



IL PAZIENTE GERIATRICO:

la sfida della complessità

La Sarcopenia

Metabolismo nutrizionale

Dott.ssa Melania Cappuccio

Sarcopenia: povertà di carne

- E' la perdita di massa muscolare, associata spesso alla infiltrazione di grasso nel muscolo (*miosteatosi*) e ad un aumento del tessuto connettivo correlata con l'età.
- Disturbo muscoloscheletrico generalizzato correlato con l'età.
- Massa muscolare rappresenta il 42% massa corporea e diminuisce al 27% con l'invecchiamento.
- Può essere considerata per i muscoli ciò che è la osteoporosi per le ossa
- Porta ad un ***declino della forza e potenza muscolare*** e comporta un aumento della disabilità. Il declino della forza è da due a cinque volte più veloce della perdita massa muscolare.
- Considerata una delle cause di fragilità, la sola perdita muscolare non è sufficiente a spiegare la sindrome clinica

Sarcopenia

- Sarcopenia primaria: legata all'invecchiamento
- Sarcopenia secondaria: anche in giovane età, anoressia, malattie neoplastiche, infiammatorie, inattività, patologie croniche (cirrosi), malnutrizione e obesità.
- Acuta e cronica, da più di sei mesi ed è progressiva.
- Squilibrio tra la proteolisi e la sintesi proteica
- La forza della presa della mano è il parametro principale della diagnosi

Sarcopenia - cachessia

- La cachessia è una perdita di peso e di massa muscolare in seguito a carcinoma AIDS, insufficienza d'organo ed è allo stadio terminale
- Perdita di peso > 5% entro 6 mesi
- Ruolo patogenetico diverso: citochine infiammatorie, aumento del catabolismo, anoressia e alterazioni neuroendocrine

Sarcopenia

- Presente tra il 5-13% persone in età compresa tra i 60 e 70 anni e 11-50% degli ultra 80 anni. Negli USA 3,6 milioni di persone, donne < 60 aa da 8 a 36% a seconda degli studi. **Apparato muscolare più ridotto degli uomini**, partenza svantaggiata...
- Dexa o ecografia misurano la sarcopenia, ma gli ultrasuoni misurano anche i cambiamenti dei tendini
- La circonferenza muscolare delle braccia e del polpaccio sono misure economiche ma imprecise.
- La stretta di mano rappresenta un dato semeiotico importante.

Sindrome del disturbo del movimento

Malattia involutiva legata all'età indipendente

- Sarcopenia
- Osteoporosi
- Obesità sarcopenica
- Cadute

*Debole risposta agli eventi stressanti, vulnerabilità fisica,
disturbi funzionali di diversi organi*

Forza muscolare

Età	In relazione all'età perdita di massa muscolare
Malattia	Condizioni infiammatorie Tumori Malattie muscoscheletriche
Inattività	Riposo a letto duraturo Stile di vita sedentario Inattività fisica
Nutrizione	Malnutrizione o malnutrizione Anoressia Ipernutrizione/obesità

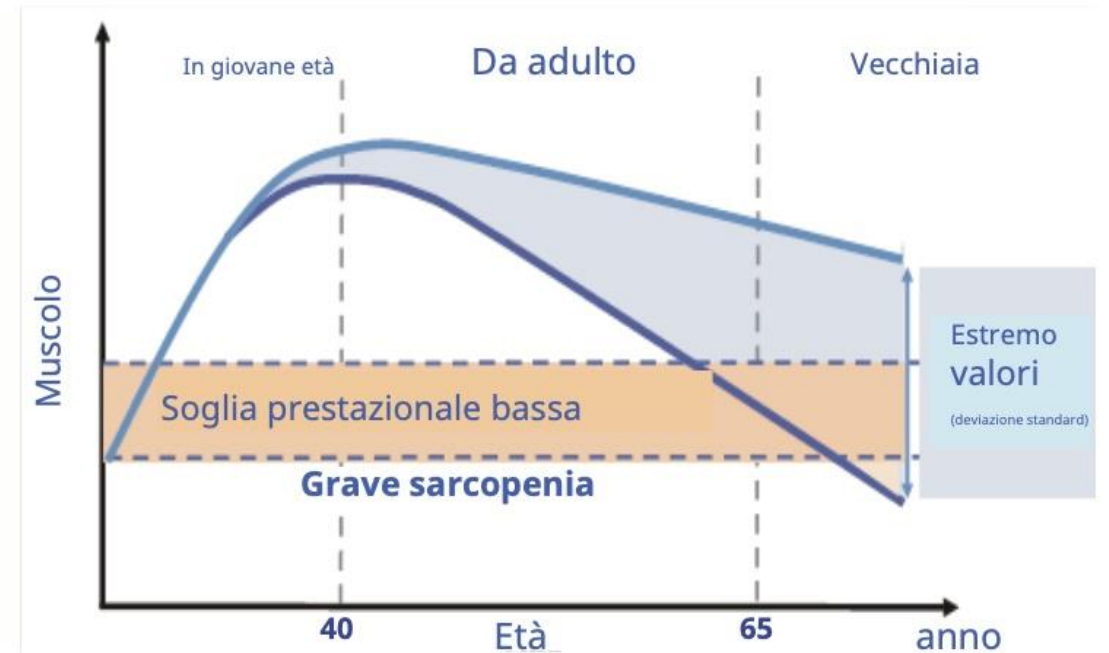
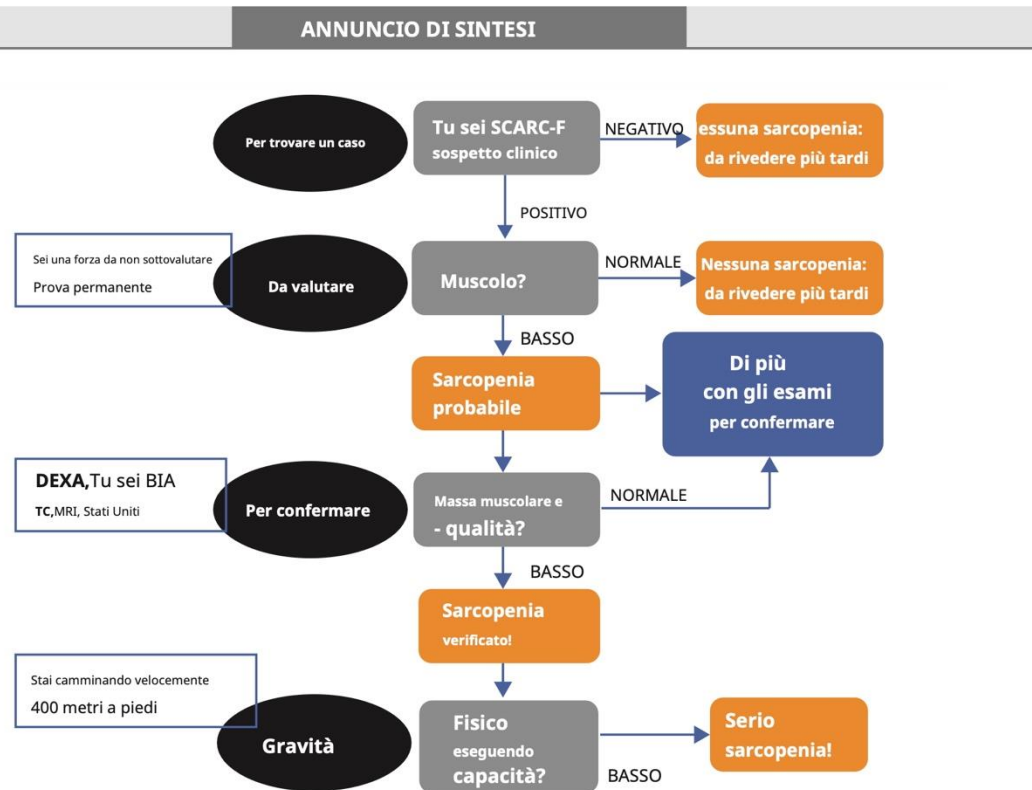


Figura 2 | Evoluzione della forza muscolare nel corso della vita [5]

Diagnosi



Algoritmo diagnostico della sarcopenia [5]

BIA = analisi dell'impedenza bioelettrica; TC = tomografia computerizzata; DEXA = assorbimetria a raggi X a doppia energia; MRI = risonanza magnetica; SARC-F = questionario di screening della sarcopenia; UH = ultrasuoni

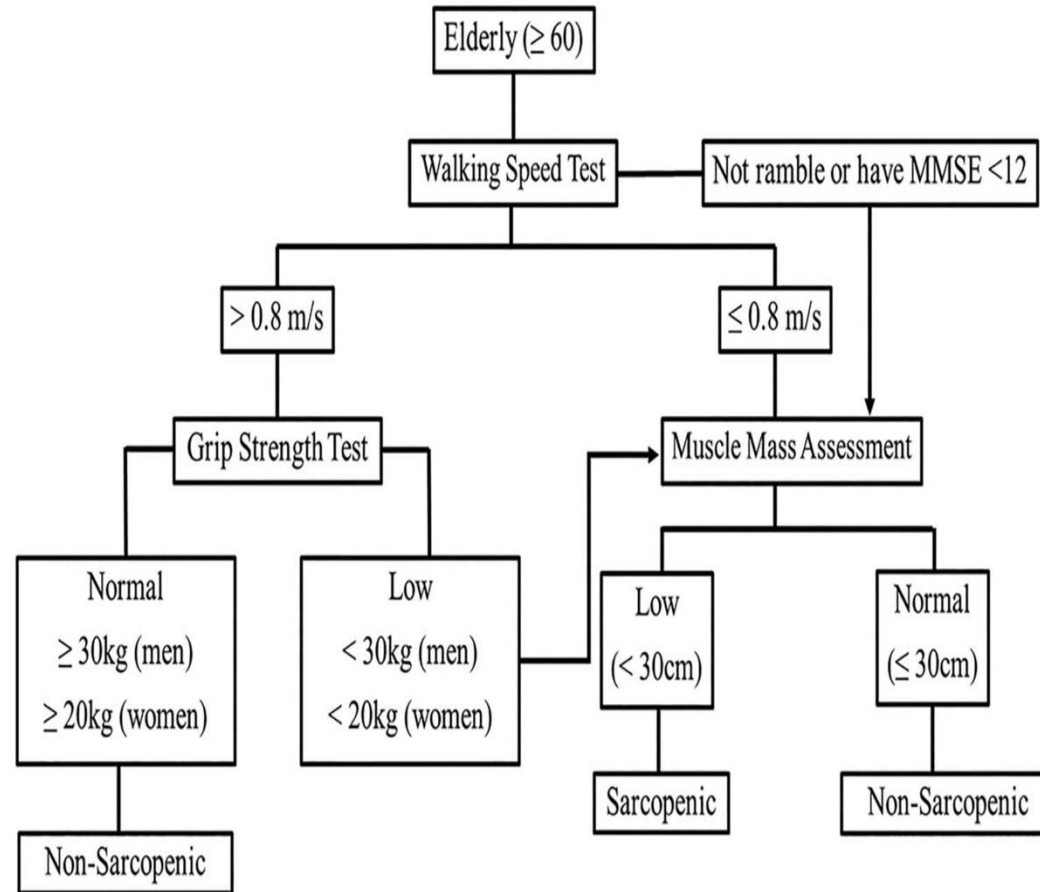
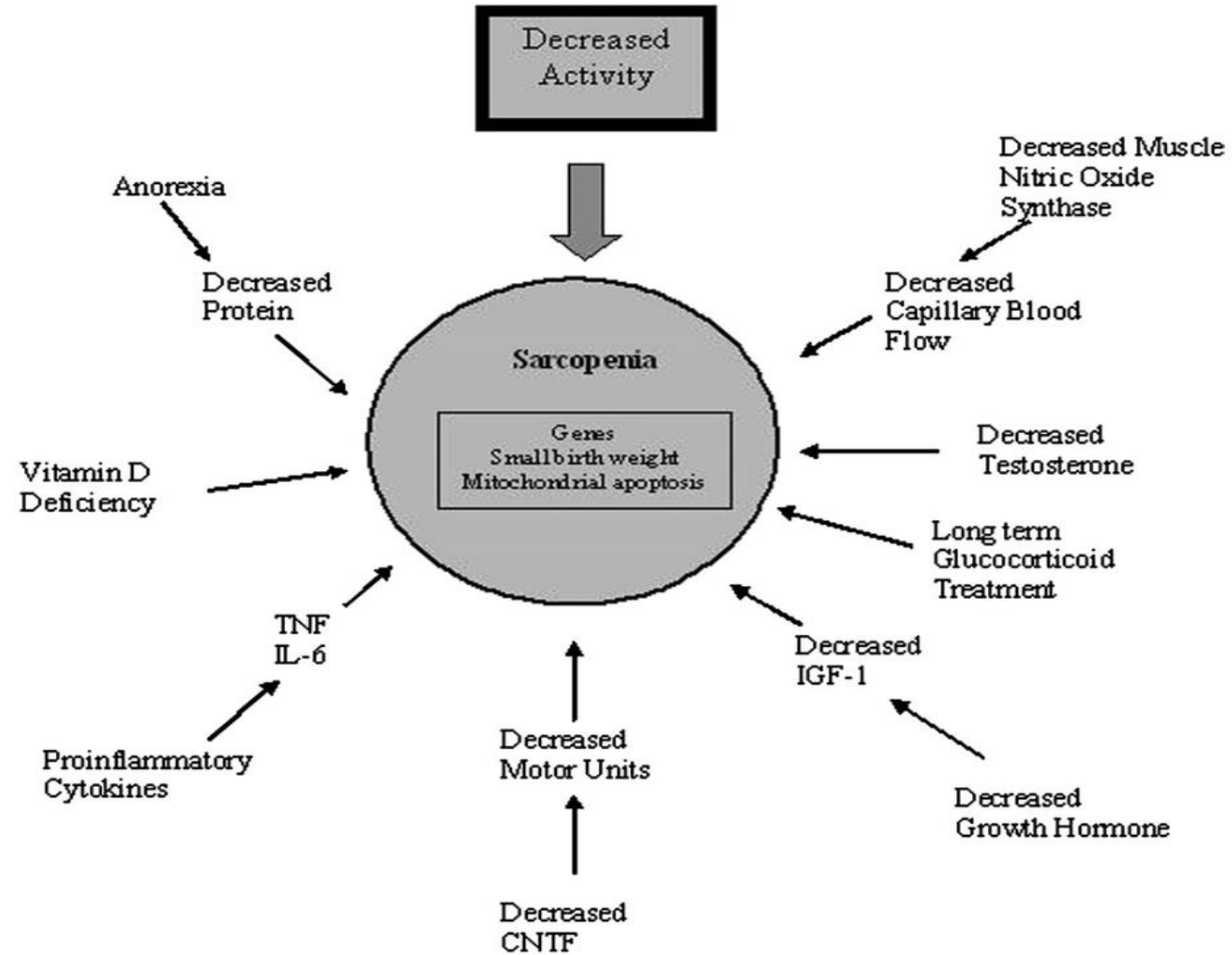


Figura 1 Organigramma adattato dal Consenso Europeo (2010) per definire e diagnosticare la sarcopenia utilizzando i criteri di funzionalità (velocità dell'andatura), forza (presa manuale) e massa muscolare (perimetria).

Cause

- **Inattività:** esercizio (contrazione muscolare) provoca il rilascio di fattori di crescita muscolare (fattore di crescita dell'insulina, IGF-Ea) e fattori di crescita meccanica (per attivare le cellule satellite e la sintesi proteica)
- **Testosterone:** è un fattore importante per il declino della massa muscolare e, in misura minore, per il declino della forza.
- **Bassi livelli di vitamina D 25OH** sono associati a sarcopenia, cadute, frattura dell'anca e mortalità.
- **Elevate citochine proinfiammatorie**, IL6 e fattore di necrosi tumorale alfa (TNF α) portano a perdita muscolare e declino di funzione



FIMMAGINE2Cause della sarcopenia. CNTF, fattore neurotropico ciliare; TNF, fattore di necrosi tumorale; IL-6, interleuchina-6

Patologia a genesi multifattoriale

- Disturbo generalizzato muscolo scheletrico età correlato
- Alterato equilibrio tra la sintesi e la degradazione proteine
- Malnutrizione quantitativa e qualitativa
- Inattività fisica e età avanzata
- Disturbi metabolici e del microcircolo
- Resistenza all'insulina e obesità
- Infiammazione sistemica basso grado
- Disbiosi intestinale

Obesità sarcopenica

- Il grasso corporeo aumenta fino a una certa l'età, si modifica la ridistribuzione, con perdita del tessuto adiposo sottocutaneo e aumento del grasso viscerale, nei muscoli scheletrici la cosiddetta *miosteatosi*, con esito in lipotossicità, ridotto metabolismo e contrattilità muscolare, accumulo nel fegato e nel midollo osseo (con inibizione della secrezione di osteocalcina)
- Aumenta l'infiammazione subacuta e cronica con riduzione di funzione di entrambi, in un circolo vizioso di auto alimentazione.
- Anoressia: perdita appetito, alterazione del gusto e del tratto digestivo, modifiche assunzione alimentare (cibi saporiti e calorici)

Obesità e sarcopenia

- Tessuto adiposo bianco (accumula trigliceridi/energia), produce energia, rivestimento protettivo degli organi interni e isola dalle variazioni di temperatura.
- Tessuto bruno (immagazzina energia sotto forma di calore), e adipociti brite o beige (risposta al freddo, stimoli Beta3 adrenergici).
- Organi endocrini: secernono adipochine (APN), IL6, IL8;IFN- γ , TNF-alfa, leptina, apelina, chemerina, resistina. Tutte proinfiammatorie.
- Nella SO i livelli plasmatici sono più elevati e sono inversamente correlati con la forza muscolare

Obesità sarcopenica

- Obesità legata all'età e atrofia muscolare sono intimamente e reciprocamente legate.
- Infiammazione adiposa con infiltrazione del grasso nell'addome(viscerale) ma anche nei muscoli addominali e nei muscoli scheletrici, tra le cellule e nelle cellule. **Miosteatosi**
- Beta-ossidazione degli acidi grassi, disfunzione mitocondriale, aumento dei ROS, lipotossicità, aumentata resistenza all'insulina e aumentata produzione di citochine pro-infiammatorie.
- **Ciclo di metabaging** con aumento di tutti i fattori di rischio patologie croniche, con un catena causale tra obesità e sarcopenia.

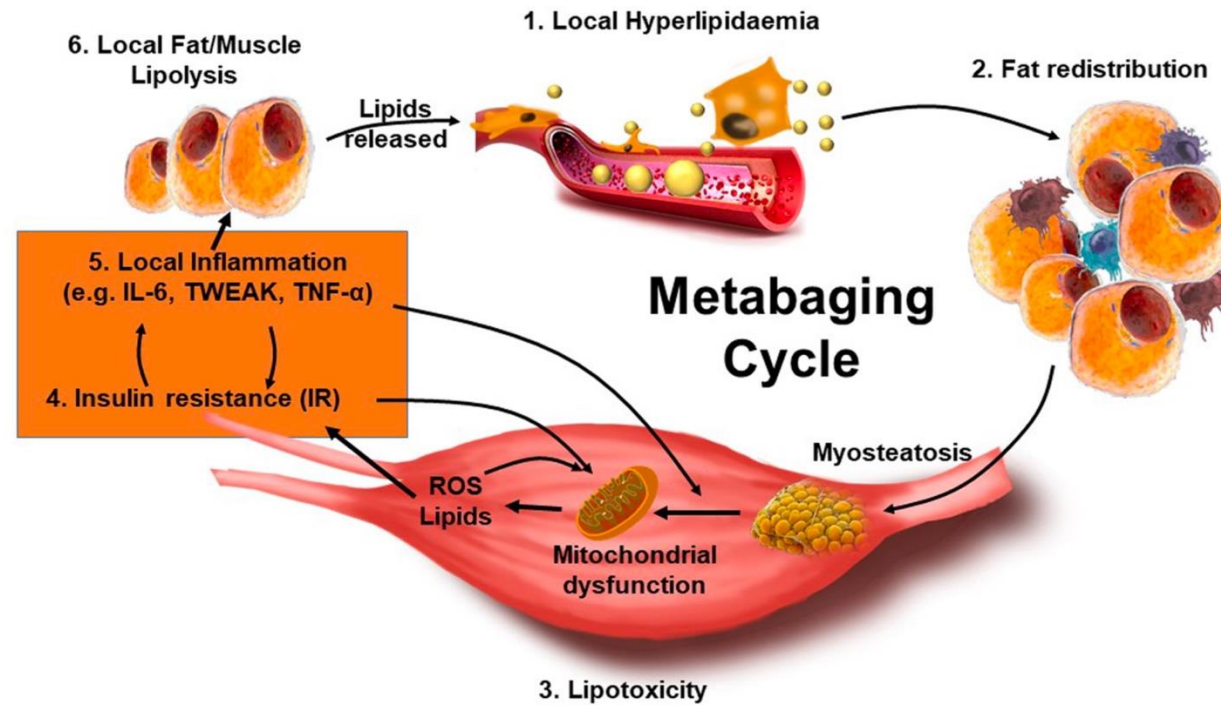
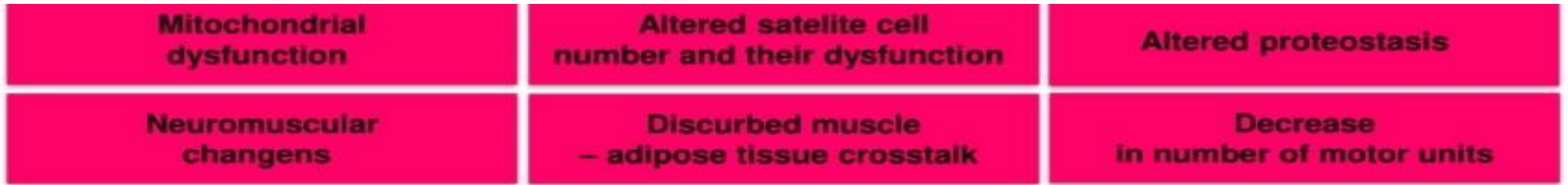


Figura 1 Il ciclo di metabaging. (1) Durante l'iperlipidemia transitoria dopo l'assunzione di cibo o l'inattività, o l'iperlipidemia locale dovuta alla lipolisi, i tessuti adiposi vicini sono spinti ad espandersi (2) Si ritiene che i lipidi in eccesso si riversino e si ridistribuiscono soprattutto ad altri tessuti (3) I lipidi e i loro derivati si accumulano sia all'interno che tra le cellule muscolari (miosteatosi), inducendo disfunzione mitocondriale, disturbando la β -ossidazione degli acidi grassi e aumentando la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), portando alla lipotossicità, che anche induce (4) resistenza all'insulina e (5) infiammazione. I fattori proinfiammatori inducono ulteriormente l'infiltrazione di macrofagi e altre cellule immunitarie nel tessuto adiposo e nel muscolo, che secernono ulteriormente una grande quantità di citochine e chemochine proinfiammatorie, ampliando così la cronicizzazione locale. L'infiammazione in uno stato infiammatorio sistemico di basso grado nei depositi adiposi e nei muscoli, che diffonde ulteriormente la resistenza all'insulina indotta dall'infiammazione e la disfunzione lipidica (6) Il circolo vizioso della miosteatosi locale e della resistenza all'insulina muscolare può ora completare un circolo vizioso più ampio che porta alla riduzione dell'assorbimento dei lipidi e l'aumento delle concentrazioni locali di acidi grassi liberi, e quindi della lipolisi locale, la conseguente iperlipidemia locale, lipotossicità e resistenza all'insulina che hanno innescato l'infiammazione locale, peggiorano ulteriormente la disfunzione lipidica e la resistenza all'insulina in un circolo vizioso diffuso che porta all'obesità sarcopenica. Lo chiamiamo ciclo di metabaging.

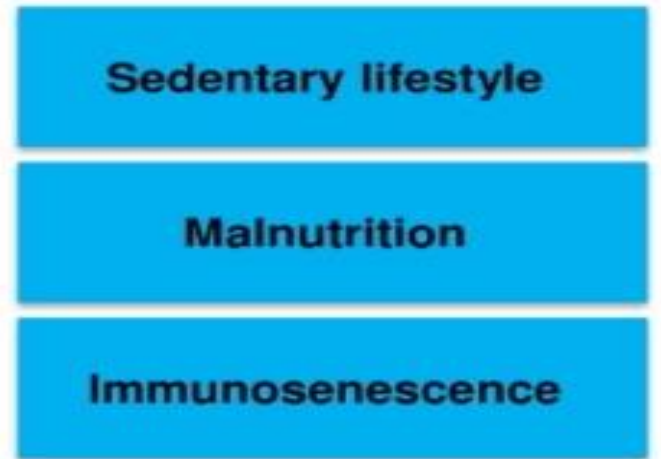
Li, Chun-wei, et al. "Pathogenesis of Sarcopenia and the Relationship with Fat Mass: Descriptive Review." *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, vol. 13, no. 2, 2 Feb. 2022, pp. 781–794, <https://doi.org/10.1002/jcsm.12901>.

Patogenesi: Muscolo sistema endocrino-metabolico

- Due forme di obesità sarcopenica:
- OVO: viscerale con accentuazione di tutte le complicanze
- OSO: obesità sarcopenica sottocutanea, questi traggono beneficio dalla obesità, in linea con il « paradosso dell'obesità».
- Quindi la patogenesi della sarcopenia non è solo dovuta alla inattività fisica e alla malnutrizione quantitativa e qualitativa, ma ad altri fenomeni e processi, come l'obesità, l'insulinoresistenza, disturbi metabolici più complessi, l'infiammazione di basso grado, disturbi del microcircolo e la disbiosi del microbiota intestinale



SARCOPENIA/SARCOPENIC OBESITY



Bilski, Jan, et al. “Multifactorial Mechanism of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity. Role of Physical Exercise, Microbiota and Myokines.” *Cells*, vol. 11, no. 1, 4 Jan. 2022, p. 160

Metabolismo fisiologico muscolo

- **Miogenesi:** attivazione delle cellule muscolari satelliti e proliferazione, processi di riparazione e ricostruzione tessuto muscolare e equilibrio tra degradazione e sintesi delle proteine muscolari. Invecchiamento riduzione con accumulo di cellule non riparate
- **Fattori di crescita:** f. crescita insulinosimile (IGF1), proteina chinasi B (PKB) con il bersaglio della rapamicina (mTOR1 e2), la glicogeno sintetasi 3 (GSK3). Questi meccanismi sono compromessi nei m. sarcopenici
- **La via ipotalamica:** controllo centrale ciclo cellulare e apoptosi

Metabolismo

- **Inflammaging** (infiammazione sterile) di basso grado antagonizza IGF1 e la via anabolica, aumenta la resistenza all'insulina, crea disfunzione mitocondriale e crea un alterato rilascio di miochine
- **Immunosenescenza**: perdita delle funzioni di rimozione delle cellule necrotiche e si riducono i fattori di differenziazione delle cellule satelliti.
- Muscoli condizionano in positivo le funzioni generali del corpo e modulano la risposta immunitaria.
- Declino funzioni immunitarie è condizionato dal microbiota intestinale, dalla disbiosi.

Miochine

- **IGF-1:** fattore di crescita sistemico, prodotto da fegato e m.scheletrico, effetto anabolico, inibisce l'atrofia, aumento con l'allenamento.
- **Miostatina:** regolatore negativo della crescita e sviluppo della massa muscolare (aumenta obesità)
- **Irisina:** livelli a riposo diminuiscono con l'età, gli attivi fisici hanno livelli più elevati anche nella senescenza. Riduce la degradazione proteica, induce ipertrofia, effetto antiatrofico sui miotubuli
- **Metrnl – fattore simile alla meteorina:** aumenta con esercizio fisico e le basse temperature, in grado di imbrunire il tessuto adiposo e riduce la insulinoresistenza. Agisce attraverso le cellule immunitarie, necessario per una corretta rigenerazione muscolare.
- **BDNF** (fattore neurotrofico cerebrale): alti livelli donne anziane non fragili, aumenta con l'attività fisica. Modula la risposta cellule satellite al danno, regola la funzione neuromuscolare durante l'invecchiamento

Miokine

- **FGF21** (fattore di crescita fibroblasti 21): prodotto soprattutto dal fegato ma anche dagli adipociti e miociti, aumenta con l'esposizione al freddo e all'esercizio fisico.
- **BAIBA** (ac. Beta-amminoisobutirrico), secreto durante la contrazione m. scheletrico, omeostasi glucosio, efficacia si riduce con l'età.
- **Apelin**: rilascio modulato attività fisica, antinfiammatorio, aumenta le capacità rigenerative dei muscoli. Un potenziale biomarcatore della sarcopenia
- **Decorin**: secreto dal muscolo negli esercizi di resistenza, diminuisce con l'età, contrasta la miostatina.

Miochine

- **IL-6:** azione pro e antinfiammatoria, effetto anabolico e catabolico. Esercizio fisico ne rilascia grandi quantità con azione anti, nelle m. croniche esacerba l'atrofia muscolare.
- **IL-7:** miochina con funzioni prevalenti rigenerative, si riduce con invecchiamento aumenta con l'esercizio regolare
- **IL-15:** cross-talk tra muscolo scheletrico e tessuto adiposo, rilasciato con esercizio fisico ma pulsante e di breve durata, sembra ridurre il tessuto adiposo viscerale
- N.B. l'esercizio fisico regolare impedisce che i livelli si riducano con l'età e contribuisce al mantenimento della funzione immunitaria, facilita la miogenesi e previene la distribuzione anormale del tessuto adiposo

Resistenza anabolica –fattore cruciale

- Ridotta capacità di aumentare il tasso di sintesi proteica e di adattarsi/rispondere alla stimolazione anabolica di aminoacidi ormoni, fattori di crescita.
- Spiega il maggiore fabbisogno di proteine
- Ridotta sensibilità alla cascata chinasi AKT (proteinachinasi B) bersaglio della rapamicina nei mammiferi (mTOR)
- Elemento basilare per l'intervento nutrizionale/proteico

Fibra e contrazione muscolare

- Fibre a contrazione lenta (Tipo I) contrazione rapida (Tipo II) in base alla velocità contrattile in risposta alla eccitazione neurale
- Le tipo I e IIA dipendono per la produzione di energia dalla fosforilazione ossidativa mitocondriale, le IIB dalla glicolisi.
- Invecchiamento ↓ numero e dimensioni fibre tipo II, spostamento verso la contrazione lenta (dal 10 al 14% per decennio)
- Muscolo meno rispondente e funzionale agli stimoli del movimento/esercizio.

Disfunzione mitocondriale

- Centrali energetiche- centri di segnalazione multifunzionali collegano varie funzioni cellulari a malattie metaboliche e associate all'età
- Declino funzionale della qualità e dell'attività per distruzione struttura, riduzione del contenuto, malfunzionamento della fosforilazione ossidativa, accumulo di danni al DNA mitocondriale
- Ridotta capacità ossidativa del NAD^+ (nicotinamide adenina dinucleotide) e ridotta espressione di molti geni mitocondriali.
- Mitofagia ridotta: urolitine e spermidina potenziatori della mitofagia → *nuove opzioni terapeutiche?*

Miochine e fattori di crescita

- Miostatina regolatore negativo della miogenesi, effetti locali (autocrini) e sistemici (endocrini)
- Follistatina favorisce l'ipertrofia muscolare
- Nella sarcopenia aumento della miostatina (sesso femminile)

- GDF11 e GDF15 (superfamiglia delle proteine TGF β) regolatori di funzione muscolare con funzioni opposte e sono alterati nell'anziano sarcopenico.

Giovani adulti Invecchiamento sano

Sarcopenia



Tipo di fibra muscolare di tipo II



Abbondanza e funzione mitocondriale



NAD⁺metabolismo



Miostatina



GDF11



GDF15



Diversità del microbiota intestinale



Dao, Tam, et al. "Sarcopenia and Muscle Aging: A Brief Overview." *Endocrinology and Metabolism*, vol. 35, no. 4, 31 Dec. 2020, pp. 716–732, <https://doi.org/10.3803/enm.2020.405>.

Figura 1. Potenziali fattori alla base dell'invecchiamento muscolare. NAD⁺, nicotinammide adenina dinucleotide; GDF, fattore di differenziazione della crescita.

Invecchiamento del microbiota e del muscolo

- Microbiota instabile e meno diversificato → fattore predittivo di morbilità e mortalità
- Microbiota ricco e con alcuni ceppi come Akkermansia e bifidobatteri sono associati alla longevità, ridotti butirrato produttori e espansione degli opportunisti e proteobatteri
- Assottigliamento strato di mucina e aumento delle lacune epiteliali → traslocazione batterica → infiammazione, resistenza anabolica ↓ riduzione muscoli, funzione, sarcopenia.
- Topi ad alto funzionamento il trapianto fecale (FMT) ↑ la forza di presa topo a basso funzionamento
- Probiotici negli atleti per migliorare le performance

Gut –muscle axis

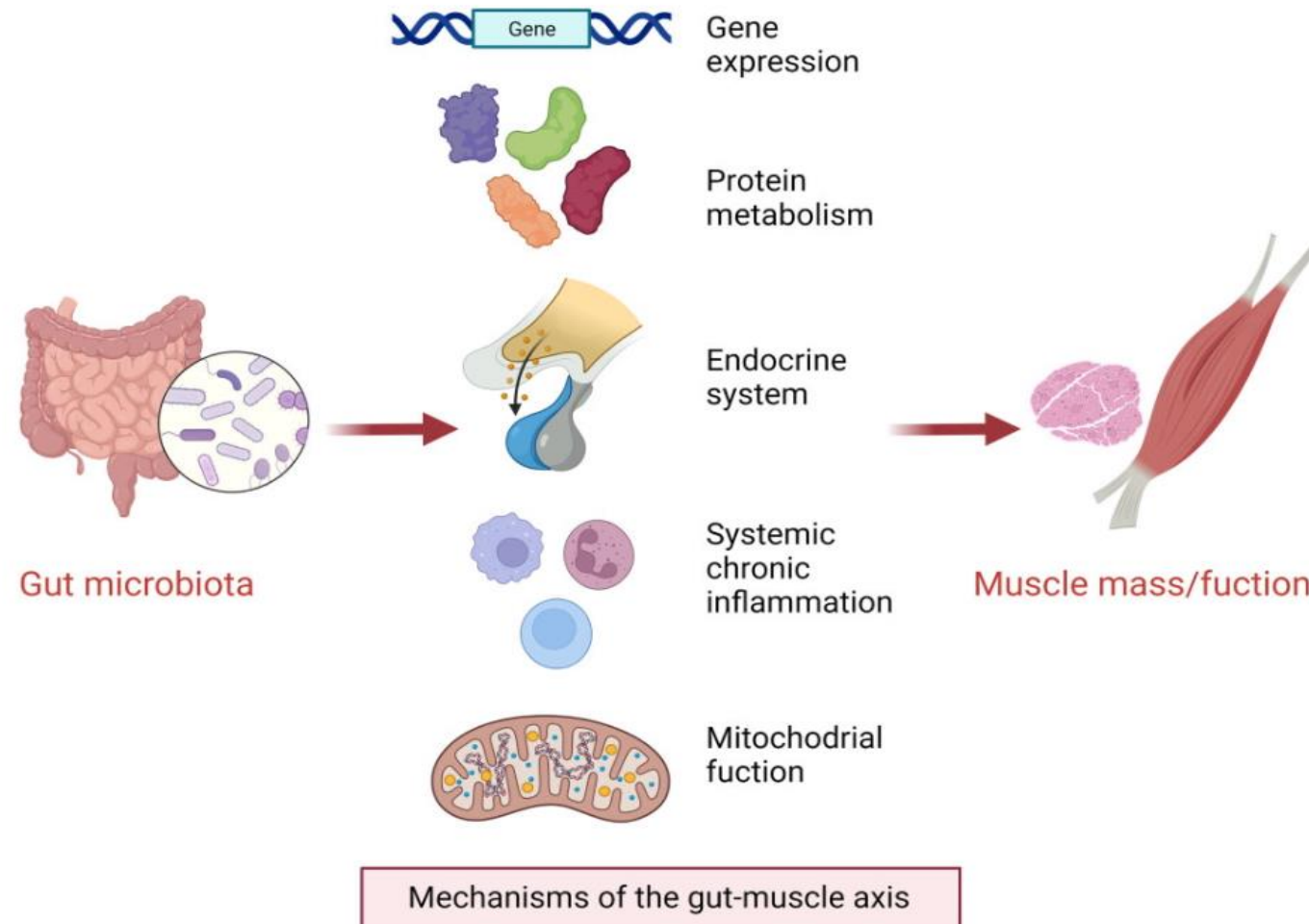


Figura 3. Panoramica dell'asse intestino-muscolo.

Liu, Chaoran, et al. "Understanding the Gut Microbiota and Sarcopenia: A Systematic Review." *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 14 Sept. 2021, <https://doi.org/10.1002/jcsm.12784>.

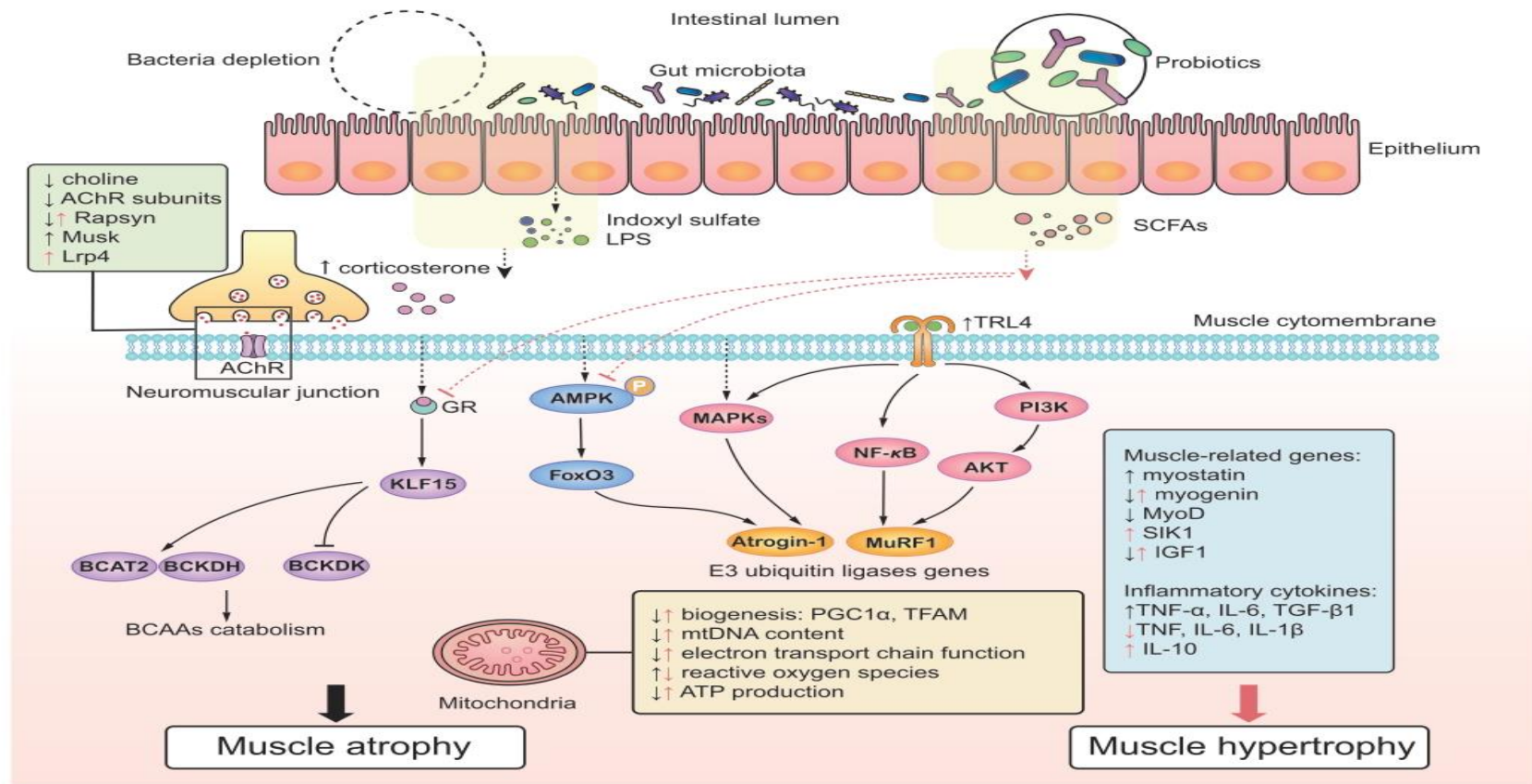


Figura 2 Le vie di segnalazione molecolare del microbiota intestinale e del muscolo scheletrico: i metaboliti batterici nocivi (indossilsolfato e LPS) e l'assenza di microbiota intestinale (*nero*) ha indotto atrofia muscolare.^{39,94,95,97,99,100,102} L'indossil solfato e l'LPS hanno causato atrofia muscolare e infiammazione attivando le vie di segnalazione PI3K/AKT, NF-κB e MAPK (p38, JNK, ERK) per up-regolare i geni Atrogin-1/MAFbx e MuRF1 che codificano per le ubiquitina ligasi E3 e i processi infiammatori citochine. La cascata AMPK-FoxO3-Atrogin-1/MuRF1 e il catabolismo dei BCAA sono stati attivati in condizioni di deplezione batterica. Le espressioni di IGF1, miogenina e MyoD erano ridotte e la miostatina era aumentata. La funzione NMJ e la funzione mitocondriale erano ampiamente compromesse. Supplementi con probiotici, SCFA o modelli trapiantati privi di germi hanno mostrato (*rosso*) la soppressione di GR e l'eccessiva attivazione di AMPK, i livelli di infiammazione attenuati, la riparazione delle funzioni mitocondriali e NMJ, nonché l'aumento delle espressioni dei geni correlati alla crescita muscolare (IGF1, miogenina, SIK1) per mantenere la massa e le funzioni muscolari.^{32,39,47,80} Per le abbreviazioni del testo principale, cfr *Tavolo S3*.

Liu, Chaoran, et al. "Understanding the Gut Microbiota and Sarcopenia: A Systematic Review." *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 14 Sept. 2021, <https://doi.org/10.1002/jcsm.12784>.

Il microbiota intestinale e la sarcopenia

Tabella 2L'abbondanza di batteri intestinali era correlata alla massa muscolare

Studio	Batteri positivamente associati all'aumento di massa muscolare, o abbondante nei roditori/umani con massa muscolare più elevata	Batteri negativamente associati all'aumento di massa muscolare, o abbondante nei roditori/umani con massa muscolare inferiore
Castro-Mejía <i>et al.</i> 2020 ⁶¹ Castellanos <i>et al.</i> 2020 ⁶² Chen <i>et al.</i> 2020 ⁵² Picca <i>et al.</i> 2020 ⁶⁰	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> , <i>Christensenella Coprococco</i> , <i>Blautia</i> , <i>Eubacterio Firmicutes</i> , <i>Lattobacillaceae</i> , <i>Lattobacilli</i> , <i>Proteobatteri Barnesiellaceae</i> , <i>Christensenellaceae</i> , <i>Slackia</i> , <i>Eubacterio</i>	<i>Enterobatteri</i> Non classificato <i>Bacteroides</i> , <i>Parabacteroides Bacteroidetes</i> , <i>Clostridiales</i> , <i>Allobaculum Oscillospira</i> , <i>Ruminococco</i> , <i>Peptostreptococcaceae</i> , <i>Bifidobacteriaceae</i> , <i>Dialist</i> , <i>Pyramidobacter</i> , <i>Eggertella</i> /
Chen <i>et al.</i> 2019 ⁴⁷ Okamoto <i>et al.</i> 2019 ⁵⁸ Huang <i>et al.</i> 2019 ⁶⁷ Niet <i>et al.</i> 2019 ³²	<i>Lactobacillus paracase</i> PS23 ^{UN} <i>Bacteroidetes</i> , <i>Prevotella</i> , S24-7 <i>Lactobacillus plantarum</i> TWK10 ^{UN} <i>Lactobacillus casei</i> LC122 ^{UN} , <i>Bifidobacterium lungo</i> BL986 ^{UN} , <i>Epsilonbacteraeota</i> , <i>Attinobatteri</i> , <i>Spirochete</i> , <i>Bifidobacterio</i> , <i>Lactobacillus Lactobacillus fermentum</i>	<i>Firmicutes</i> , <i>Attinobatteri</i> , <i>Lattococco</i> , <i>Allobacolo</i> / <i>Verrucomicrobia</i> , <i>Epsilonbacteraeota</i> , <i>Muribaculum</i> , <i>Parasutterella Firmicutes</i>
Hsu <i>et al.</i> 2018 ⁵³	DSM32784(LF26) ^{UN} , <i>L. helveticus</i> DSM32787 (LH43) ^{UN} , <i>L. paracase</i> DSM32785 (LPC12) ^{UN} , <i>L. rhamnosus</i> DSM32786 (LRH10) ^{UN} , <i>Streptococco termofilo</i> DSM32788 (ST30) ^{UN} , <i>Bacteroidetes</i> , <i>Bacterioidi</i> , <i>Bacterioidi</i> , <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Clostridi</i> , <i>Clostridiales</i> , <i>Rikenellaceae</i> /	<i>Proteobatteri</i> , <i>Erysipelotrichales Barnesiellaceae</i> , <i>Odoribacteraceae</i> , <i>Ruminococco</i>
Manickam <i>et al.</i> 2018 ⁵⁷ Bressa <i>et al.</i> 2017 ⁶³	<i>Bifidobacterio</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Roseburia hominis</i> , <i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Coprococco</i> , <i>Lachnospiraceae</i> non classificato 1, <i>Ruminococchinon</i> classificato 1	<i>Termodalea</i> , <i>Sutterella</i> /
Siddharth <i>et al.</i> 2017 ⁴³ Chen <i>et al.</i> 2016 ⁴⁸ Blanton <i>et al.</i> 2016 ³⁷	<i>Lachnospiraceae insertae sedis</i> , <i>Lachnobacterium</i> , <i>Barnesiella Lactobacillus plantarum</i> TWK10 ^{UN} <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> ^{UN} , <i>Clostridium nexile</i> ^{UN} , <i>Clostridium symbiosum</i> ^{UN} , <i>Ruminococco gnavus</i> ^{UN} , <i>Dorea formicigenerans</i> ^{UN}	<i>Clostridium neonatale</i> , <i>Enterococcus</i> specie
Yan <i>et al.</i> 2016 ³⁸	<i>Bacteroidetes</i> , <i>Proteobatteri</i> , <i>Prevotella</i>	<i>Firmicutes</i> , <i>Fusobatteri</i> , <i>Attinobatteri</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Ruminococco</i> , <i>Blautia</i> /
Hsu <i>et al.</i> 2015 ³⁵	<i>Bacteroides fragilis</i> ^{UN}	/

^{UN}Gli effetti dei batteri sulla massa muscolare dimostrati in studi interventistici.

Esercizio fisico-microbiota- mitocondrio-sarcopenia

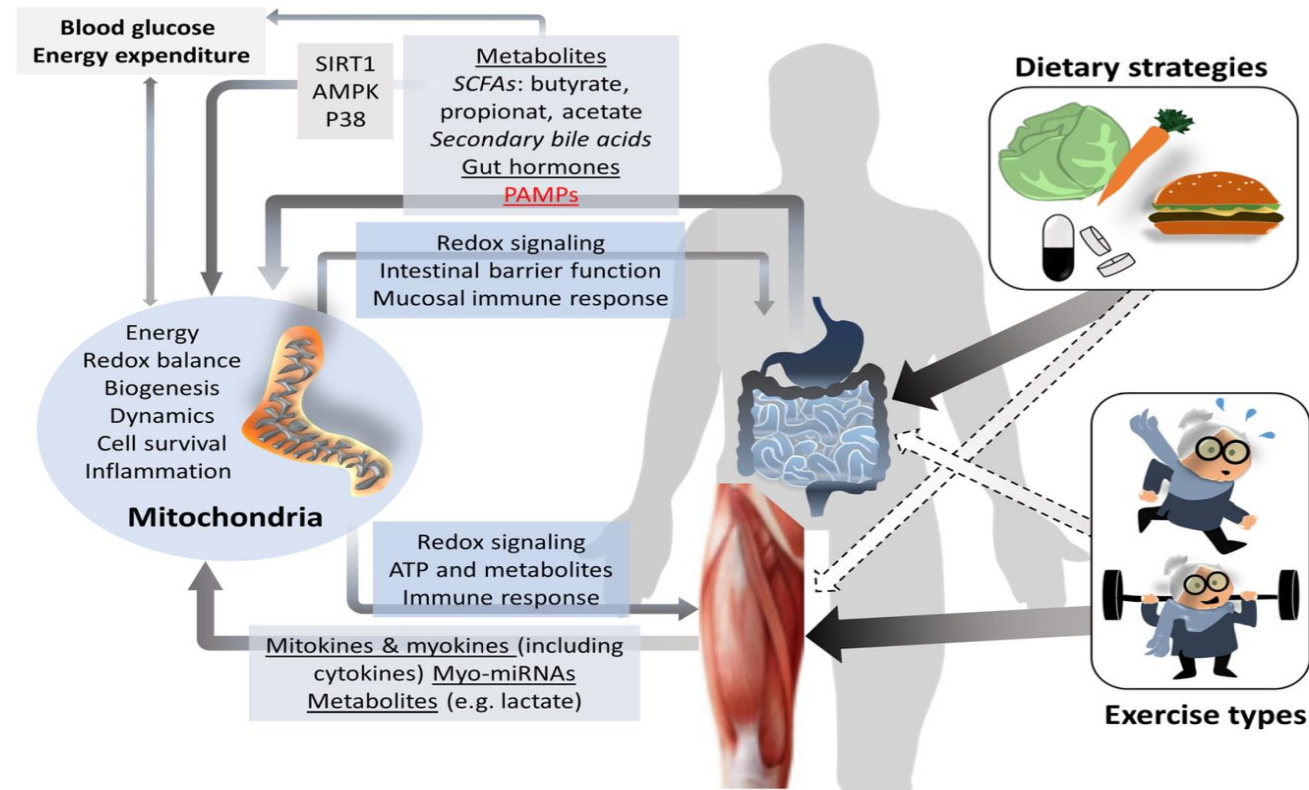


Figura 1 Potenziale mediazione dell'asse muscolo-intestino da parte dei mitocondri. I metaboliti e i modelli molecolari associati ai patogeni (PAMP) vengono rilasciati dal microbiota intestinale in risposta all'input alimentare e all'impatto sul metabolismo dell'ospite e sui mitocondri. Il legame degli acidi grassi a catena corta (SCFA) ai recettori accoppiati ai recettori delle proteine G sulle cellule L enteroendocrine determina la secrezione di ormoni intestinali che modulano il metabolismo. Gli SCFA controllano anche la biogenesi mitocondriale, la produzione di ATP e l'ossidazione degli acidi grassi tramite la sirtuina 1 (SIRT1), la proteina chinasi attivata da AMP (AMPK) e p38. L'esercizio induce il rilascio di una varietà di molecole di segnalazione, tra cui mio-/mitochine, mio-micro RNA (myo-miRNA), molte delle quali modulano le funzioni mitocondriali. I mitocondri a loro volta regolano le funzioni dei muscoli scheletrici e dell'intestino.

Anziani istituzionalizzati -Sarcopenia

- 314 anziani in 9 RSA (esclusi 71 per requisiti), RSA (5 non profit e 4 profit), residenti divisi tra sarcopenici e non, uomini (28-21) e donne (110-60). Valutazione di altezza, peso BMI.
- Comorbidità, multimorbidità, farmaci, tipo di soggiorno (lunga durata), tipo di struttura (valutare il livello socio-economico)
- Analisi biochimiche: indici di processo infiammatorio, quadro lipidico, glicemia, azotemia, creatinina, albumina
- Misure antropometriche (perimetro braccio, del polpaccio, circonferenza addominale, piega cutanea del quadricipite
- Risultati: elevata prevalenza di sarcopenia (63.3%), con basso peso (92.9%), perdita generale massa muscolare.

Conclusioni: anziani sarcopenici presentano una massa corporea inferiore, con misurazioni antropometriche globali ridotte, con numero maggiore di malattie e con disabilità fisiche che portano a smettere di camminare.

E' necessario ripensare la sarcopenia come diagnosi esclusiva di perdita di massa muscolar

Strategie terapeutiche : precoci e non

- Attività fisica regolare (dalla prima età adulta)
- Dieta normocalorica e con quantità adeguate di proteine, ricca di aminoacidi essenziali. Dieta mediterranea ricca di MAC
- Integrazione vitaminica soprattutto vitamina D
- Terapia farmacologica :
- Anticorpi monoclonali miostatina: t. sperimentale
- Binagrumab (BYM338) più studiato blocco, recettore attivina di tipo 2B
- NAD+ booster: aumento/incremento del NAD+, funzione mitocondriale

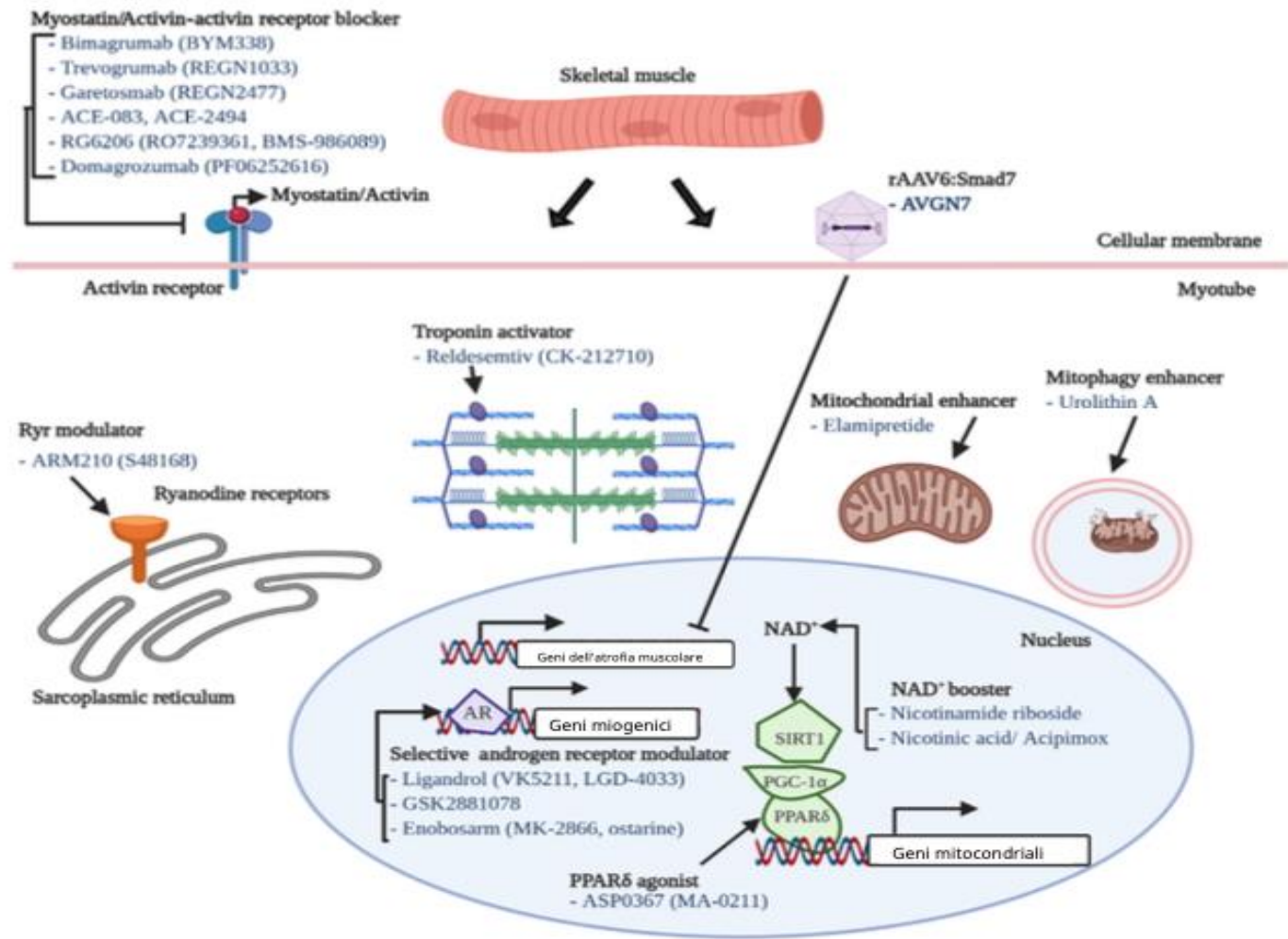


Figura 1. Po
entiazione f

con differenze

Dao, Tam, et al. "Sarcopenia and Muscle Aging: A Brief Overview." *Endocrinology and Metabolism*, vol. 35, no. 4, 31 Dec. 2020, pp. 716–732, <https://doi.org/10.3803/enm.2020.405>.

Esercizio aerobico

- Mantiene/aumenta la capacità aerobica dei muscoli scheletrici
- Migliora salute cardiovascolare e il circolo arterioso
- Capacità ossidativa dei muscoli
- Riduce lo stress ossidativo e l'insulino-resistenza
- Controllo della massa corporea e contrasta l'obesità
- Riduce il tessuto adiposo viscerale nei soggetti con SO

Esercizio di resistenza

- Aumento massa muscolare e la funzione dei m.scheletrici
- Potente contrasto alla atrofia muscolare
- Poco studiato nei suoi effetti/benefici nella popolazione anziana

- Può aumentare il rischio di infortuni
- Può essere noioso con successivo abbandono
- Necessita di strategie adeguate nella sua implementazione

Attività fisica: prevenzione e trattamento

- 150-200 minuti/settimana esercizio aerobico e anaerobico in un rapporto di 3:2 ***allenamento di resistenza***
- Aumenta i livelli di adiponectina, irisina e neuringulina, riduce la formazione di miostatina.
- Migliora la sensibilità all'insulina, aumenta l'assorbimento di glucosio nel fegato e nei miociti, riduce la steatosi e l'infiammazione, diminuisce lo stress ossidativo, migliora la funzione endoteliale vascolare, aumenta la miogenesi e la differenziazione dei mioblasti, → ***aumenta la massa muscolare scheletrica e migliora la forza muscolare***
- ***Azione andatura, equilibrio, capacità aerobica***

Potente stimolo anabolico e antinfiammatorio

Proteine

- Utili nella obesità sarcopenica per effetto saziante ed effetti anabolici (rilascio glucagone, peptide YY, colecistochinina) e la regolazione leptina – grelina.
- RDA 0,8 g/kg/giorno, anziano 1,0– 1,6 g/kg/giorno 25-30 gr in 3-4 pasti die, nella donna dopo la menopausa deve essere maggiore 40-45 gr die
- Digerite e assorbite nel tenue, *10% arrivano non digerite nel colon e utilizzate dai batteri*, influenzano la composizione batterica e la produzione metaboliti di scarto (scatolo, indolo, putrescina). Alcuni sono dannosi, aumento k colon e infiammazione.
- Capacità di essere utilizzate in sintesi proteica vera, è del 50-60%, solo uovo ha un 66%
- Scelta della qualità delle proteine, **vegetali versus animali**.

Tabella 1. Effetti metabolici dell'integrazione proteica e dell'interazione del microbiota intestinale in studi selezionati su animali e umani.

Tipo di studio	Tipo batterico	Metabolico Essec	Riferimenti
Topi maschi integrati con BCAA	Akkermansia↑ Bifidobatterio↑ Bacteroidetes↑ Proteobatteri↓ Attinobatteri↓ Firmicutes↓	Variazione di peso↔ LPS↓	[182]
Suini integrati con leucina	Attinobatteri↑ Lattobacilli↑ Firmicutes↑	Ossidazione dei grassi↑ SCFA↑ Colesterolo LDL↓ Massa grassa↓	[183]
Topi integrati con taurina	Proteobatteri↑ (Helicobacter)	SCFA↑ LPS↓	[184]
Topi nutriti con siero di latte isolato rispetto a caseina per 21 settimane	Lattobacilli↑ Clostridio↓	Massa magra↑ Leptina↓ Massa grassa↓	[179]
Topi nutriti con grano saraceno vs caseina diete proteiche per 6 settimane	Lattobacilli↑ Bifidobatterio↑ Enterococco↑ Clostridio↑ Bacteroides↓	SCFA↑ TNF-α↓ IL-6↓ LPS↓	[169]
Topi nutriti con proteine di fagioli mung isolare per 4 settimane	Bacteroidetes↑ Firmicutes↓	GLP-1↑ PYY↔ Insulina↔	[168]
Criceti integrati con soia vs. proteine del latte	Bifidobatteri↑ Clostridiales↑ Bacteroidetes↓ Proteobatteri↓ (Helicobacter)	Colesterolo LDL↓ HbA1c↓	[164]
Atleti di resistenza integrati con isolato di siero di latte-idrolizzato di manzo per 10 settimane	Bacteroidetes↑ Bifidobatterio lungo↓ Roseburia↓ Blautia↓	-	[185]
Umani sani integrati con Bifidobacterium breve C50 fermentato proteine del siero di latte per 7 giorni	Bifidobatteri↑ Bacteroides fragilis↓ Clostridio perfrangens↓	B-galattosidasi↑ Nitroreduttasi↓ β-glucuronidasi↓	[170]

↓ indica diminuzione;↑indica aumento;↔ non indica alcun cambiamento. SCFA: acidi grassi a catena corta, LDL: lipoproteine a bassa densità, TNF-α: fattore di necrosi tumorale alfa, IL-6: interleuchina-6, PYY: peptide YY, HbA1c: emoglobina glicata.

Prokopidis, Konstantinos, et al. "Impact of Protein Intake in Older Adults with Sarcopenia and Obesity: A Gut Microbiota Perspective." *Nutrients*, vol. 12, no. 8, 30 July 2020, p. 2285, <https://doi.org/10.3390/nu12082285>.

Aminoacidi essenziali - miscela

- Rapidamente assorbiti, non necessitano di digestione, vengono utilizzati quasi esclusivamente per la sintesi proteica, non siamo in grado di sintetizzarli.
- Poche calorie e sono anfoteri (funzionamento sia acido che basico) devono essere bilanciati e in proporzione adeguata
- Leucina, Isoleucina, Valina (ramificati BCAA), Lisina, Fenilalanina, Treonina, Metionina, Triptofano, Istidina (in accrescimento).
- Fondamentali per il trofismo muscolare e per diminuire l'effetto saziante delle proteine.

Fibre alimentari

- **Solubili** (pectina, psillio, inulina, guar) e insolubili (cellulosa, emicellulosa, lignina)
- Dalla fermentazione batterica derivano acetato, propionato, butirrato in rapporto 60:20:20 SCFA
- Assunzione raccomandata variabile da paese a paese e individuale
- Riducono infiammazione, attivano mTOR, metabolismo della leucina degli enterociti e quindi aumentata concentrazione dei SCFA, si riduce la permeabilità intestinale.
- Dieta mediterranea: alimenti MAC per un valore ottimale di 28-30 gr fibre alimentari

Probiotici e prebiotici

- Ceppi batterici da scegliere in qualità e quantità adeguate alla ottimizzazione del metabolismo.
- Butirrato produttori (SCFA), ↓ la permeabilità intestinale, l'infiammaging, migliorano il metabolismo proteico, riducono gli effetti negativi dei prodotti azotati del colon.
- L'invecchiamento è correlato alla disbiosi, la correzione è necessaria per impostare un meccanismo virtuoso di contrasto alla sarcopenia.
- Effetto reciproco virtuoso tra intestino/microbiota e muscolo e potenziano gli effetti dell'esercizio fisico.

Antiossidanti -vitamine - oligoelementi

- Vitamine gruppo B, vitamina D
- Sali minerali: *Magnesio Bisglicinato* oltre al Sodio e Potassio
- Oligoelementi: Zinco, Selenio, Manganese, Ferro, Rame
- Acidi grassi polinsaturi, omega 3, DHA
- Nad + per la fosforilazione ossidativa

Azione sulla Disfunzione mitocondriale

Approccio complessivo macronutrienti e integrazione personalizzata

- Attività fisica: tipo e tempo
- Sesso, etnia, anamnesi, farmaci, ambiente e dieta
- Apporto proteico: aminoacidi essenziali con massimo utilizzo anabolico e minimo raggiungimento nel colon, bilanciati nella loro composizione (animale e vegetale)
- Fibre: in quantità e qualità opportune
- Probiotici: produttori di SCFA
- Alimentazione naturale: lavorazione e introduzione di alimenti ricchi di microbioti funzionali (Kefir, latti e alimenti fermentati)

Nutrizione come prevenzione e trattamento della sarcopenia

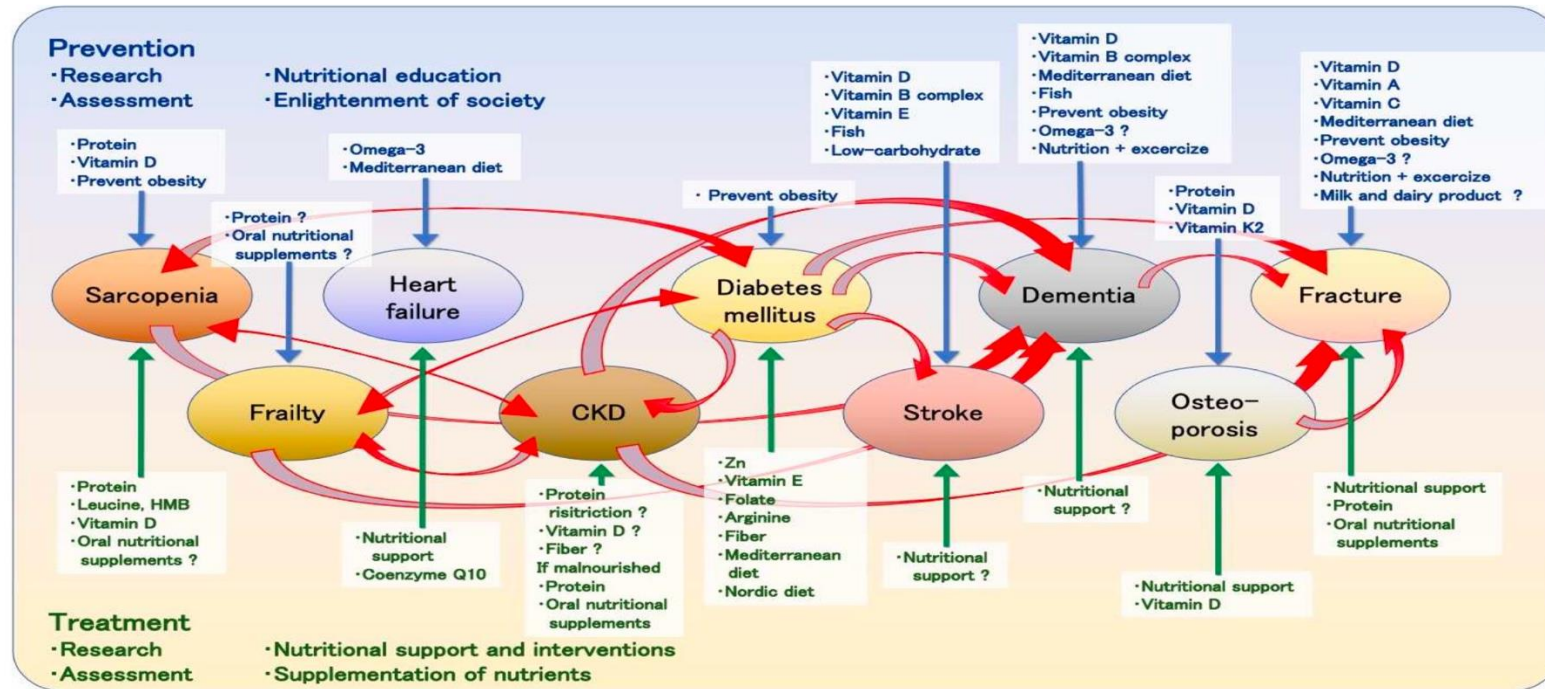


Figura 3. Relazione tra malattie e nutrienti. La parte superiore della figura indica il coinvolgimento dei nutrienti nella prevenzione, mentre la parte inferiore indica il loro coinvolgimento nel trattamento. I nutrienti scritti in lettere blu con frecce blu indicano che i nutrienti sono coinvolti nella prevenzione delle malattie. I nutrienti scritti in lettere verdi con frecce verdi indicano che i nutrienti sono coinvolti nel trattamento delle malattie. Le frecce rosse indicano la relazione tra le malattie.

Yoshida, Sadao, et al. "Can Nutrition Contribute to a Reduction in Sarcopenia, Frailty, and Comorbidities in a Super-Aged Society?" *Nutrients*, vol. 15, no. 13, 30 June 2023, pp. 2991–2991, <https://doi.org/10.3390/nu15132991>.

Take – home messages

- Sarcopenia : patologia complessa dell'invecchiamento con un notevole impatto sulla fragilità e sulla qualità della vita.
- Gli studi hanno evidenziato la multifattorialità, attraverso numerosi meccanismi patogenetici variamente e pesantemente condizionanti.
- Una volta instaurata le strategie terapeutiche sono costose e con risultati non lusinghieri
- E' necessario fare una diagnosi precoce e soprattutto prevenirne l'insorgenza attraverso un assessment completo e nei diversi setting di cura

Graxie per l'attenzione



Bibliografia

- Bilski, Jan, et al. “Multifactorial Mechanism of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity. Role of Physical Exercise, Microbiota and Myokines.” *Cells*, vol. 11, no. 1, 4 Jan. 2022, p. 160, <https://doi.org/10.3390/cells11010160>.
- Dao, Tam, et al. “Sarcopenia and Muscle Aging: A Brief Overview.” *Endocrinology and Metabolism*, vol. 35, no. 4, 31 Dec. 2020, pp. 716–732, <https://doi.org/10.3803/enm.2020.405>.
- de Oliveira Neto, Leônidas, et al. “Factors Associated with Sarcopenia in Institutionalized Elderly.” *Journal of Public Health*, vol. 43, no. 4, 24 Aug. 2020, pp. 806–813, <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdaa122>. Accessed 17 Sept. 2022.
- Liu, Chaoran, et al. “Understanding the Gut Microbiota and Sarcopenia: A Systematic Review.” *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 14 Sept. 2021, <https://doi.org/10.1002/jcsm.12784>.
- Marques, Jair, et al. “Sarcopenia: Investigation of Metabolic Changes and Its Associated Mechanisms.” *Skeletal Muscle*, vol. 13, no. 1, 19 Jan. 2023, <https://doi.org/10.1186/s13395-022-00312-w>. Accessed 27 Mar. 2023.
- Morley, J. E. “Sarcopenia in the Elderly.” *Family Practice*, vol. 29, no. suppl 1, 7 Mar. 2012, pp. i44–i48, <https://doi.org/10.1093/fampra/cm063>.
- Dao, Tam, et al. “Sarcopenia and Muscle Aging: A Brief Overview.” *Endocrinology and Metabolism*, vol. 35, no. 4, 31 Dec. 2020, pp. 716–732, <https://doi.org/10.3803/enm.2020.405>.
- Liu, Chaoran, et al. “Understanding the Gut Microbiota and Sarcopenia: A Systematic Review.” *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 14 Sept. 2021, <https://doi.org/10.1002/jcsm.12784>.
- Yoshida, Sadao, et al. “Can Nutrition Contribute to a Reduction in Sarcopenia, Frailty, and Comorbidities in a Super-Aged Society?” *Nutrients*, vol. 15, no. 13, 30 June 2023, pp. 2991–2991, <https://doi.org/10.3390/nu15132991>.
- Prokopidis, Konstantinos, et al. “Impact of Protein Intake in Older Adults with Sarcopenia and Obesity: A Gut Microbiota Perspective.” *Nutrients*, vol. 12, no. 8, 30 July 2020, p. 2285, <https://doi.org/10.3390/nu12082285>.
- Li, Chun-wei, et al. “Pathogenesis of Sarcopenia and the Relationship with Fat Mass: Descriptive Review.” *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, vol. 13, no. 2, 2 Feb. 2022, pp. 781–794, <https://doi.org/10.1002/jcsm.12901>.