotta forza muscolare o a un calo della performance fisica. Infine, la 'sarcopenia grave' è lo stadio in cui tutti e tre i criteri vengono soddisfatti (ridotta massa muscolare, ridotta forza muscolare e ridotta performance fisica). Secondo gli esperti dell'EWGSOP2, riconoscere gli stadi della sarcopenia può aiutare a scegliere la terapia più adeguata e a fissare gli opportuni obiettivi di trattamento⁸.

SARCOPENIA E ALTRE SINDROMI

CACHESSIA (DISEASE RELATED MALNUTRITION)

La cachessia, oggi meglio definita come *disease related malnutrition*¹⁰, è ampiamente riconosciuta nei soggetti ultrasessantacinquenni come un grave deperimento dell'organismo che accompagna patologie come tumori, cardiomiopatia congestizia e malattia renale allo stadio terminale¹¹. La cachessia è stata definita una complessa sindrome metabolica associata a malattie presenti ed è caratterizzata da perdita di massa muscolare, con o senza perdita di massa magra.

La sarcopenia, la malnutrizione e la cachessia possono verificarsi in numerose malattie; in tutte le popolazioni la loro presenza è associata a outcome peggiori e, tutte e tre sono prevalentemente presenti nei pazienti anziani affetti da neoplasie. Il rischio di diagnosi errate è elevato, perché le tre condizioni condividono alcune caratteristiche e si sovrappongono in alcuni criteri; tuttavia, la loro fisiopatologia, eziologia e prognosi differiscono ampiamente, così come gli approcci diagnostici e terapeutici¹¹.

FRAGILITÀ

La fragilità è una sindrome geriatrica multidimensionale caratterizzata da un declino cumulativo di più sistemi o funzioni corporee, con una patogenesi che coinvolge dimensioni fisiche e sociali. La fragilità aumenta la vulnerabilità a esiti negativi per la salute, come la disabilità, il ricovero in ospedale e l'istituzionalizzazione, la riduzione della qualità della vita e persino la morte.

Il fenotipo fisico della fragilità mostra una significativa sovrapposizione con la sarcopenia^{8,12}; una ridotta forza di prensione della mano (*handgrip strength*) e una lenta velocità di deambulazione sono caratteristiche di entrambe. La perdita di peso, un altro criterio diagnostico per la fragilità, è anche un importante fattore eziologico della sarcopenia. Le opzioni terapeutiche per la fragilità fisica e per la sarcopenia coincidono: apporto ottimale di energia e proteine, integrazione di vitamina D ed esercizio fisico.

Nel complesso, la fragilità e la sarcopenia sono ancora distinte: una è una sindrome geriatrica e l'altra una malattia.

Mentre la sarcopenia contribuisce allo sviluppo della fragilità fisica, la sindrome della fragilità rappresenta un concetto molto più ampio. La fragilità è vista come il declino, nel corso della vita, di molteplici sistemi fisiologici, con conseguenze negative sulle dimensioni fisiche, cognitive e sociali. Gli strumenti diagnostici della fragilità (il *Groningen Frailty Indicator*, il *Frailty Index* di Rockwood et al. e altri) riflettono queste molteplici dimensioni⁸.

SARCOPENIA E MALNUTRIZIONE CALORICO-PROTEICA

Il fenotipo della sarcopenia è anche associato alla malnutrizione, indipendentemente dal fatto che la condizione di malnutrizione sia dovuta a un basso apporto dietetico (digiuno, incapacità di mangiare), a una ridotta biodisponibilità dei nutrienti (ad esempio, diarrea, vomito) o a un elevato fabbisogno di nutrienti (ad esempio, malattie infiammatorie come il cancro o insufficienza d'organo con cachessia)⁸.

Recentemente è stata proposta una bassa massa muscolare come parte della definizione di malnutrizione. I criteri GLIM sono utilizzati per la diagnosi di malnutrizione in pazienti adulti in ambiente clinico. Nel 2016, è stata lanciata una *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM) a partire da un accordo tra numerose tra le maggiori Società di Nutrizione Clinica globali¹³. Secondo il recente approccio di consenso globale (GLIM), la diagnosi di malnutrizione richiede la combinazione di almeno un criterio fenotipico (perdita di peso non volontaria, basso BMI o ridotta massa muscolare) e un criterio eziologico (riduzione dell'assunzione di cibo/malassorbimento o malattia grave con infiammazione).

Da notare che, anche nella malnutrizione per difetto è solitamente presente una ridotta massa grassa, cosa che non si verifica necessariamente nella sarcopenia.

EZIOPATOGENESI

L'invecchiamento è fisiologicamente associato a una diminuzione della massa muscolare, che rappresenta un processo fisiologico^{14,15}. Questa riduzione è dell'8% circa ogni dieci anni dopo i 40 anni e del 15% dopo i 70 anni.

La sarcopenia è strettamente correlata all'invecchiamento, alla malnutrizione, alla sedentarietà, alla scarsa attività fisica e alle malattie croniche. È associata a condizioni fisiche negative, perché favorisce la fragilità clinica e aumenta la mortalità per cadute, la disabilità e l'istituzionalizzazione^{8,14}.

In molti soggetti anziani, l'eziologia della sarcopenia è multifattoriale, per cui potrebbe non essere possibile classificarla come primitiva o secondaria; infatti, questa condizione è riconosciuta come una sindrome geriatrica multifattoriale.

Negli anziani, la mancanza di esercizio fisico, la malnutrizione e i cambiamenti ormonali portano a un'insufficienza della giunzione neuromuscolare, a un'alterazione del flusso sanguigno capillare, a una ridotta capacità di riparazione e rigenerazione dovuta a una diminuzione del numero di cellule satelliti muscolari, all'infiltrazione di cellule infiammatorie e allo stress ossidativo, con conseguente degradazione delle proteine muscolari superiore alla sintesi. Inoltre, la disfunzione mitocondriale causa anomalie metaboliche, come l'insulino-resistenza, che possono portare ad anomalie quantitative e qualitative del muscolo scheletrico, con conseguente sarcopenia¹⁵.

Dopo un ricovero ospedaliero anche di breve durata o il riposo a letto, la sintesi di proteine muscolari si riduce del 30% nei soggetti anziani, con una perdita di 1 kg di massa muscolare in 3 giorni; invece, dopo quattro settimane in condizioni simili, i giovani adulti mostrano una perdita muscolare di 0,5 kg¹⁴.

L'evidenza suggerisce che fattori genetici contribuiscono, insieme a quelli ambientali, ad aumentare la suscettibilità alla sarcopenia¹⁶. Studi longitudinali hanno riportato che l'ereditarietà rappresenta fino al 64% della variazione della forza muscolare con l'avanzare dell'età. Inoltre, l'alterazione dell'espressione genica di proteine strutturali e metaboliche, fattori di crescita, ormoni e citochine infiammatorie influenza in modo sostanziale i fenotipi muscolari nella sarcopenia.

Tra i fattori di rischio collegati alla sarcopenia, vi sono il sovrappeso e l'obesità, il grado di attività fisica, lo stato nutrizionale, il fumo di sigarette, una scarsa qualità del sonno. Il diabete e le sue complicanze, così come anche l'osteoporosi, sono stati associati a un elevato rischio di sarcopenia (anche se potrebbero esserne una conseguenza), così come le malattie cardiache, il deterioramento cognitivo, le malattie respiratorie, la depressione, l'anoressia e il morbo di Parkinson¹⁷.

Dal punto di vista istologico, è emerso che lo stato di sarcopenia colpisce le fibre muscolari di tipo II, diminuendone la quantità, la dimensione e il numero di mitocondri. In effetti, un soggetto che negli anni mantiene il medesimo peso corporeo vede cambiare la composizione corporea (massa magra e massa adiposa), con una riduzione della massa magra e un aumento della massa adiposa. Tale massa adiposa va anche a infiltrare il muscolo, riducendone conseguentemente la forza¹⁴.

EPIDEMIOLOGIA

La sarcopenia è associata a disabilità fisica, scarsa qualità di vita e aumento della mortalità⁸. La prevalenza della sarcopenia è elevata nella popolazione anziana di

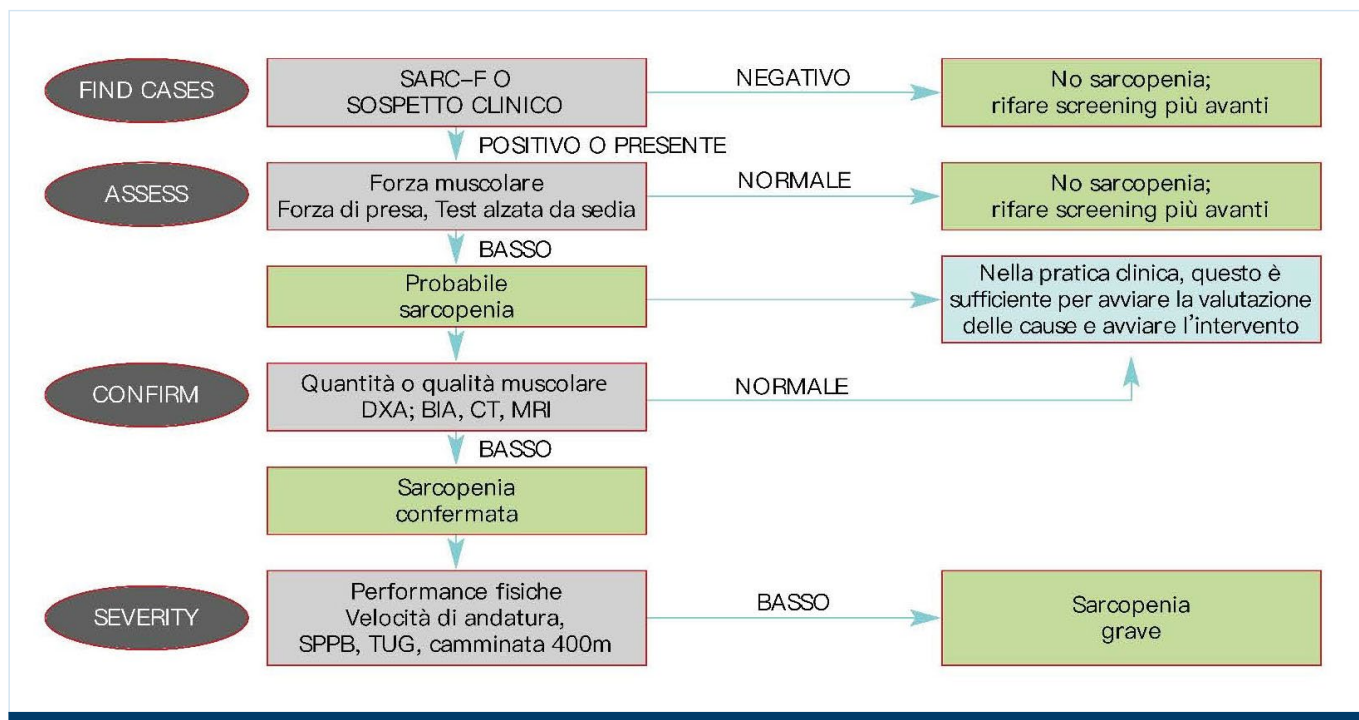


FIGURA 2. Algoritmo dell'EWGSOP2 per l'identificazione, la diagnosi e la valutazione della gravità dei casi di sarcopenia (da Cruz-Jentoft et al., 2019, mod.)⁸.

entrambi i sessi^{14,17}. I dati epidemiologici mostrano un'elevata percentuale di sarcopenia negli anziani residenti al proprio domicilio (5-10%) o tra gli anziani residenti in case di riposo (15-30%) o ricoverati in reparti per acuti (37%). Per i pazienti anziani seguiti in un ambiente di riabilitazione, la prevalenza di sarcopenia sale al 76%. Questa risulta molto più elevata in specifici gruppi di pazienti rispetto alla popolazione generale: l'analisi combinata di alcuni studi ha rilevato, per esempio, che la prevalenza di sarcopenia nei pazienti diabetici è del 18%. Inoltre, la sarcopenia può coesistere con l'obesità sotto forma di obesità sarcopenica, a causa del frequente stile di vita sedentario nella popolazione adulta e anziana^{18,19}.

Malgrado l'elevata prevalenza nella popolazione e sebbene gli effetti negativi della sarcopenia sulla salute umana e sui costi sociali e sanitari siano stati ampiamente dimostrati, questo problema clinico è spesso poco considerato e poco trattato¹⁴.

DIAGNOSI

Attualmente è disponibile un'ampia gamma di test e strumenti per la caratterizzazione della sarcopenia nella pratica e nella ricerca. La scelta dello strumento più idoneo può dipendere dal paziente (disabilità, mobilità), dall'accesso alle risorse tecniche nel contesto sanitario in cui viene effettuato il test (comunità, clinica, ospedale

o centro di ricerca) o dallo scopo del test (monitoraggio della progressione o monitoraggio della riabilitazione e del recupero)⁸.

Nella pratica clinica, l'iter diagnostico può iniziare quando un paziente riferisce sintomi o segni di sarcopenia (ad esempio, cadute, sensazione di debolezza, lentezza nella deambulazione, difficoltà ad alzarsi dalla sedia o perdita di peso/riduzione della massa muscolare). In questi casi, si raccomanda di eseguire ulteriori test per la sarcopenia⁸. Nel 2018 l'EWGSOP2 ha aggiornato il suo algoritmo, che dall'alto verso il basso mostra il percorso consigliato per lo screening, la diagnosi e la valutazione della gravità dei casi di sarcopenia, con l'obiettivo di renderlo di facile utilizzo in ambito clinico⁸. Il *Find-Assess-Confirm-Severity* (F-A-C-S) è un processo articolato in quattro semplici fasi sequenziali (Fig. 2). Il primo passo è la conferma del sospetto clinico attraverso un questionario *ad hoc* per l'identificazione dei soggetti a rischio.

FIND CASES

Il questionario SARC-F rappresenta un primo strumento di screening per la sarcopenia. Esso si compone di cinque semplici domande, relative a forza, camminata, trasferimenti posturali, attività come salire le scale e cadute accidentali²⁰. Un punteggio pari o superiore a 4 è predittivo di sarcopenia.

ASSESS

Qualora il risultato del SARC-F sia indicativo del rischio di sarcopenia, si prosegue con l'indagine della forza muscolare, attraverso la misura della forza di presa della mano o il test di alzata dalla sedia⁸. La forza muscolare isometrica della mano viene misurata attraverso l'handgrip dynamometer, uno strumento che vanta grande comodità nella pratica ambulatoriale grazie a costo e dimensioni contenute. Il risultato è espresso in chilogrammi. La rilevazione viene eseguita con il braccio piegato a 90 gradi, non appoggiato a nessun supporto, e viene ripetuta tre volte per ciascun lato. Secondo l'EWGSOP2 sono considerati critici valori inferiori a 27 kg per gli uomini e inferiori a 16 kg nelle donne⁸.

Un altro test per la valutazione della forza muscolare è il chair stand test (o test di alzata dalla sedia), che può essere utilizzato come indicatore per la forza dei muscoli delle gambe. La prova di alzata dalla sedia, infatti, misura il tempo necessario a un paziente per alzarsi cinque volte da una posizione seduta e senza usare le braccia. Si invita il paziente a ripetere il movimento di alzata dalla sedia, senza l'aiuto delle braccia, per 5 volte. Secondo l'EWGSOP2 sono a rischio di sarcopenia i soggetti, sia uomini che donne, che impiegano più di 15 secondi per eseguire il test⁸.

CONFIRM

Nello step successivo, si valutano la quantità e la qualità della massa muscolare per l'eventuale conferma di sarcopenia. La massa magra può essere misurata attraverso metodiche quali TAC, risonanza magnetica o densitometria; è, altrimenti, possibile stimarla attraverso l'impiego della bioimpedenziometria, sia essa normale o vettoriale. La stima può essere fatta anche tramite antropometria.

La risonanza magnetica (RM) e la tomografia computerizzata (TC) sono considerate gli esami di riferimento per la valutazione non invasiva della quantità/massa muscolare⁸. Tuttavia, questi strumenti non sono comunemente utilizzati nella pratica clinica a tale scopo a causa dei costi elevati delle apparecchiature, della mancanza di portabilità e della necessità di personale altamente qualificato per il loro utilizzo. Inoltre, i livelli di cut-off per diagnosticare una riduzione della massa muscolare non sono ancora ben definiti per queste metodiche.

La *Dual Energy X-ray Absorptiometry* (DXA), è lo strumento principe non solo per la valutazione della densità ossea per la diagnosi di osteoporosi, ma anche nella valutazione della composizione corporea per la diagnosi di sarcopenia^{8,21}. Presenta un simile livello qualitativo d'indagine della TC e della RM, ma costi minori. La DXA con-

sente un'analisi tricompartimentale della composizione corporea, suddivisa in massa muscolare, massa grassa e massa ossea. Con la DXA è inoltre possibile quantificare il tessuto adiposo viscerale. Per lo svolgimento dell'esame densitometrico, il paziente si posiziona supino sull'apparecchio e viene invitato a mantenere l'immobilità per la durata dell'esame, che è di circa 5 minuti. Non occorre alcuna preparazione e non è richiesto il digiuno. Una volta effettuato l'esame densitometrico, per identificare la presenza di sarcopenia è possibile calcolare l'appendicular skeletal muscle mass (ovvero la massa appendicolare muscolo scheletrica); il calcolo prevede la somma del tessuto magro di gambe e braccia, espresso in kg, diviso l'altezza al quadrato. Si effettua diagnosi di sarcopenia quando i valori di massa appendicolare muscolo scheletrica sono inferiori a 7 kg/m² per l'uomo e a 5,5 kg/m² per la donna⁸.

Quando non si dispone di uno strumento per la misura della massa muscolare, è comunque possibile farne una stima tramite la bioimpedenziometria (BIA) e la bioimpedenziometria vettoriale (BIVA)⁸. L'apparecchiatura BIA non misura direttamente la massa muscolare, ma ricava una stima della massa muscolare in base alla conduttività elettrica dell'intero corpo. La BIA utilizza un'equazione di conversione calibrata con un riferimento di massa magra misurata con la DXA in una popolazione specifica^{8,22}. La misura viene effettuata posizionando una coppia di elettrodi sul dorso della mano e un'altra coppia sul dorso del piede del soggetto steso supino (tecnica tetra-polare mano-piede); gli elettrodi sono collegati, grazie a dei morsetti, allo strumento di misurazione, che rileva due valori resistenza e reattanza. Inserendo questi dati in apposito software sarà poi possibile ricavare i parametri di interesse relativamente alla composizione corporea.

Sebbene l'antropometria sia talvolta utilizzata per valutare lo stato nutrizionale negli anziani, non è una misura affidabile della massa muscolare⁸. È stato dimostrato però che la circonferenza del polpaccio è in grado di predire le prestazioni e la sopravvivenza negli anziani (cut-off < 31 cm). Pertanto, la misura della circonferenza del polpaccio può essere utilizzata come proxy diagnostico per gli anziani in contesti in cui non sono disponibili altri metodi di diagnosi della massa muscolare.

SEVERITY

A questo punto, se la sarcopenia è confermata, si procede indagando sulla severità della sarcopenia, attraverso la valutazione della performance fisica⁸. La cosiddetta *Short Physical Performance Battery* (SPPB) comprende un insieme di test atti a valutare l'equilibrio postu-

rale (capacità di mantenersi in posizione eretta per un totale di 30 secondi appoggiando i piedi in tre diverse posizioni), la velocità del cammino (tempo impiegato a percorrere un percorso lineare di 4 metri), la forza e la resistenza (tempo impiegato a sollevarsi dalla sedia e ritornare nella posizione seduta per cinque volte). Ad ogni esercizio viene attribuito un punteggio, per un massimo di 12 punti totali. Secondo il cut off riportato dall'EWG-SOP2, un punteggio pari o inferiore a 8 è indicatore di performance fisica compromessa ⁸.

TRATTAMENTO NUTRIZIONALE E MODULATORI PROANABOLICI

Un adeguato apporto nutrizionale è il requisito fondamentale per garantire l'ottimizzazione della massa muscolare e della sua funzione negli anziani ^{11,23}. Le evidenze scientifiche oggi disponibili indicano che un'adeguata assunzione di proteine, un giusto esercizio fisico e l'integrazione di vitamina D, quando è carente, sono i requisiti nutrizionali fondamentali per raggiungere questo obiettivo ^{14,23}.

Per le persone di età superiore ai 65 anni si raccomanda un apporto giornaliero di 1-1,2 g/kg di proteine, con una quantità maggiore di proteine (1,2-1,5 g/kg/die), quando è presente una patologia infiammatoria ²⁴. Le proteine dovrebbero essere per lo più di alta qualità, come le proteine del siero di latte, con un elevato contenuto di aminoacidi essenziali (EAA), in particolare di leucina e a rapido assorbimento. A ogni pasto (a colazione, a pranzo e a cena), l'apporto di proteine di alta qualità dovrebbe variare da 25 a 30 g, con un apporto di leucina compreso tra 2,8 e 3 g ²⁵. L'apporto minimo giornaliero di leucina dovrebbe essere di 78,5 mg/kg ¹⁴. L'elevata presenza di EAA e il rapido processo di digestione delle proteine del latte fanno sì che questa fonte proteica garantisca una spiccata efficacia anabolica. La leucina si è dimostrata particolarmente efficace nel modulare favorevolmente il turnover proteico e l'anabolismo.

In effetti, le modificazioni legate all'età nella sintesi proteica e la conseguente atrofia muscolare erano generalmente considerati inevitabili fino alla scoperta del ruolo unico della leucina per l'attivazione del complesso di segnali mTOR e l'avvio della sintesi proteica muscolare (MPS) ²⁶. Studi clinici hanno dimostrato che gli adulti anziani (> 60 anni) necessitano di pasti con almeno 2,8 g di leucina (pari a circa 30 g di proteine) per stimolare la MPS. Questo fabbisogno di leucina non si osserva negli adulti più giovani (< 30 anni), che producono una risposta quasi lineare della MPS in proporzione al contenuto proteico di un pasto. Tali risultati suggeriscono che, mentre l'efficienza delle proteine alimentari nello stimo-

lare le MPS diminuisce con l'invecchiamento, la capacità di risposta delle MPS si mantiene se un pasto fornisce proteine adeguate. Le evidenze scientifiche in merito ai benefici della leucina nello stimolare la sintesi proteica arrivano da molti studi. Una metanalisi condotta da Komar et al. nel 2015, che ha incluso 16 studi e valutato integratori ricchi di leucina in un'ampia varietà di popolazioni, ha rilevato un aumento medio di 1,14 kg (95% IC, 0,55-1,74) nella massa magra dei soggetti sarcopenici che assumevano integratori ricchi di leucina ²⁶. Anche successive metanalisi condotte sull'integrazione con proteine del latte ²⁷ e con aminoacidi a catena ramificata ²⁸ in soggetti anziani sarcopenici hanno evidenziato il ruolo delle proteine di alta qualità nel trattamento di questa condizione.

Gli alimenti a fini medici speciali (AFMS) devono essere forniti quando l'apporto alimentare è inadeguato ¹⁴. Diversi studi hanno dimostrato che l'integrazione orale con AFMS ricchi di proteine di siero di latte è seguita da una maggiore concentrazione postprandiale di aminoacidi plasmatici e da una maggiore sintesi proteica muscolare, rispetto a qualsiasi altra fonte proteica. Questo effetto è dimostrato con o senza un'integrazione aggiuntiva di leucina, un aumento dell'apporto energetico e un programma di esercizio fisico ¹⁴.

Il beta-idrossi beta-metilbutirrato (HMB) è un metabolita della leucina e si è dimostrato utile nell'attenuare la perdita di massa muscolare, di forza e di funzione muscolare ¹⁴. Mentre la farmacocinetica della leucina è caratterizzata da un rapido assorbimento e distribuzione, l'HMB mostra un metabolismo lento, con una promozione prolungata della sintesi proteica muscolare (MPS) e tassi di degradazione più bassi.

Anche l'integrazione con aminoacidi essenziali appare di grande interesse, in quanto questi aminoacidi sono rapidamente assimilati dall'apparato digerente senza consumo di energia, cioè di adenosina trifosfato (ATP), secondo il gradiente sangue/citoplasma cellulare. Più rapido è l'aumento della concentrazione nel sangue, più veloce è l'ingresso degli EAA nella cellula. Infine, l'assunzione di aminoacidi essenziali in forma libera è uno stimolo anabolico più efficace rispetto all'assunzione di una pari quantità sotto forma di proteine ¹⁴.

Oltre alla leucina, ci sono altri modulatori pro anabolici che hanno un'azione significativa sulla sintesi proteica: gli acidi grassi della serie omega 3, la vitamina D, i probiotici. Numerosi recenti studi hanno dimostrato che gli acidi grassi omega-3 hanno un effetto anabolico sul metabolismo del muscolo scheletrico. Pertanto, l'integrazione con omega-3 PUFA potrebbe rappresentare una possibile strategia nella prevenzione e nel trattamento della

sarcopenia^{14,29}. È stato ipotizzato che il ruolo anabolico dei PUFA omega-3 sul muscolo scheletrico sia dovuto a una riduzione delle citochine pro-infiammatorie, della miosteatosi, a un miglioramento della sensibilità all'insulina, alla stimolazione della sintesi proteica muscolare attraverso la via di segnale mTOR-p70S6k e a una diminuzione dell'emissione mitocondriale di specie reattive dell'ossigeno²⁹.

La vitamina D ha dimostrato di essere efficace in vari modi sul recupero muscolare e sulla MPS ed è stato descritto il suo effetto sinergico con la leucina nello stimolare l'anabolismo proteico¹⁴. Pertanto, in virtù del frequente riscontro di una carenza di vitamina D nei soggetti anziani, dovrebbe essere fornita un'integrazione di almeno 800-1.000 UI al giorno di vitamina D nei soggetti anziani sarcopenici. Inoltre, gli acidi grassi omega-3 possono ridurre la perdita di muscolatura e favorire la sintesi sulla massa muscolare, come è stato dimostrato in vari modelli animali e *in vitro*, nonché in esperimenti sull'uomo, indipendentemente dall'azione antinfiammatoria¹⁴.

Recentemente è stata descritta una correlazione intestino-muscolo³⁰. Il microbiota intestinale potrebbe mediare la correlazione tra nutrizione e invecchiamento regolando la funzione immunitaria, il metabolismo, l'attività insulinica e l'espressione genica dell'ospite; inoltre, il microbiota intestinale è stato associato alle prestazioni fisiche dei soggetti anziani. Diversi studi hanno dimostrato un legame tra la composizione del microbiota intestinale e le prestazioni fisiche nella popolazione anziana^{14,30}. I ratti anziani integrati con *Lactobacillus paracasei* PS23 hanno infatti mostrato una riduzione della perdita muscolare e del declino cognitivo. Inoltre, in uno studio clinico condotto su soggetti che presentavano un danno muscolare da esercizio eccessivo, a elevata intensità o inappropriato, l'integrazione con un probiotico contenente *Lactobacillus paracasei* PS23 vivo o inattivato al calore per 6 settimane è stata in grado di rallentare in modo significativo, rispetto al placebo, la perdita di forza dopo il danno muscolare e di ridurre la produzione di marcatori del danno muscolare e dell'infiammazione, con benefici protettivi, di accelerazione del recupero e anti-affaticamento muscolare³¹.

Pertanto, una supplementazione di probiotici potrebbe essere utile per influenzare favorevolmente il microbiota intestinale nei soggetti anziani con sarcopenia.

Sono allo studio diverse nuove sostanze che potrebbero migliorare l'anabolismo muscolare con la modulazione dei recettori degli androgeni o del processo miostatina-attivina. La miostatina e l'attivina sono regolatori negativi della crescita muscolare e sono ora utilizzati come marcatori della perdita di massa muscolare, cioè

della sarcopenia^{14,23}. Recenti studi clinici dimostrano un aumento significativo della massa muscolare e un moderato miglioramento della funzione muscolare grazie a diverse strategie, che prevedono lo sviluppo di anticorpi monoclonali diretti contro la miostatina²³, sebbene questa strategia sia ancora molto lontana dalla pratica clinica.

TRIAL CLINICI DI EFFICACIA

Tra i numerosi studi sull'efficacia degli alimenti a fini medici speciali e degli integratori per la sintesi della massa muscolare, vengono riportati di seguito alcuni degli studi clinici più qualificati, con protocolli di studio randomizzati e controllati e con un elevato numero di pazienti reclutati¹⁴.

Nello studio PROVIDE, pazienti anziani malnutriti con sarcopenia che vivevano a domicilio sono stati randomizzati a un AFMS a base di vitamina D e proteine di siero di latte arricchite di leucina o a un prodotto di controllo isocalorico, somministrato due volte al giorno per 13 settimane. Sebbene lo studio non abbia raggiunto una differenza significativa tra i gruppi per quanto riguarda l'SPPB (*Short Performance Physical Battery*) e la forza muscolare della mano, il test di alzata dalla sedia e la massa muscolare appendicolare hanno mostrato un miglioramento significativo nei pazienti integrati con l'alimento a fini medici speciali (AFMS)³².

Nello studio randomizzato condotto da Chanet et al. per valutare l'effetto di una colazione standardizzata integrata con vitamina D e proteine di siero di latte arricchite di leucina o di un placebo non calorico in uomini anziani sani, è stato osservato un beneficio significativo sulla massa magra appendicolare solo nel gruppo di intervento, al termine di un periodo di 6 settimane³².

In un altro studio controllato, 130 soggetti anziani sarcopenici sono stati randomizzati ad assumere per 90 giorni una porzione al giorno contenente 22 g di proteine di siero di latte, 10,9 g di aminoacidi essenziali (compresi 4 g di leucina), 100 UI di vitamina D o una quantità isocalorica di maltodestrina. Un programma personalizzato di attività fisica a moderata intensità è stato pianificato contemporaneamente per tutti i soggetti. Il gruppo di intervento ha mostrato un aumento significativamente maggiore della massa muscolare, della forza muscolare della mano e della performance fisica, rispetto al gruppo di controllo³³. Inoltre, il gruppo di intervento ha mostrato valori di PCR più bassi e punteggi di qualità di vita migliori.

Lo studio randomizzato IRIS ha valutato l'efficacia di un AFMS a base di proteine di siero di latte, arricchita con leucina e vitamina D, due volte al giorno, in aggiunta a

TABELLA III. Interventi nutrizionali e fisici per trattare o prevenire la sarcopenia negli anziani (da Giacosa et al., 2024, in cui sono contenuti i riferimenti bibliografici puntuali) ¹⁴.

Fattore critico	Intervento
Basso apporto di proteine	Aumentato apporto di proteine (1-1,5 g/kg/die) Proteine “rapide” (proteine di siero di latte): 25 g/pasto almeno 2 volte al dì
Bassa sintesi proteica muscolare	Aumentato apporto di leucina 2,5-2,8 g/pasto almeno 2 volte al dì
Bassa vitamina D sierica	Aumentato apporto di vitamina D \geq 800 IU/die
Basso apporto di acidi grassi omega-3	Aumentato apporto di acidi grassi omega-3 \geq 500 mg/die
Alterazione del microbiota	Supplementazione probiotica con <i>Lactobacillus paracasei</i> PS23
Sedentarietà	Aumentata attività fisica \geq 30 min/die

una dieta ospedaliera standard e a un programma di riabilitazione con esercizi fisici, in pazienti anziani con sarcopenia e l’ha confrontata con una formula isocalorica integrata di controllo per 8 settimane. La velocità di deambulazione sui quattro metri, il test di alzata dalla sedia, il TUG (*timed up and go test*), l’SPPB (*short physical performance battery*), l’indice di Barthel, la forza muscolare della mano, l’ADL (*activity daily living*), la QoL (*quality of life*) e la massa muscolare appendicolare sono migliorati significativamente solo nel gruppo di intervento ³⁴. Inoltre, i livelli di PCR, il consumo di risorse sanitarie e la durata della degenza in ospedale sono diminuiti solo nel gruppo di intervento.

La sarcopenia associata all’obesità è un argomento interessante, perché la perdita di peso è benefica nei soggetti anziani in sovrappeso, ma può essere associata alla perdita di massa muscolare scheletrica e a sarcopenia. Verreijen et al. hanno dimostrato che un programma di dimagrimento di 13 settimane è seguito da una perdita di peso e di massa grassa simile nei soggetti anziani con obesità integrati con proteine da siero di latte, leucina e vitamina D rispetto al gruppo di controllo; tuttavia, il gruppo di intervento ha mostrato un aumento della massa muscolare appendicolare, mentre il gruppo di controllo ha evidenziato una sua diminuzione ³⁵.

I risultati ottenuti in questi studi dimostrano che l’intervento con AFMS, eventualmente in combinazione con un programma di esercizio fisico, promuove la sintesi proteica muscolare e favorisce l’aumento della massa e della forza muscolare, migliorando le prestazioni fisiche dei soggetti anziani sarcopenici. Inoltre, diversi studi dimostrano che questi interventi prevengono la perdita di massa muscolare nei soggetti ad alto rischio di sarcopenia (Tab. III) ¹⁴. L’efficacia dell’AFMS è maggiore in associazione con l’attività fisica e in particolare con programmi di esercizi di resistenza, ma sono stati dimo-

strati anche in soggetti che non aumentano l’attività fisica. Ciò rappresenta un notevole vantaggio per quei soggetti che, per vari motivi, hanno difficoltà a svolgere programmi di attività fisica riabilitativa. Gli stessi benefici muscolari sono stati dimostrati in soggetti anziani con obesità che devono attuare misure nutrizionali volte a ridurre il peso corporeo. L’efficacia della AFMS è stata dimostrata in popolazioni eterogenee di pazienti e questi interventi nutrizionali hanno dimostrato di ridurre il consumo di risorse sanitarie nella riabilitazione ¹⁴. Per rilevare il recupero della massa muscolare, la durata minima del trattamento dovrebbe essere di 4-8 settimane. Studi futuri dovrebbero valutare l’efficacia di un’integrazione a lungo termine.

EVIDENZE SCIENTIFICHE DELL’EFFICACIA DI UN NUOVO ALIMENTO A FINI MEDICI SPECIALI CONTENENTE MODULATORI PRO ANABOLICI: LEUCINA, OMEGA-3, LACTOBACILLUS PARACASEI PS23 (LPPS23) NEL TRATTAMENTO DELLA SARCOPENIA

Le evidenze scientifiche dimostrano che l’assunzione di livelli adeguati di leucina con la dieta non è una condizione che viene soddisfatta nella maggior parte della popolazione, ed è quindi importante, soprattutto nei pazienti sarcopenici, procedere con una integrazione in associazione a una dieta corretta ^{14,26}.

È stato dimostrato che gli omega-3 agiscono in maniera sinergica con la leucina, condividendo lo stesso meccanismo d’azione sulla massa e performance muscolare; entrambi, inoltre, sono nutrienti essenziali che non vengono sintetizzati dall’organismo ^{14,29}.

Lactobacillus paracasei PS23 (LPPS23) può supportare l’attività della leucina e degli acidi grassi essenziali omega-3 mediante la modulazione del microbiota intestinale, secondo l’ipotesi dell’asse muscolo-intestino; infatti, il microbiota intestinale è in grado di influenzare il metabolismo muscolare ^{14,30}.

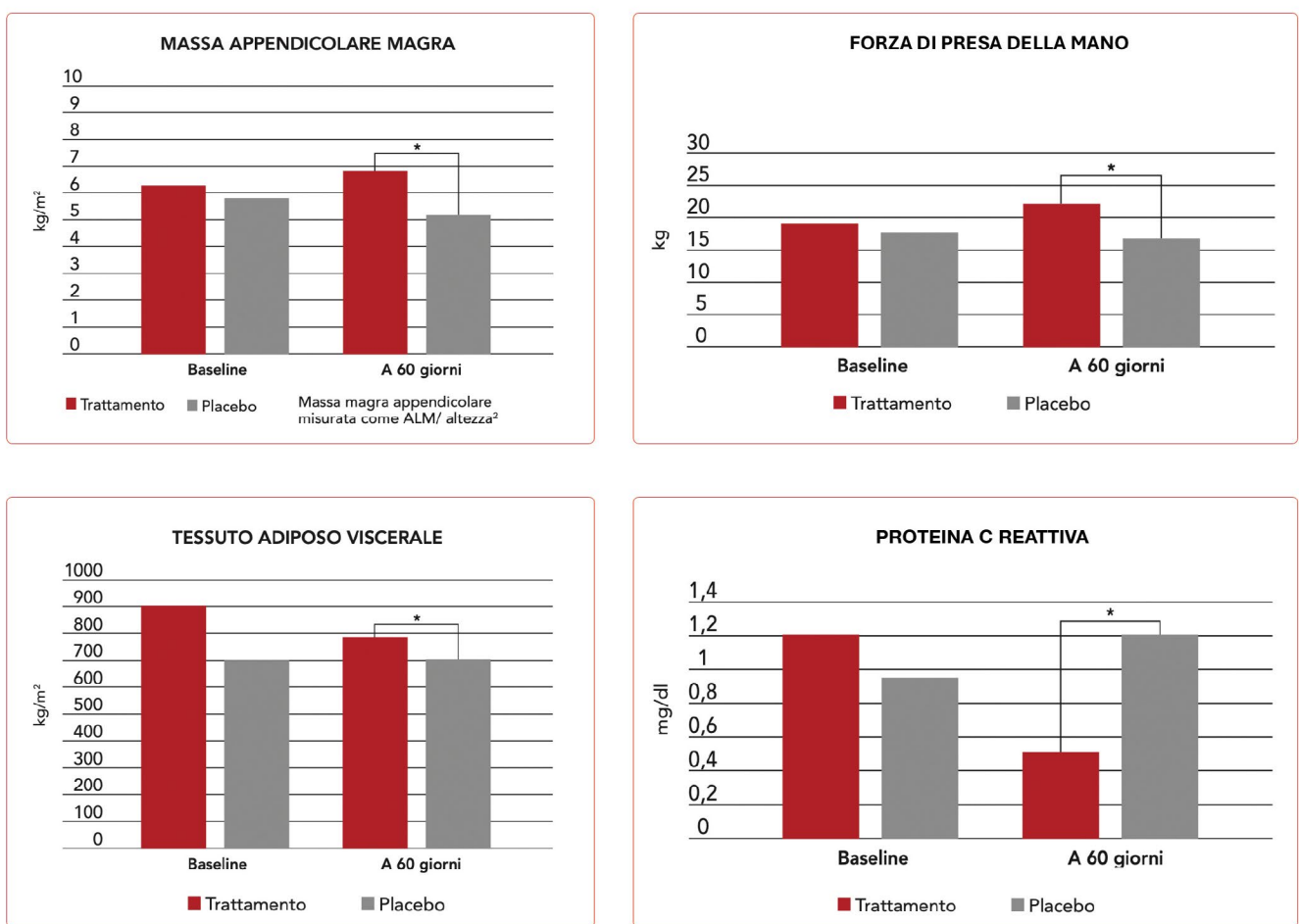


FIGURA 3. Cambiamento nella massa appendicolare magra (ALM) (in alto a sinistra), nella forza muscolare della mano (handgrip) (in alto a destra), del tessuto adiposo viscerale (in basso a sinistra) e della proteina C reattiva (in basso a destra) dopo il trattamento nei due gruppi (da Bai et al., 2022, mod.)²⁸.

Al fine di valutare l'efficacia di una combinazione innovativa per la costituzione di un alimento a fini medici speciali composto da leucina (2,5 g), acidi grassi della serie omega-3 (500 mg) e LPPS23 (30 miliardi), è stato condotto uno studio clinico randomizzato in doppio cieco contro placebo in pazienti anziani sarcopenici³⁵. Un totale di 60 partecipanti (età $79,7 \pm 4,8$ anni e indice di massa corporea di $22,2 \pm 2,1$ kg/m²) sono stati arruolati e assegnati in modo casuale al gruppo di intervento o al gruppo placebo. Confrontando le differenze di effetti tra i gruppi (effetti dell'intervento meno quelli del placebo), la massa magra appendicolare è aumentata in modo significativo nel gruppo di intervento ($p < 0,05$), mentre non si sono registrati cambiamenti significativi nel gruppo placebo (Fig. 3). Analogamente, sono state osservate differenze significative anche per la scala Tinetti ($p < 0,05$), il punteggio totale SPPB ($p < 0,05$) e

la forza muscolare della mano ($p < 0,05$). Il tessuto adiposo viscerale è diminuito significativamente nel gruppo di intervento rispetto al gruppo placebo a 60 giorni ($p = 0,001$). Nel gruppo di intervento è stato osservato un aumento statisticamente significativo dei livelli di valina, leucina, isoleucina e dei profili aminoacidici totali rispetto al gruppo placebo a 60 giorni ($p = 0,001$). Interessante anche l'effetto sulla proteina C reattiva, indice di inflammation, che risulta statisticamente ridotta tra i 2 gruppi. Nel complesso, questi effetti benefici possono essere attribuiti alla composizione innovativa di questo speciale alimento a uso medico, che potrebbe essere preso in considerazione per il trattamento della sarcopenia negli anziani³⁶.

CONCLUSIONI

I dati disponibili indicano che un'integrazione nutrizio-

nale orale mirata per il tessuto muscolare costituisce un trattamento efficace della sarcopenia e dovrebbe essere offerta come intervento terapeutico di prima linea in questi soggetti. I risultati positivi dell'intervento nutrizionale possono essere ulteriormente migliorati aggiungendo un programma di esercizi di resistenza mirati. Questo intervento sembra utile anche per prevenire la sarcopenia nei soggetti anziani ad alto rischio.

Bibliografia

- 1 McCuller C, Jessu R, Callahan AL. Physiology, Skeletal Muscle. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. 2023 Jul 30.
- 2 Richter EA, Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol Rev* 2013;93:993-1017. <https://doi.org/10.1152/physrev.00038.2012>
- 3 Sylow L, Tokarz VL, Richter EA, et al. The many actions of insulin in skeletal muscle, the paramount tissue determining glycemia. *Cell Metab* 2021;33:758-780. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.03.020>
- 4 Wolfe RR. The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2006;84:475-482. <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.3.475>
- 5 Nomikos T, Methenitis S, Panagiotakos DB. The emerging role of skeletal muscle as a modulator of lipid profile the role of exercise and nutrition. *Lipids Health Dis* 2022;21:81. <https://doi.org/10.1186/s12944-022-01692-0>
- 6 Pratesi A, Tarantini F, Di Bari M. Skeletal muscle: an endocrine organ. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2013;10:11-14. <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2013.10.1.011>
- 7 Lee KY, Loh HX, Wan ACA. Systems for muscle cell differentiation: from bioengineering to future food. *Micromachines (Basel)* 2021;13:71. <https://doi.org/10.3390/mi13010071>
- 8 Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48:16-31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
- 9 Barbat-Artigas S, Rolland Y, Zamboni M, et al. How to assess functional status: a new muscle quality index. *J Nutr Health Aging* 2012;16:67-77. <https://doi.org/10.1007/s12603-012-0004-5>
- 10 Muscaritoli M, Iribar G, Jager-Wittenaar H, et al. Disease-related malnutrition with inflammation and cachexia. *Clin Nutr* 2023;42:1475-1479. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.05.013>
- 11 Ali S, Garcia JM. Sarcopenia, cachexia and aging: diagnosis, mechanisms and therapeutic options – A mini-review. *Gerontology* 2014;60:294-305. <https://doi.org/10.1159/000356760>
- 12 Nascimento CM, Ingles M, Salvador-Pascual A, et al. Sarcopenia, frailty and their prevention by exercise. *Free Radic Biol Med* 2019;132:42-49. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.08.035>
- 13 Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* 2019;38:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.002>
- 14 Giacosa A, Barrile GC, Mansueto F, et al. The nutritional support to prevent sarcopenia in the elderly. *Front Nutr* 2024;11:1379814. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1379814>
- 15 Nishikawa H, Fukunishi S, Asai A, et al. Pathophysiology and mechanisms of primary sarcopenia. *Int J Mol Med* 2021;48:156. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4989>
- 16 Aslam MA, Ma EB, Huh JY. Pathophysiology of sarcopenia: genetic factors and their interplay with environmental factors. *Metabolism* 2023;149:155711. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2023.155711>
- 17 Yuan S, Larsson SC. Epidemiology of sarcopenia: prevalence, risk factors, and consequences. *Metabolism* 2023;144:155533. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2023.155533>
- 18 Prado CM, Batsis JA, Donini LM, et al. Sarcopenic obesity in older adults: a clinical overview. *Nat Rev Endocrinol* 2024;20:261-277. <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00943-z>
- 19 Gortan Cappellari G, Semolic A, Zanetti M, et al. Sarcopenic obesity in free-living older adults detected by the ESPEN-EASO consensus diagnostic algorithm: validation in an Italian cohort and predictive value of insulin resistance and altered plasma ghrelin profile. *Metabolism* 2023;145:155595. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2023.155595>
- 20 Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, et al. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016;7:28-36. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12048>
- 21 Guglielmi G, Ponti F, Agostini M, et al. The role of DXA in sarcopenia. *Aging Clin Exp Res* 2016;28:1047-1060. <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0589-3>
- 22 Yamada Y, Nishizawa M, Uchiyama T, et al. Developing and validating an age-independent equation using multi-frequency bioelectrical impedance analysis for estimation of appendicular skeletal muscle mass and establishing a cut off for sarcopenia. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14:809. <https://doi.org/10.3390/ijerph14070809>
- 23 Zheng Y, Feng J, Yu Y, et al. Advances in sarcopenia: mechanisms, therapeutic targets, and intervention strategies. *Arch Pharm Res* 2024;47:301-324. <https://doi.org/10.1007/s12272-024-01493-2>
- 24 Bauer J, Biolo G, Cederholm T, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE study group. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:542-559. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.05.021>
- 25 Borack MS, Volpi E. Efficacy and safety of leucine supplementation in the elderly. *J Nutr* 2016;146:2625S-2629S. <https://doi.org/10.3945/jn.116.230771>
- 26 Layman DK. Impacts of protein quantity and distribution on body composition. *Front Nutr* 2024;11:1388986. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1388986>
- 27 Hanach NI, McCullough F, Avery A. The impact of dairy protein

- intake on muscle mass, muscle strength, and physical performance in middle-aged to older adults with or without existing sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr* 2019;10:59-69. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy065>
- ²⁸ Bai GH, Tsai MC, Tsai HW, et al. Effects of branched-chain amino acid-rich supplementation on EWGSOP2 criteria for sarcopenia in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr* 2022;61:637-651. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02710-0>
- ²⁹ Azzolino D, Bertoni C, De Cosmi V, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and physical performance across the lifespan: a narrative review. *Front Nutr* 2024;11:1414132. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1414132>
- ³⁰ Ticinesi A, Lauretani F, Milani C, et al. Aging gut microbiota at the cross-road between nutrition, physical frailty, and sarcopenia: is there a gut-muscle Axis? *Nutrients* 2017;9:1303. <https://doi.org/10.3390/nu9121303>
- ³¹ Lee MC, Ho CS, Hsu YJ, et al. Live and heat-killed probiotic *Lactobacillus paracasei* PS23 accelerated the improvement and recovery of strength and damage biomarkers after exercise-induced muscle damage. *Nutrients* 2022;14:4563. <https://doi.org/10.3390/nu14214563>
- ³² Bauer JM, Verlaan S, Bautmans I, et al. Effects of a vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement on measures of sarcopenia in older adults, the PROVIDE study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16:740-747. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.05.021>
- ³³ Chanet A, Verlaan S, Salles J, et al. Supplementing breakfast with a vitamin D and leucine-enriched whey protein medical nutrition drink enhances postprandial muscle protein synthesis and muscle mass in healthy older men. *J Nutr* 2017;147:2262-2271. <https://doi.org/10.3945/jn.117.252510>
- ³⁴ Rondanelli M, Klersy C, Terracol G, et al. Whey protein, amino acids, and vitamin D supplementation with physical activity increases fat-free mass and strength, functionality, and quality of life and decreases inflammation in sarcopenic elderly. *Am J Clin Nutr* 2016;103:830-840. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.113357>
- ³⁵ Verreijen AM, Verlaan S, Engberink MF, et al. A high whey protein-, leucine-, and vitamin D-enriched supplement preserves muscle mass during intentional weight loss in obese older adults: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2015;101:279-286. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.090290>
- ³⁶ Rondanelli M, Gasparri C, Barrile GC, et al. Effectiveness of a novel food composed of leucine, omega-3 fatty acids and probiotic *Lactobacillus paracasei* PS23 for the treatment of sarcopenia in elderly subjects: a 2-month randomized double-blind placebo-controlled trial. *Nutrients* 2022;14:4566. <https://doi.org/10.3390/nu14214566>