

**QMC**

Quaderni di Medicina e Chirurgia

# **Modulazione metabolico-nutrizionale e outcome nel soggetto fragile**

**Simposio – Congresso Nazionale SINPE 2019**  
Società Italiana di Nutrizione Artificiale e Metabolismo

Patrizia D'Amelio - Marco Invernizzi - Paolo Orlandoni - Sergio Riso



## Indice

Nutrizione e sarcopenia post-stroke <i>Sergio Riso</i> .....	3
Nutrizione e fragilità: nuove prospettive <i>Patrizia D'Amelio</i> .....	6
Probiotici nell'anziano fragile in nutrizione enterale <i>Paolo Orlandoni</i> .....	9
Supplementazione aminocidica e riabilitazione nel paziente anziano fragile <i>Marco Invernizzi</i> .....	12

### Comitato Scientifico

Ferdinando De Negri  
Medicina Interna

Pier Carlo Salari  
Pediatria

Massimo Mari  
Psichiatria

*Direttore Responsabile*  
Patrizia Alma Pacini

### Edizione

Pacini Editore Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa  
Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300  
info@pacinieditore.it - www.pacinieditore.it

### Divisione Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli  
Medical Project - Marketing Director  
Tel. 050 3130255 - atognelli@pacinieditore.it

Fabio Pojoncini  
Sales Manager - Tel. 050 3130218 - fpojoncini@pacinieditore.it

Alessandra Crosato  
Junior Sales Manager - Tel. 050 31 30 239 - acrosato@pacinieditore.it

Manuela Mori  
Advertising and New Media Manager - Tel. 050 3130217 - mmori@pacinieditore.it

### Redazione

Lucia Castelli - Tel. 050 3130224 - lcastelli@pacinieditore.it

### Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono - Tel. 050 3130231 - marcidiacono@pacinieditore.it

### Stampa

Industrie Grafiche Pacini - Pisa

© Copyright by Pacini Editore Srl - Pisa



OPEN ACCESS

Il fascicolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.

Registrazione al Tribunale di Pisa n. 23 del 12/12/1998. Quaderni di Medicina e Chirurgia 2020, n. 1. L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEA-Redi: <https://www.clearedi.org/topmenu/HOME.aspx>



Finito di stampare nel mese di Febbraio 2020  
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl  
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa  
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300  
[www.pacinieditore.it](http://www.pacinieditore.it)

## Nutrizione e sarcopenia post-stroke

Sergio Riso

Struttura Complessa Scienza dell'Alimentazione e Dietetica, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità", Novara

Lo stroke rappresenta una condizione clinica a elevato rischio di malnutrizione, anche per il fatto che in genere interessa una popolazione come quella anziana già di per sé facilmente soggetta a deficit nutrizionali per molteplici cause. Tra queste si riconoscono: cause mediche (anoressia, presbifagia, disfagia, deficit gustativo e olfattivo, patologie respiratorie, gastrointestinali, endocrine o neurologiche, infezioni, disabilità fisica, politerapie), fattori sociali (isolamento, solitudine, povertà, difficoltà nella preparazione del cibo) e condizioni psicologiche (confusione, demenza, depressione, lutti, ansia).

Secondo un recente lavoro di Gomes et al.<sup>1</sup>, il 29% dei pazienti ricoverati per stroke risulta ad alto rischio di malnutrizione al momento del ricovero, con un punteggio  $\geq 2$  al test di screening MUST (*Malnutrition Universal Screening Tool*). In questi pazienti il rischio di malnutrizione è predittivo della prognosi, risultando correlato alla mortalità (6% nei pazienti con MUST = 0 vs 42% in quelli con MUST  $\geq 2$ , nei 6 mesi di follow-up), alla durata della degenza e ai costi di ospedalizzazione (Fig. 1)<sup>1</sup>. Pertanto, l'effettuazione di questo screening all'ingresso in ospedale non solo permette di identificare precocemente il paziente con stroke a rischio di malnutrizione, ma fornisce anche un'importante indicazione prognostica.

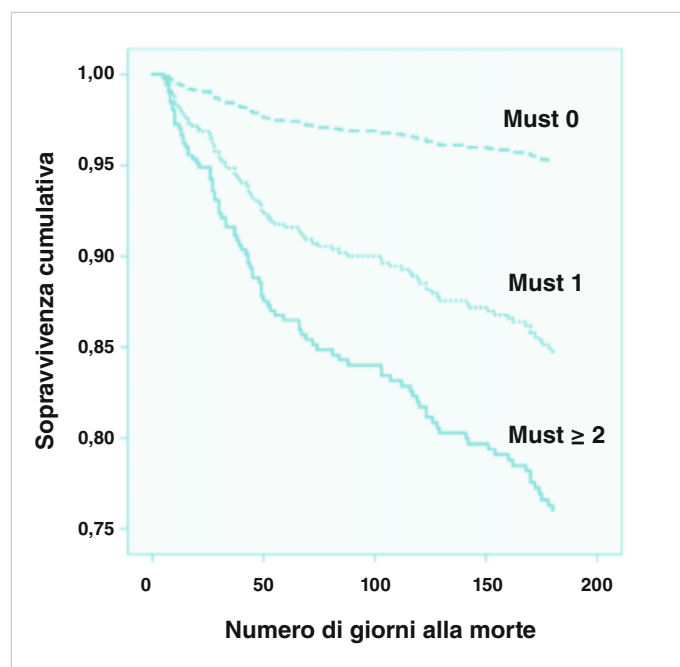
Lo stato nutrizionale del paziente con stroke tende poi a peggiorare durante la degenza in ospedale, come dimostrano i dati presenti in letteratura, che indicano una prevalenza di malnutrizione più alta alla dimissione, rispetto al momento del ricovero (76% vs 40%). I fattori che si associano a un peggioramento dello stato nutrizionale durante la degenza comprendono età avanzata, stroke emorragico, gravità dello stroke secondo la scala NHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*), incapacità di alimentazione autonoma all'indice di Barthel modificato (BIM 0-2), valori sfavorevoli dell'indice di rischio nutrizionale geriatrico (GNRI). Lo scadimento dello stato nutrizionale si associa a un peggioramento dell'autonomia nelle attività di vita quotidiana misurata con la scala ADL (*Activities of Daily Living*) e a minor probabilità di dimissione al proprio domicilio.

Nel lungo termine la disfagia rimane un'importante causa di malnutrizione, in aggiunta ad altre come i fattori che compromettono la capacità di alimentarsi (deficit percettivi visuo-spaziali, paralisi o paresi degli arti superiori e aprassia), le alterazioni cognitive che condizionano il comportamento alimentare (deficit di attenzione-concentrazione o dimenticarsi di mangiare, eccessiva rapidità o lentezza nel mangiare, dimenticarsi di deglutire, masticazioni prolungate), il disorientamento destra/sinistra, i deficit visivi, il disturbo delle funzioni sensoriali, le complicanze (ad es. polmoniti, depressione) e l'agnosia.

In particolare, la disfagia interessa il paziente con stroke sia in fase acuta (con una prevalenza di 37-45% allo screening, 51-55% alla valutazione clinica, 64-78% alla valutazione strumentale), sia in fase riabilitativa (prevalenza di 25-45% alla valutazione clinica e 40-81% a quella strumentale) e permane elevata anche a 6 mesi dall'evento acuto, interessando circa il 10% dei pa-

zienti con esiti di stroke. I dati di letteratura evidenziano che la presenza di disfagia può essere svelata in maniera più accurata con le indagini strumentali e una metanalisi di 9 studi clinici dimostra che la sua prevalenza, in ambito sia acuto che riabilitativo, si correla significativamente con lo sviluppo di malnutrizione. Per tutti questi motivi lo stroke può associarsi a un aumentato rischio di sviluppare sarcopenia. Lo dimostra uno studio condotto su 190 pazienti (età  $63 \pm 1$  aa) con stroke cronico, in cui, a 6 mesi dall'evento acuto, la prevalenza della sarcopenia, valutata con quattro metodi, tra cui quello sviluppato dal Gruppo di Lavoro Europeo EWGSOP (*European Working Group on Sarcopenia in Older People*), è risultata compresa tra il 14 e il 18%, ossia significativamente maggiore rispetto a quella dei soggetti sani di pari età (5%)<sup>2</sup>.

La diminuzione della massa e della forza muscolare è riscontrabile nei pazienti con stroke cronico non solo nell'arto paretico (vs quello sano), ma anche confrontando entrambi gli arti con quelli di soggetti sani di pari età. La sarcopenia stroke correlata comprende meccanismi fisiopatologici multipli: atrofia muscolare, spasticità, infiammazione, denervazione, re-innervazione, incapacità di alimentarsi adeguatamente per os, alterazione dell'assorbimento intestinale. A seguito degli effetti di citochine proinfiammatorie e sostanze ossidanti (*Reactive Oxygen Species*, ROS), variazioni



**Figura 1.**

Relazione tra sopravvivenza e rischio di malnutrizione valutato con test di MUST (*Malnutrition Universal Screening Tool*) nei pazienti ricoverati per stroke (da Gomes et al., 2016, mod.)<sup>1</sup>.

del tipo di fibra, fibrosi, insulino-resistenza, deficit calorico e proteico, si verificano a livello muscolare un aumento della proteolisi, dell'autofagia, una diminuzione della sintesi proteica e un accumulo di tessuto adiposo, con conseguente riduzione della massa muscolare e dell'efficienza di contrazione.

In particolare, alcune differenze tra sarcopenia età-correlata e sarcopenia post-stroke sono state evidenziate nella struttura muscolare. In entrambi i casi si assiste a una variazione della struttura muscolare, tuttavia con l'età si verifica un aumento delle fibre lente (MHC tipo I) e una riduzione delle fibre rapide (MHC tipo IIa e IIx), mentre dopo uno stroke avviene il contrario, ossia una diminuzione delle fibre lente e un incremento di quelle rapide. Questo *shift* del tipo di fibra muscolare si correla con la capacità funzionale e dopo 6 mesi dall'evento acuto la percentuale di fibre rapide (isoforma rapida della catena pesante di miosina) appare inversamente proporzionale alla velocità del cammino misurata in metri/minuto.

Per quanto riguarda la diagnosi di sarcopenia, i criteri da valutare sono la massa muscolare, la forza muscolare e la prestazione fisica. La forza muscolare rappresenta la caratteristica principale della sarcopenia e nelle linee guida europee per la definizione e la diagnosi della sarcopenia, recentemente aggiornate dall'EWGSOP, viene considerata il parametro più importante per lo screening, anche perché di facile rilevamento e a basso costo<sup>3</sup>. La diagnosi di sarcopenia è ritenuta probabile in presenza di bassi valori di forza muscolare (*hand-grip*), viene confermata dalla contemporanea presenza di valori ridotti relativi alla massa muscolare [valutata tramite BIA (bioimpedenziometria)] ed è considerata severa quando ai due precedenti criteri si associa una bassa performance fisica [valutata tramite SPPB (*Short Physical Performance Battery*)]. La revisione delle linee guida suggerisce un *update* del precedente algoritmo diagnostico, identificando quattro fasi indicate con l'acronimo FACS (*Find-Assess-Confirm-Severity*), ossia lo screening tramite questionario SARC-F (la cui negatività consente l'esclusione della diagnosi di sarcopenia), la stima della forza muscolare mediante *hand-grip* (la cui normalità esclude ancora la diagnosi di sarcopenia e suggerisce l'opportunità di una rivalutazione a distanza), la valutazione di quantità e qualità della massa muscolare mediante BIA e, infine, della performance fisica per definire la severità.

La massa muscolare può essere valutata con esami strumentali quali tomografia assiale computerizzata (TAC), risonanza magnetica (RM), densitometria DEXA (*Dual-Energy X-ray Absorptiometry*) e BIA. Per gli altri parametri sono disponibili una serie di test clinici, applicabili in base al tipo di deficit del paziente con stroke, ad esempio per la forza muscolare si può ricorrere a test che misurano la forza della presa a livello degli arti superiori (*Hand-Grip Strength Test*, *Finger Pinch Strength*) e la contrazione isometrica del quadricipite femorale o il test della sedia (capacità di alzarsi e sedersi da una sedia per 5 volte consecutive) per gli arti inferiori, mentre per la performance fisica si utilizzano test quali la velocità del cammino, il *Timed Up and Go* (TUG) e la *Short Physical Performance Battery*, o la valutazione della capacità funzionale con l'indice di Barthel o la scala di Rankin modificata.

Una volta accertata l'opportunità di un supporto nutrizionale, l'intervento terapeutico deve seguire un approccio a intensità crescente, iniziando dal counselling nutrizionale per migliorare

l'alimentazione naturale e, qualora questo non risulti sufficiente a garantire il fabbisogno calorico-proteico del paziente, passando a un'integrazione nutrizionale per os e solo in un ultimo stadio alla nutrizione artificiale enterale.

In un trial randomizzato e controllato condotto su 125 pazienti a rischio nutrizionale (*MUST score*  $\geq 1$ ) in fase acuta di stroke, un trattamento nutrizionale personalizzato (pasti arricchiti, integratori orali o nutrizione enterale, secondo necessità) ha ridotto del 15,7% il rischio di calo ponderale (calo ponderale  $> 5\%$ : 20,7% vs 36,4%,  $p = 0,055$ ) e migliorato significativamente la forza muscolare (*hand-grip* = +10,6%) e la qualità di vita (QoL) misurata con EQ 5D al follow-up di 3 mesi<sup>4</sup>.

Al di là del fabbisogno in macronutrienti e micronutrienti è fondamentale che l'intervento nutrizionale sia tale da coprire il fabbisogno calorico quotidiano del paziente. Non esistono linee guida specifiche per il paziente con stroke, perciò per il fabbisogno nutrizionale si fa riferimento alle raccomandazioni ESPEN (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*) sulla nutrizione clinica e l'idratazione nell'anziano, che considerano adeguato un apporto calorico giornaliero di 20-30 calorie per kg di peso corporeo.

Uno studio retrospettivo condotto su 192 pazienti con stroke ha dimostrato che un sufficiente apporto calorico ( $1.206 \pm 257$  kcal), pari almeno al metabolismo basale (calcolato con la formula di Harris-Benedict) durante la prima settimana di ricovero comporta un significativo miglioramento dell'outcome clinico del paziente in termini di attività di vita quotidiana (*Functional Independence Measure*, *FIM score* = 27 vs 9,  $p = 0,001$ ) e di riduzione delle complicanze (polmoniti, infezioni delle vie urinarie, lesioni da pressione;  $p \leq 0,001$ )<sup>5</sup>.

In uno studio che ha arruolato 109 pazienti neurologici e neurochirurgici (76% con stroke) malnutriti, in fase di riabilitazione precoce, affetti da alterazioni cognitive, motorie e disfagia e sottoposti a nutrizione enterale con sondino naso-gastrico (SNG) o gastrostomia endoscopica percutanea (PEG), un apporto calorico giornaliero  $> 250$  kcal/die rispetto al fabbisogno stimato mediante formula di Schofield e fattore di correzione 1,2 si è associato a un migliore outcome funzionale valutato con indice di Barthel (Fig. 2)<sup>6</sup>.

In un altro lavoro, sempre in un contesto riabilitativo, il miglioramento dello stato nutrizionale (GNRI) durante il ricovero e dell'intake energetico all'ingresso si associa a un miglior recupero funzionale (*FIM score*) alla dimissione.

L'intervento nutrizionale deve anche assicurare un apporto proteico adeguato rispetto al fabbisogno giornaliero, che attualmente è ritenuto pari a 1-1,2 g/kg di peso corporeo. La quota proteica totale giornaliera deve essere opportunamente distribuita durante la giornata, in modo che la quantità di proteine per ogni singolo pasto sia tale da stimolare la sintesi proteica muscolare in maniera ottimale. A tale scopo, la letteratura indica come adeguata una quantità di proteine pari a 0,4 g/kg di peso corporeo per ciascun pasto, mentre quantità superiori sono ritenute inutili, in quanto non possono essere impiegate ai fini dell'anabolismo muscolare. Pertanto, considerando il target proteico di 1-1,2 g/kg/die, in un paziente di 50 kg devono essere forniti 60 g di proteine al giorno, equamente distribuite tra i 3 pasti principali, ossia 20 g di proteine a pasto, che corrispondono appunto a una quantità di 0,4 g di proteine per kg di peso a pasto. Se si considerano le abitudini alimentari dell'anziano, garantire

la quota di 20 g di proteine a colazione può essere difficile dal punto di vista pratico e in questo senso la supplementazione nutrizionale orale può avere un ruolo specifico per ottimizzare l'apporto proteico.

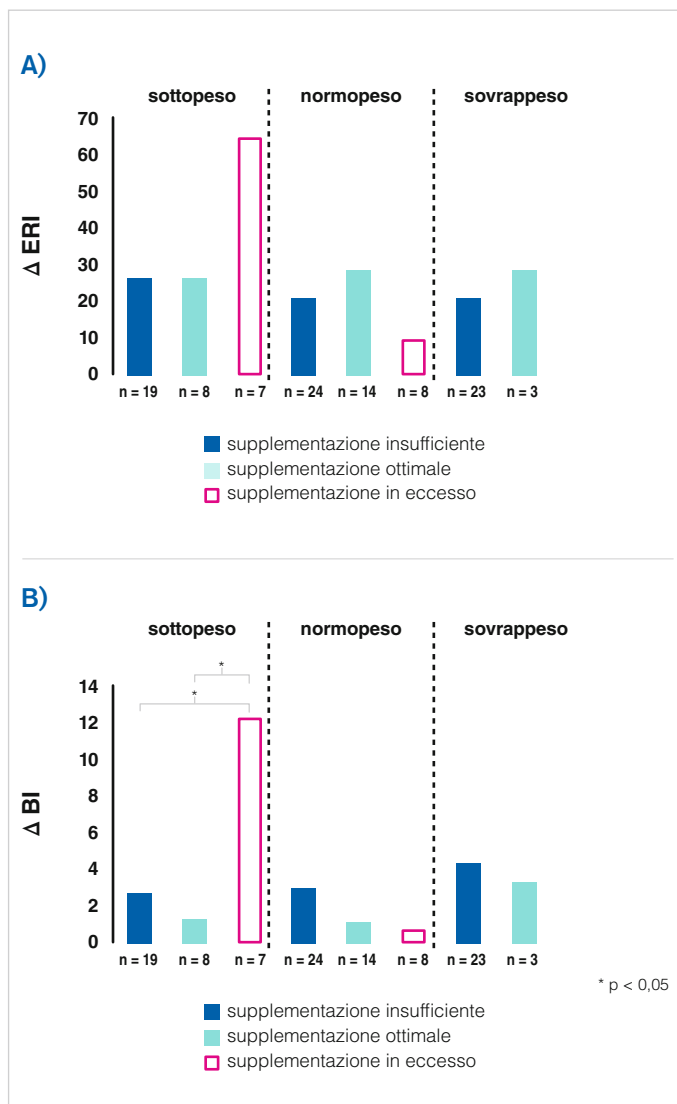
In uno studio prospettico randomizzato e controllato condotto su 116 pazienti malnutriti ricoverati per stroke, il trattamento con supporto nutrizionale orale ipercalorico/iperproteico (240 kcal e 11 g di proteine 3 volte/die) si è associato a un maggior miglioramento delle funzioni motorie (FIM score: 24,25 vs 16,7; 2 min walking test = 101,6 vs 43,98 passi; 6 min walking test = 299,28 vs 170,59 passi;  $p < 0,002$ ) e a una maggiore percentuale di dimissioni al domicilio (63 vs 43%,  $p = 0,05$ ), rispetto alla supplementazione standard (127 kcal e 5 g di proteine 3 volte/die)<sup>7</sup>. Oltre all'apporto calorico e proteico totale, è importante che l'intervento nutrizionale sia tale da garantire al paziente anziano fragile un'elevata qualità proteica-aminoacidica. In letteratura, le maggiori evidenze riguardano gli aminoacidi essenziali e, tra questi, la leucina, che rappresenta l'aminoacido limitante la sintesi proteica attraverso la via che coinvolge l'enzima mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*).

In uno studio randomizzato e controllato di recente pubblicazione, una supplementazione per 8 settimane con 3 g di aminoacidi essenziali (di cui 1,2 g di leucina/die) entro 30 minuti dopo l'esecuzione di esercizi di resistenza di bassa intensità (*sit-to-stand*) ha migliorato significativamente la massa muscolare (*Skeletal Muscle Index*: +0,4 kg/m<sup>2</sup>), la forza muscolare (*hand-grip* = +3,8 kg) e la funzione fisica (FIM score: +9,2) in 44 pazienti sarcopenici ricoverati per stroke<sup>8</sup>.

In conclusione, la disfagia post-stroke rappresenta un importante fattore di rischio di malnutrizione, soprattutto nel lungo termine, permanendo nel 10% dei casi a distanza di 6 mesi dall'evento acuto. Essa contribuisce pesantemente allo scadimento dello stato nutrizionale e, unitamente a una serie di altri fattori che possono conseguire allo stroke, condiziona l'elevata prevalenza di sarcopenia che si osserva in questi pazienti sia durante il ricovero in ospedale che in ambito riabilitativo. La sarcopenia post-stroke possiede caratteristiche peculiari rispetto alla sarcopenia tipica del soggetto anziano, comportando un diverso *shift* delle fibre muscolari, e appare pesantemente correlata con l'outcome clinico. I dati presenti in letteratura complessivamente dimostrano l'importanza di intercettare precocemente i pazienti ricoverati per stroke a rischio di malnutrizione e che un adeguato intervento nutrizionale, impostato in una fase iniziale della degenza e secondo un approccio di intensità progressiva (pasti arricchiti, supplementazione nutrizionale orale ipercalorica/iperproteica, supplementazioni con aminoacidi essenziali/leucina ed eventualmente nutrizione enterale, secondo necessità e setting) è in grado di migliorare l'outcome clinico, funzionale e cognitivo di questi pazienti.

## Bibliografia essenziale

- Gomes F, Emery PW, Weekes CE. Risk of malnutrition is an independent predictor of mortality, length of hospital stay, and hospitalization costs in stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016;25:799-806.
- Ryan AS, Ivey FM, Serra MC, et al. Sarcopenia and physical function in middle-aged and older stroke survivors. *Arch Phys Med Rehabil* 2017;98:495-9.
- 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.



**Figura 2.**

Variazioni dell'indice di riabilitazione precoce (ERI) e dell'indice di Barthel (BI) nei pazienti con stroke trattati con supplementazione calorica insufficiente, ottimale e in eccesso rispetto al fabbisogno, divisi per sottogruppi di peso (da Schmidt et al., 2019, mod.)<sup>6</sup>.

- Ha L, Hauge T, Spennig AB, et al. Individual, nutritional support prevents undernutrition, increases muscle strength and improves QoL among elderly at nutritional risk hospitalized for acute stroke: a randomized, controlled trial. *Clin Nutr* 2010;29:567-73.
- Kokura Y, Wakabayashi H, Nishioka S, et al. Nutritional intake is associated with activities of daily living and complications in older inpatients with stroke. *Geriatr Gerontol Int* 2018;18:1334-9.
- Schmidt SB, Boltzmann M, Rollnik JD. Nutritional situation of enterally fed patients in neurological early rehabilitation and impact of nutritional status on functional outcome. *Clin Nutr* 2019. pii: S0261-5614(19)30065-2.
- Rabadi MH, Coar PL, Lukin M, et al. Intensive nutritional supplements can improve outcomes in stroke rehabilitation. *Neurology* 2008;71:1856-61.
- Yoshimura Y, Bise T, Shimazu S, et al. Effects of a leucine-enriched amino acid supplement on muscle mass, muscle strength, and physical function in post-stroke patients with sarcopenia: a randomized controlled trial. *Nutrition* 2019;58:1-6.

## Nutrizione e fragilità: nuove prospettive

Patrizia D'Amelio

Dipartimento di Scienze Mediche Università di Torino

Tutte le indagini statistiche indicano una progressiva tendenza all'invecchiamento della popolazione mondiale e si prevede che nel 2050 una persona su tre avrà più di 65 anni e una su dieci sarà oltre gli 80 anni d'età.

Per quanto il limite d'età per definire il paziente geriatrico sia stato portato a 75 anni, in futuro il medico dovrà, quindi, confrontarsi sempre più spesso con condizioni cliniche legate all'età avanzata e affrontare le problematiche tipiche del paziente geriatrico, come un aumentato grado di fragilità. Infatti, sebbene la fragilità non sia una condizione esclusiva dell'anziano, l'età ne costituisce un importantissimo fattore di rischio, configurandosi come uno stato di aumentata vulnerabilità del paziente anziano. La definizione di fragilità non è univoca e può coinvolgere vari aspetti dell'individuo, spesso compresenti nel paziente geriatrico ed espressione della complessità di questa sindrome, che costituisce un fattore di rischio importante per lo sviluppo di disabilità ed eventi avversi. Perciò, nella realtà è piuttosto comune che i pazienti geriatrici manifestino condizioni patologiche croniche legate a vari tipi di fragilità, quali quella cognitiva, quella sociale e quella fisica, dipendenti da una serie di modifiche a carico di diversi organi e apparati, tra cui quelle muscolo-scheletriche, che possono esitare in sarcopenia e osteo-sarcopenia, le manifestazioni tipiche della fragilità fisica dell'anziano. Oggi si ritiene che tali modifiche siano riconducibili a un processo fisiopatologico comune legato all'invecchiamento e spiegato con diverse teorie, tra cui le più accreditate sono quella dell'immunosenescenza, che consiste in un'alterata omeostasi del sistema immunitario associata alla cosiddetta sindrome dell'*inflammaging*, cioè a uno stato generalizzato di infiammazione cronica che può contribuire allo sviluppo di infezioni, patologie croniche e neoplasie, e l'ipotesi mitocondriale, che riconosce nella disfunzione dei mitocondri il fenomeno centrale dell'invecchiamento indotto da stress ossidativo, responsabile della senescenza cellulare dell'intero organismo.

È interessante notare che, sulla base di queste teorie, nuove prospettive terapeutiche si aprono per i pazienti geriatrici, come la possibilità di intervenire dal punto di vista nutrizionale sulla fragilità legata ai processi di invecchiamento.

Esaminando gli aspetti muscolo-scheletrici della fragilità, i dati epidemiologici indicano un'incidenza di fratture da fragilità, ossia conseguenti a osteoporosi, come tipicamente quelle del femore, in continuo aumento ed estremamente elevate, con 8,9 milioni di fratture all'anno nel mondo, che si traducono sostanzialmente in 1.000 fratture di femore all'ora (all'incirca una ogni tre secondi), un terzo delle quali si verifica in Europa <sup>1</sup>, mentre per l'Italia sono riportate 465.000 nuove fratture all'anno <sup>2</sup>. Questi dati sarebbero ancora più allarmanti se oltre alle fratture di femore fossero considerate altre fratture da fragilità, come quelle vertebrali, ma i dati epidemiologici a questo riguardo non sono altrettanto certi, dal momento che circa il 75% delle fratture vertebrali rimangono misconosciute dal punto di vista clinico e non arrivano all'osservazione del medico.

La frattura nel paziente anziano rappresenta un evento grave, con un impatto estremamente pesante sulla qualità e sulla quantità di vita residua, soprattutto se si considera la frattura osteoporotica di femore, che si associa ad alte percentuali di perdita di funzionalità (circa l'80% dei pazienti dopo una caduta con frattura di femore non riesce a salire le scale) e di indipendenza motoria (circa il 50% dei pazienti diventa dipendente da *caregiver* per lo svolgimento delle attività quotidiane) e a un tasso elevato di mortalità, che raggiunge il 30% a distanza di un anno nei soggetti con frattura dell'anca <sup>3</sup>. In sostanza, su dieci soggetti anziani che vanno incontro a caduta con frattura del femore, solamente sette sono ancora in vita a un anno dall'evento, e di questi sette, solamente due hanno avuto un recupero completo. Gli altri pazienti sono diventati dipendenti dall'assistenza di *caregiver* e quindi contribuiscono in maniera importante ad aumentare la spesa sanitaria, comportando un pesante carico sociale per la loro gestione, che grava quasi interamente sulle famiglie.

Se allo stato attuale appare un obiettivo ancora troppo ambizioso riuscire a ridurre la mortalità dei pazienti che sono andati incontro a frattura del femore, una concreta possibilità terapeutica può aprirsi per i pazienti con recupero parziale, in cui l'obiettivo fondamentale è quello di contrastare lo sviluppo della disabilità permanente, intervenendo anche dal punto di vista nutrizionale. Considerando la fragilità dell'anziano dal punto di vista del decadimento cognitivo, i numeri che testimoniano la diffusione di questa condizione a livello globale sono altrettanto impressionanti. Secondo i dati del *World Alzheimer Report* del 2015, ogni anno nel mondo vengono diagnosticati 9,9 milioni di nuovi casi di demenza e nel 2050 oltre 130 milioni di soggetti saranno affetti da declino cognitivo a livello globale, con un impatto pesantissimo sui sistemi sanitari in termini di spesa e di risorse professionali per la cura di questi pazienti, oltre che di carico sociale sulle famiglie <sup>4</sup>.

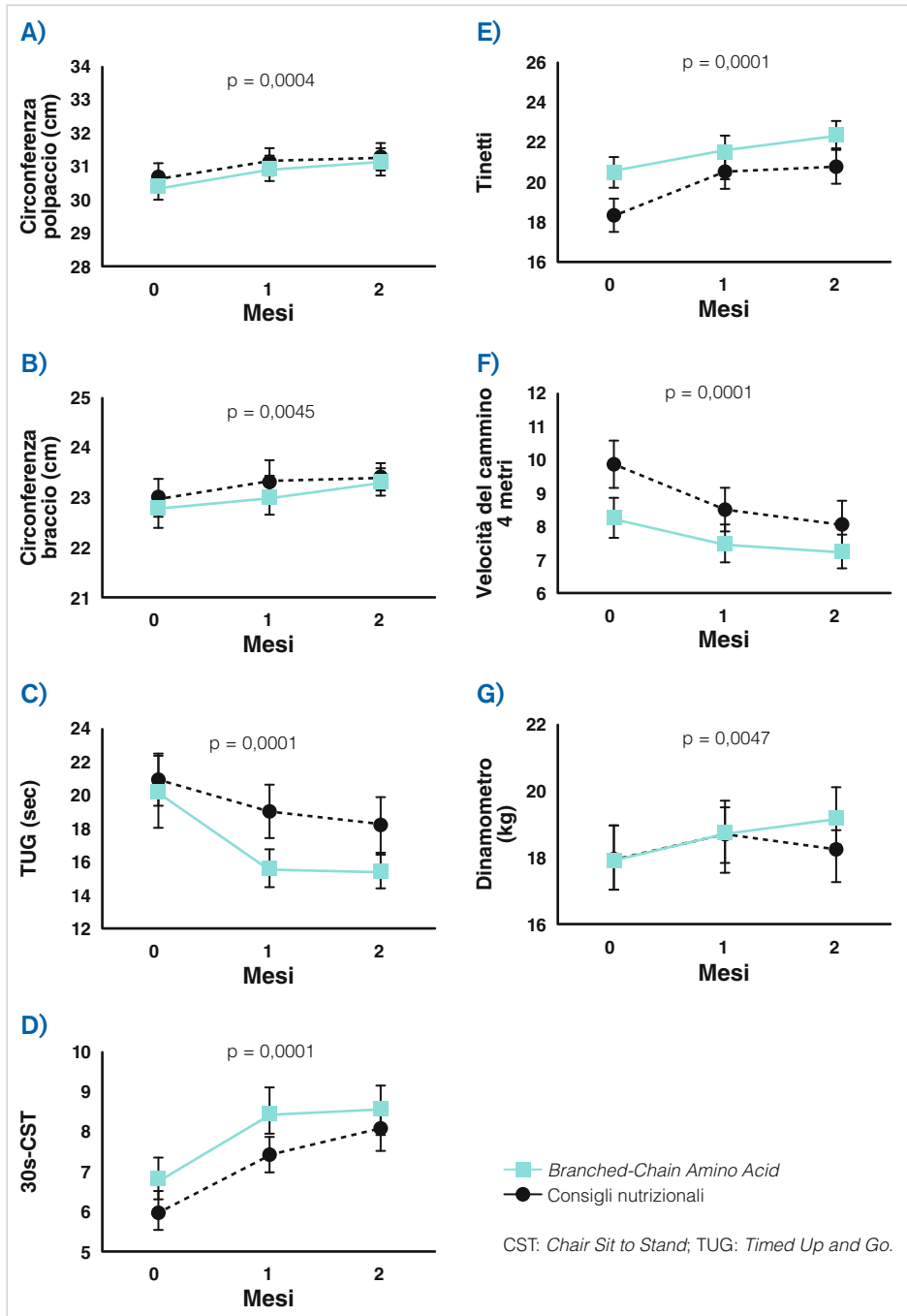
Sappiamo che la malnutrizione gioca un ruolo estremamente importante sulla fragilità e che è largamente diffusa nella popolazione geriatrica per moltissimi motivi che complessivamente portano a una riduzione dell'*intake* dietetico nel paziente anziano, tra cui l'elevata prevalenza di patologie croniche, la disfagia legata all'età, ossia con problemi di masticazione e deglutizione anche in assenza di patologie neurologiche, l'anoressia, la perdita e la distorsione del gusto (*disgeusia*), la politerapia, il decadimento cognitivo, l'isolamento sociale, la depressione. Infatti, alla valutazione di screening con MNA (*Mini Nutritional Assessment*) effettuata all'ingresso in reparto, circa il 40% dei soggetti anziani risulta a rischio di malnutrizione, il 25% dei soggetti è malnutrito e solamente il 36% arriva al ricovero con uno stato nutrizionale normale. Inoltre, tutti i dati indicano che questi pazienti sono destinati a un peggioramento dello stato nutrizionale durante la degenza, perciò nei pazienti anziani occorre sempre valutare lo stato nutrizionale all'ingresso in ospedale e monitorarlo nel corso del ricovero.

Per quanto riguarda la fragilità muscolo-scheletrica, l'assunzio-

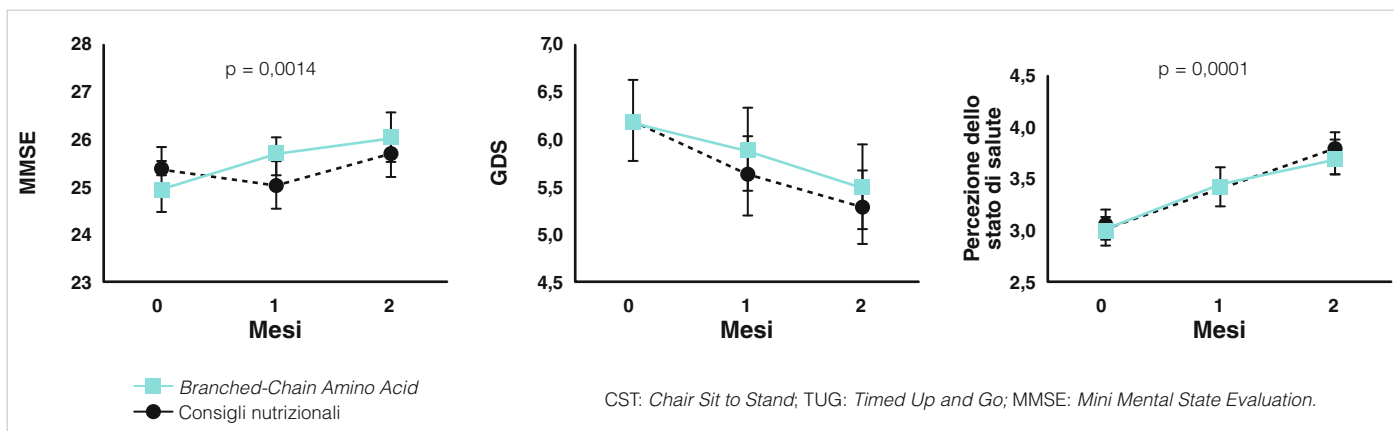
ne di proteine con la dieta ha un ruolo fondamentale. Nel soggetto anziano l'introito proteico tende a diminuire progressivamente con l'età in ragione sia di un apporto alimentare complessivamente ridotto che di scelte dietetiche caratterizzate specificamente da un apporto insufficiente di proteine. La letteratura attesta che ciò si verifica proprio in concomitanza di un aumentato

fabbisogno proteico legato a modificazioni correlate all'età, in particolare dell'assetto ormonale e delle capacità metaboliche, responsabili di una riduzione fisiologica degli stimoli anabolici a livello muscolare, che si traducono in una diminuita capacità dell'organismo di sintetizzare le proteine muscolari e di estrarre dalle proteine gli aminoacidi per l'anabolismo muscolare.

Alcuni dati, inizialmente ottenuti in soggetti giovani e sani, suggeriscono che gli aminoacidi essenziali a catena ramificata (leucina, isoleucina e valina) hanno un ruolo fondamentale nello stimolare la sintesi delle proteine muscolari, mentre gli aminoacidi non essenziali, che costituiscono una porzione significativa delle proteine alimentari, tra cui quelle ad alta qualità (ad es. siero di latte e uova) che vengono generalmente utilizzate per integrare le diete ipoproteiche, sono apparsi apparentemente inefficaci, anche a dosi elevate. È stato dimostrato che gli aminoacidi essenziali condizionano tappe limitanti della sintesi proteica e ciò spiegherebbe la maggior efficacia rispetto agli altri tipi di aminoacidi (non essenziali) nell'ottenere la massima efficienza anabolica proteica per unità di energia. Per tali premesse, la somministrazione di un'integrazione alimentare di aminoacidi essenziali potrebbe stimolare l'anabolismo muscolare in modo più efficiente rispetto a un aumento dell'introito alimentare di proteine o ai comuni integratori proteici e rappresentare l'intervento più efficace per la prevenzione o il trattamento della sarcopenia. Gli aminoacidi essenziali, inoltre, hanno una serie di effetti metabolici tra cui è da sottolineare la capacità di contrastare il declino metabolico legato al deficit mitocondriale dell'anziano, che è ritenuto un aspetto fondamentale del processo patogenetico dell'invecchiamento alla base della sindrome da fragilità. La supplementazione di aminoacidi essenziali, pertanto, interviene su un duplice fronte: da un lato fornisce i substrati necessari per contrastare la perdita di massa magra, favorendo l'anabolismo muscolare e dall'altro migliora la funzione mitocondriale, preservando la respirazione cellulare e la produzione di energia e riducendo l'eccesso di radicali liberi dell'ossigeno (ROS) e il conseguente danno cellulare da stress ossidativo. Poiché è stato confermato che la somministrazione di aminoacidi essenziali



**Figura 1.** Variazioni della massa muscolare e della performance fisica nei pazienti trattati con supplementazione di aminoacidi essenziali a catena ramificata o con consigli nutrizionali (da Buondonno et al., 2019, mod.)<sup>5</sup>.



**Figura 2.**

Variazioni delle prestazioni cognitive nei pazienti trattati con supplementazione di aminoacidi essenziali a catena ramificata o con consigli nutrizionali (da Buondonno et al., 2019, mod.)<sup>5</sup>.

si accompagna a un aumento dell'anabolismo muscolare anche nel paziente anziano, così come nel soggetto giovane, un semplice intervento nutrizionale come la supplementazione di aminoacidi a catena ramificata può rivelarsi fondamentale per contrastare la fisiologica riduzione della capacità dell'organismo di produrre muscolo e rallentare la progressione della sarcopenia nei soggetti malnutriti.

Per indagare i benefici della supplementazione di aminoacidi nei pazienti anziani fragili abbiamo eseguito uno studio di medicina traslazionale, i cui risultati sono stati recentemente pubblicati su *Clinical Nutrition*, la rivista ufficiale della Società Europea di Nutrizione e Metabolismo (ESPEN). Si tratta di uno studio condotto su 155 pazienti anziani malnutriti seguiti in regime ambulatoriale randomizzati in aperto a ricevere una miscela arricchita di aminoacidi a catena ramificata (2 g/bid; gruppo di intervento) o consigli dietetici (gruppo di controllo). I pazienti sono stati seguiti per 2 mesi con test clinici e di laboratorio, valutando la massa muscolare con esame antropometrico, la forza muscolare con *hand-grip* e le prestazioni funzionali con test *Timed Up and Go* (TUG), test della sedia (*Chair Sit to Stand*, CST 30-secondi), test della velocità del cammino (*Gait Speed Test* di 4 metri) e la scala Tinetti per l'equilibrio e il rischio di cadute. Come endpoint secondari sono stati valutati le prestazioni cognitive al *Mini Mental State Examination* (MMSE), la percezione dello stato di salute e il tono dell'umore con questionari specifici. Inoltre, sono stati misurati lo stress ossidativo plasmatico, la produzione mitocondriale di ATP (+0,43 vs -0,1, p = 0,0001) e il flusso di elettroni nelle cellule mononucleate del sangue periferico.

In entrambi i gruppi è stato osservato un miglioramento dello stato nutrizionale, della percezione della salute generale e del tono dell'umore, della massa e della forza muscolare e della performance fisica, ma il trattamento nutrizionale con l'integrazione di aminoacidi si è rivelato più efficace del solo counselling dietetico nel migliorare la performance fisica (TUG p = 0,0001; 30s-CST e 4m-velocità del cammino p < 0,0001) (Fig. 1) e le prestazioni cognitive all'MMSE (+1,2 vs +0,2, p = 0,0171) (Fig. 2), nell'aumentare la produzione di ATP (+0,43 vs -0,1, p = 0,0001) e il flusso di elettroni (+0,50 vs +0,01, p < 0,0001) e nel mantenere bassi i livelli di stress ossidativo (p = 0,0332).

Questi dati indicano che nei pazienti anziani malnutriti la supplementazione dietetica con aminoacidi essenziali non solo permette di ottenere un miglioramento di tutti i parametri clinici, e in particolare delle prestazioni fisiche, ma si accompagna anche a un netto incremento dell'attività mitocondriale, con capacità aumentata di produrre energia e di contrastare lo stress ossidativo, che si associa a un beneficio significativo sulle funzioni cognitive. Oltre a un miglioramento funzionale, i mitocondri hanno mostrato un maggior grado di replicazione e questo dato sembra indicare un ruolo della supplementazione aminoacidica anche nei confronti di un altro fenomeno tipico dell'invecchiamento mitocondriale, ossia la riduzione della mitocondriogenesi<sup>5</sup>.

I risultati di questo studio, il primo in letteratura condotto nell'uomo che suggerisce gli effetti di "ringiovanimento" sul mitocondrio della supplementazione nutrizionale, e in particolar modo della somministrazione di aminoacidi ramificati, vanno a confermare alcuni precedenti dati sperimentali che indicano come questo intervento dietetico possa in qualche modo proteggere dal danno neuronale e dall'invecchiamento cerebrale.

In uno studio condotto sui topi, la somministrazione dietetica di aminoacidi ramificati si è associata a un ripristino delle connessioni sinaptiche dopo danno neuronale indotto da trauma, con miglioramento delle funzioni cognitive<sup>6</sup>.

In un altro lavoro, la somministrazione orale del dipeptide leucina-isoleucina si è dimostrata efficace nel prevenire il declino cognitivo indotto da accumulo cerebrale di proteina beta-amiloide, migliorando le capacità mnemoniche nei topi da esperimento<sup>7</sup>.

In conclusione, il clinico si trova di fronte a una realtà caratterizzata da una popolazione generale che sta progressivamente invecchiando e in cui diventa sempre più importante saper affrontare le problematiche connesse alla cosiddetta sindrome da fragilità. La possibilità di intervenire sui pazienti anziani fragili dal punto di vista nutrizionale rappresenta una concreta possibilità terapeutica per contrastare il processo patogenetico legato all'invecchiamento. L'approccio terapeutico rimane quello raccomandato dalle linee guida e sintetizzato nella formula *Food first*, ossia a intensità progressiva, partendo dai consigli nutrizionali sull'alimentazione naturale del paziente, ma i supplementi dietetici di aminoacidi essenziali sono facil-



mente digeribili, non hanno un impatto negativo sulla qualità di vita del paziente e si sono dimostrati efficaci per ottenere significativi benefici clinici, associandosi anche a una favorevole modificazione biologica dell'attività e del numero dei mitocondri.

### Bibliografia essenziale

- Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Arch Osteoporos 2013;8:136.
- Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, et al.; EU Review Panel of IOF. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. Arch Osteoporos 2013;8:137.
- Rapp K, Rothenbacher D, Magaziner J, et al. Risk of nursing home admission after femoral fracture compared with stroke, myocardial infarction, and pneumonia. J Am Med Dir Assoc 2015;16:715.e7-715.e12.
- World Alzheimer Report. The Global impact of dementia. 2015. <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>
- Buondonno I, Sassi F, Carignano G, et al. From mitochondria to healthy aging: the role of branched-chain amino acids treatment: MAtER a randomized study. Clin Nutr 2019. pii: S0261-5614(19)33085-7.
- Cole JT, Mitala CM, Kundu S, et al. Dietary branched chain amino acids ameliorate injury-induced cognitive impairment. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107:366-71.
- Alkam T, Nitta A, Furukawa-Hibi Y, et al. Oral supplementation with Leu-Ile, a hydrophobic dipeptide, prevents the impairment of memory induced by amyloid beta in mice via restraining the hyperphosphorylation of extracellular signal-regulated kinase. Behav Brain Res 2010;210:184-90.

## Probiotici nell'anziano fragile in nutrizione enterale

Paolo Orlandoni

UOSD Nutrizione Clinica, Centro Regionale di Riferimento per la Nutrizione Artificiale Domiciliare IRCCS - INRCA, Ancona

La malnutrizione è una condizione assai diffusa nel paziente geriatrico e risulta gravata da una serie di conseguenze che condizionano pesantemente l'outcome clinico dei pazienti, comportando un aumento della mortalità e della morbilità, con maggiore suscettibilità alle infezioni, ritardata guarigione delle ferite, aumento di durata della degenza, peggioramento della qualità di vita e accompagnandosi a un incremento dei costi di assistenza. Tra le complicanze che colpiscono il paziente anziano malnutrito in nutrizione enterale, quella infettiva è molto frequente; uno studio condotto su pazienti in fase riabilitativa dopo eventi neurologici acuti ha evidenziato come l'incidenza di infezioni, soprattutto urinarie e polmonari, così come di febbre e di terapia antibiotica, sia significativamente superiore nei pazienti nutriti per via enterale rispetto a quelli alimentati per via orale <sup>1</sup>.

Le ultime linee guida dell'ESPEN (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*) sulle definizioni e sulla terminologia in nutrizione clinica collocano la sarcopenia e la fragilità come entità diverse dalla malnutrizione calorico-proteica, in quanto spesso associate e potenzialmente reversibili. La fragilità viene definita come uno stato di aumentata vulnerabilità, con ridotto ritorno all'omeostasi dopo un evento stressante o un evento acuto, che aumenta il rischio di eventi avversi come cadute, delirio, disabilità, istituzionalizzazione e morte. La disabilità è oggi riconosciuta come la condizione che rende maggiormente a rischio di complicanze e di morte il paziente geriatrico e, considerato l'aumento della popolazione anziana e quindi tutto il carico assistenziale ed economico che comporterà in futuro, la sua riduzione dovrebbe essere un obiettivo fondamentale dell'attività terapeutica del clinico nei prossimi anni. Dopo un evento patologico acuto, come una semplice infezione del tratto urinario, il soggetto indipendente in condizioni normali torna al precedente livello di indipendenza, mentre il soggetto fragile dopo un evento acuto tende a non recuperare il livello di indipendenza di partenza, scadendo verso una condizione di dipendenza e disabilità (Fig. 1) <sup>2</sup>.

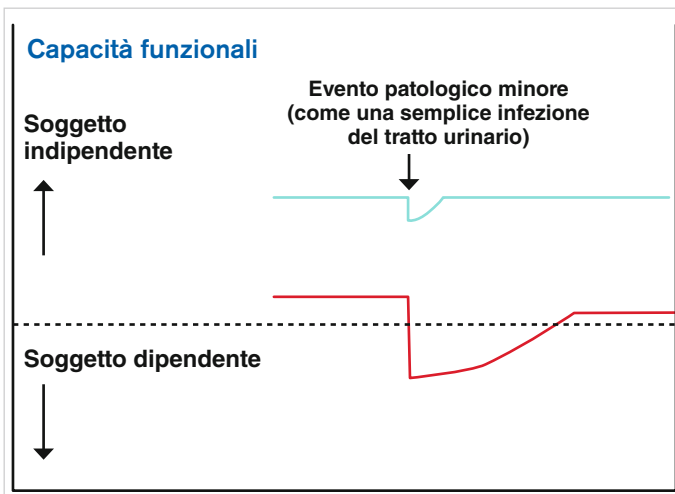
Il passaggio da uno stato di fragilità a uno di disabilità è condizionato da un circolo vizioso caratterizzato dal peggioramento della sarcopenia, dalla riduzione della motilità e dalla riduzione dell'apporto nutrizionale, che si aggrava soprattutto negli stati infiammatori.

Il processo di invecchiamento si associa a un'alterata omeostasi del sistema immunitario che comporta immunosenescenza e uno stato infiammatorio cronico generalizzato (*inflammaging*), testimoniato dall'aumento di una serie di marcatori biomorali di flogosi, che si correla con un aumentato rischio di fragilità. Questo stato di infiammazione sistemica, associato al declino dell'immunità cellulare, è ritenuto il substrato patogenetico di tutta la serie di manifestazioni patologiche croniche in cui si declina tipicamente la fragilità dell'anziano, come l'aumentata suscettibilità alle infezioni, l'insorgenza di tumori, lo sviluppo di aterosclerosi vascolare, insulino-resistenza, declino cognitivo, alterazioni della composizione osteo-muscolare che compromettono la funzionalità motoria e lo scadimento dello stato di salute generale.

Sarcopenia e fragilità, dunque, possono essere considerate due facce della stessa moneta, proprio perché hanno in comune alcuni aspetti fondamentali, condividendo l'elevata prevalenza nel soggetto anziano, la capacità di causare un progressivo peggioramento dello stato di salute fino all'insorgenza di uno stato di disabilità, ma anche la caratteristica di essere potenzialmente reversibili, o perlomeno trattabili dal punto di vista nutrizionale.

Tra le varie cause che possono sostenere un aumento dello stato infiammatorio, e di conseguenza contribuire allo sviluppo di sarcopenia e di fragilità, è sempre più studiata la disbiosi intestinale, provocata da un regime dietetico non adeguato.

Studi su popolazioni di età diverse hanno dimostrato che la composizione del microbiota intestinale continua a evolversi dopo la nascita e i cambiamenti più significativi sembrano verificarsi soprattutto in età avanzata, sia in relazione ai fattori endogeni correlati all'immunosenescenza e ai processi infiammatori coinvolti



**Figura 1.**

Vulnerabilità del soggetto fragile a un deterioramento improvviso dello stato di salute dopo un evento patologico acuto di bassa intensità (da Clegg et al., 2013, mod) <sup>2</sup>.

nello sviluppo della fragilità, che in relazione a stimoli esogeni, quali infezioni da agenti patogeni, assunzione di farmaci, condizioni di vita del soggetto anziano (ricovero, istituzionalizzazione) e, soprattutto, alla dieta.

Nel soggetto anziano le restrizioni dietetiche dovute a ridotto apporto di cibo e a monotonia alimentare, spesso conseguenti a disfagia, disgeusia e comorbidità, unitamente alle modificazioni fisiologiche dell'età, quali ridotta secrezione gastrica e alterata mobilità, portano a una progressiva perdita della diversità del microbiota intestinale, tipica dello stato di salute, con restrizione dello spettro della microflora e proliferazione di ceppi batterici produttori di endotossine, che innescano uno stato infiammatorio cronico locale e successivamente anche sistemico, per danneggiamento della barriera intestinale, contribuendo allo sviluppo o al peggioramento della fragilità.

Le modificazioni del sistema immunitario e quelle dell'ecosistema intestinale nel soggetto anziano contribuiscono ad alimentare l'infiammazione generalizzata che porta allo scadimento dello stato di salute dell'organismo. In questi ultimi anni sono stati condotti molti studi per esplorare le potenzialità del microbiota intestinale quale target terapeutico per migliorare il fenomeno dell'*inflammaging* e contrastare i fenomeni infiammatori legati all'invecchiamento.

I prebiotici e i probiotici si sono dimostrati efficaci nel correggere la disbiosi nei soggetti anziani e dati preliminari suggeriscono che i cambiamenti nella composizione del microbiota possono modulare le variazioni che si verificano in vari domini biologici, clinici, funzionali e psico-sociali nei soggetti anziani fragili <sup>3</sup>.

Intervenendo dal punto di vista nutrizionale sulla composizione del microbiota mediante somministrazione di prebiotici è stata dimostrata la possibilità di ridurre le infezioni da *Clostridium difficile*, responsabile di diarrea importante e ricorrente nei pazienti ricoverati che seguono per periodi prolungati nutrizione enterale con miscela elementare priva di fibre. La conseguente riduzione della fermentazione nel colon porta a una variazione della microflora intestinale, con soppressione di ceppi batterici protettivi

come i produttori di butirrato e i bifidobatteri ad attività antinfiammatoria, e favorisce la creazione di un ambiente permissivo per la colonizzazione del *C. difficile* e la successiva infezione da parte del microrganismo patogeno.

In uno studio randomizzato e controllato verso placebo, condotto su 142 pazienti in trattamento antibiotico per diarrea conseguente a infezione da *C. difficile*, l'integrazione con prebiotico a base di oligosaccaridi (12 g/die) per 30 giorni si è associata a un netto aumento della conta dei bifidobatteri nei campioni fecali e a una diminuzione significativa delle recidive di infezione da *C. difficile*, rispetto all'assunzione del placebo <sup>4</sup>.

Tali risultati sono confermati da quelli di un piccolo studio prospettico osservazionale condotto dal nostro gruppo di lavoro su pazienti anziani in nutrizione enterale domiciliare (NED), divisi in tre gruppi e sottoposti a una valutazione qualitativa e quantitativa del microbiota fecale e degli acidi grassi a catena corta (SCFA) dopo una supplementazione con una miscela senza fibre, una miscela con fibre solubili (gomma guar parzialmente idrolizzata o PHGG, inulina, FOS, maltodestrine, gomma arabica; concentrazione di fibre = 1,26-2,2 g/100 ml) o una miscela con fibre miste solubili e insolubili (fibre solubili + polisaccaridi della soia, amido resistente, cellulosa, avena; concentrazione di fibre = 0,7 g/100 ml). Nei soggetti che avevano ricevuto una supplementazione con fibre solubili è stato riscontrato un aumento sostanziale di bifidobatteri e di lattobacilli, che si è associato a incrementata produzione di SCFA, mentre non sono state evidenziate differenze significative tra i pazienti dei gruppi trattati con miscele con fibre miste o senza fibre.

I probiotici sono microrganismi viventi non patogeni che contribuiscono a preservare l'integrità della barriera intestinale, riducendo la conseguente traslocazione batterica, e sono in grado di attenuare la crescita eccessiva dei ceppi patogeni, prevenendo lo sviluppo delle infezioni. L'azione antimicrobica dei probiotici si esplica attraverso meccanismi molteplici che comprendono la capacità di immunomodulazione, l'inibizione dell'adesione dei batteri patogeni attraverso un aumento della produzione di muco-intestinale e l'ingombro sterico dei recettori dei patogeni, la produzione di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, acidi, biosurfattante e molecole antimicrobiche <sup>5</sup>.

Una revisione sistematica ha valutato l'efficacia della terapia probiotica come strategia singola o in combinazione con fibre prebiotiche (miscele simbiotiche) sugli esiti clinici dei pazienti ricoverati in condizioni critiche. Sono stati inclusi nella meta-analisi i risultati di 30 trial clinici randomizzati e controllati, per un totale di 2.972 pazienti, nei quali è stata valutata come outcome primario l'incidenza di infezioni e come endpoint secondario la mortalità, il ricovero in terapia intensiva, la lunghezza della degenza, l'insorgenza di diarrea. Il trattamento con probiotici si è associato a riduzione significativa del numero di nuove infezioni (RR = 0,80; IC 95% 0,68, 0,95; p = 0,009; eterogeneità I<sub>2</sub> = 36%, p = 0,09) (Fig. 2) e dell'incidenza di polmonite associata a ventilazione (VAP) (RR = 0,74; IC 95% 0,61, 0,90; p = 0,002; I<sub>2</sub> = 19%), mentre non è stato osservato alcun effetto sulla mortalità e sugli altri endpoint secondari. L'analisi dei sottogruppi ha indicato che il massimo miglioramento sull'incidenza delle infezioni si è verificato nei pazienti in condizioni critiche trattati con probiotici rispetto alle miscele simbiotiche, sebbene il numero di studi che includevano queste ultime fosse numericamente limitato. La terapia probiotica con *Lactobacillus plantarum* si è

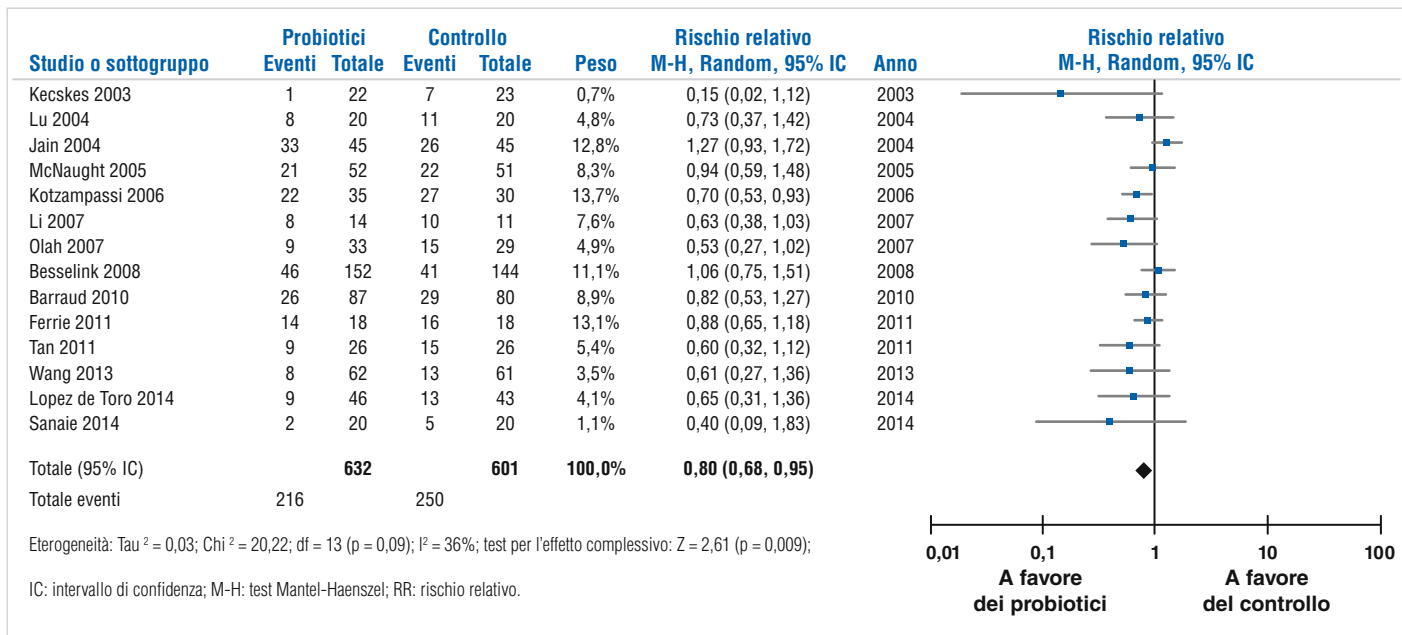


Figura 2.

Effetto della terapia con probiotici sull'incidenza cumulativa di infezioni nosocomiali nei pazienti di 14 studi clinici randomizzati e controllati (da Manzanares et al., 2016, mod.)<sup>6</sup>.

mostrata la più efficace nel ridurre l'insorgenza di infezioni, rispetto alle preparazioni con altri ceppi batterici, a dimostrazione che al di là dei meccanismi d'azione che tutti i probiotici hanno in comune, ogni ceppo di probiotici ha una sua specificità di azione e quindi il loro impiego dovrebbe essere selezionato a seconda del paziente e dell'effetto che si vuole ottenere, similmente all'approccio che si applica agli antibiotici<sup>6</sup>.

Un altro studio pilota del nostro gruppo di lavoro ha valutato se la somministrazione di un probiotico sia in grado di influenzare l'insorgenza di infezioni nei pazienti anziani in NED. Per ottenere un effetto combinato di modulazione dell'infiammazione e un effetto antiossidante, è stata somministrata per 60 giorni una formulazione a base di *L. plantarum*, che modula il rapporto tra citochine antinfiammatorie e pro-infiammatorie, di *Lactobacillus buchneri*, probiotico inattivato che aumenta la biodisponibilità di selenio con azione antiossidante, e di *Bifidobacterium animalis ssp. Lactis BS05*, anch'esso a effetto antiossidante per produzione di glutatone ridotto e superossido dismutasi. Sono stati inclusi pazienti con età > 65 anni, in NED da almeno 1 mese, mancata partecipazione ad altri studi e consenso informato scritto, mentre sono stati esclusi i pazienti con malattia nota del sistema immunitario (immunodepressi), con ipersensibilità nota a qualsiasi ingrediente dell'integratore, assunzione di qualsiasi altro probiotico e/o antibiotico negli ultimi 30 giorni e PCR (proteina C reattiva) > 10 mg/L. È stata accertata la volontà di adesione del caregiver allo studio, oltre che la comprensione delle modalità di somministrazione del prodotto in studio e la necessità di segnalazione di modificazioni dell'alvo ed eventuali effetti avversi. I 32 pazienti complessivamente arruolati sono stati suddivisi in due gruppi e randomizzati in doppio cieco a ricevere per 60 giorni 1 bustina/die di probiotico o placebo, sciolta in acqua e somministrata attraverso la sonda enterale. Per accertare l'aderenza alla terapia sono stati effettuati contatti

telefonici periodici, a cadenza settimanale, con i caregiver. Per quanto riguarda le caratteristiche dei due gruppi al basale, i pazienti del gruppo di intervento avevano una maggiore incidenza di pluripatologia e di lesioni da decubito.

Dopo 60 giorni di trattamento, nel gruppo di intervento si è osservata una minor tendenza a sviluppare infezioni e una necessità inferiore di terapia antibiotica, nonostante questi pazienti fossero stati trattati in numero maggiore con miscele prive di fibre (Tab. I).

L'andamento della PCR, marcatore dello stato infiammatorio nei pazienti che non hanno sviluppato infezione, ha mostrato una tendenza alla riduzione nel gruppo di intervento, mentre non ha subito variazioni nel gruppo di controllo.

Data la ridotta numerosità del campione le differenze fra i due gruppi non sono risultate significative dal punto di vista statistico. Concludendo, i pazienti anziani fragili e disabili in nutrizione enterale sono ad alto rischio di sviluppo di infezioni. Il sistema immunitario intestinale gioca un ruolo chiave nel contrastare l'azione di microrganismi patogeni e la composizione del microbiota intestinale condiziona l'azione infiammatoria o antinfiammatoria del sistema immunitario. La composizione del microbiota può essere influenzata in maniera positiva o negativa da vari fattori endogeni ed esogeni quali età, stile di vita, alimentazione, prebiotici e probiotici. Alcuni ceppi probiotici sono in grado di agire sinergicamente sul microbiota, migliorando l'integrità della barriera intestinale e contrastando l'infezione da patogeni. Inoltre, in tutti gli studi finora effettuati, i probiotici hanno dimostrato efficacia antinfiammatoria e antiossidante, con un'importante attività di modulazione del sistema immunitario, rivelandosi delle promettenti misure terapeutiche per contrastare il processo patogenetico dell'invecchiamento e la fragilità che ne consegue. Benché le prove scientifiche non siano ancora sufficienti per formulare precise raccoman-

Tabella I.

	Totale campione (32 pz)	Gruppo intervento (16 pz)	Gruppo controllo (16 pz)	p
Peso	Inv. 59%, aumento 35%, calo 6%	Inv. 60%, aumento 40%, calo 0%	Inv. 57%, aumento 29%, calo 14%	0,264
LDD	Inv. 86%, miglior. 10%, pegg. 6%	Inv. 74%, miglior. 13%, pegg. 13%	Inv. 94%, miglior. 6%, pegg. 0%	0,297
<b>Infezioni cliniche</b>	Sì 34%, no 66%	<b>Sì 24%</b> , no 76%	<b>Sì 44%</b> , no 56%	0,404
<b>Antibiotico-terapia</b>	Sì 25%, no 75%	<b>Sì 12%</b> , no 88%	<b>Sì 37%</b> , no 63%	0,102
Altri medicinali	Sì 10%, no 90%	Sì 6%, no 94%	Sì 6%, no 94%	0,544
Lassativi e/o clisteri	Sì 87%, no 13%	Sì 87%, no 13%	Sì 88%, no 12%	1,000

dazioni, l'impiego dei probiotici può giocare un ruolo importante nella prevenzione delle complicanze infettive che si verificano in soggetti particolarmente a rischio come i pazienti fragili in nutrizione enterale.

### Bibliografia essenziale

<sup>1</sup> Schmidt SB, Boltzmann M, Rollnik JD. Nutritional situation of enterally fed patients in neurological early rehabilitation and impact of nutritional status on functional outcome. Clin Nutr 2019. pii: S0261-5614(19)30065-2.

<sup>2</sup> Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. Lancet 2013;381:752-62.

<sup>3</sup> Mello AM, Paroni G, Daragjati J, et al. Gastrointestinal microbiota and their contribution to healthy aging. Dig Dis 2016;34:194-201.

<sup>4</sup> Lewis S, Burmeister S, Brazier J. Effect of the prebiotic oligofructose on relapse of Clostridium difficile-associated diarrhea: a randomized, controlled study. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:442-8.

<sup>5</sup> Servin AL. Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens. FEMS Microbiol Rev 2004;28:405-40.

<sup>6</sup> Manzanares W, Lemieux M, Langlois PL, et al. Probiotic and symbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis. Crit Care 2016;19:262.

## Supplementazione aminocidica e riabilitazione nel paziente anziano fragile

Marco Invernizzi

Dipartimento di Scienze della Salute, Medicina Fisica e Riabilitativa, Università del Piemonte Orientale, Novara

La fragilità è definita come una sindrome medica multifattoriale, caratterizzata da una riduzione di forza, resistenza e funzioni fisiologiche che incrementa la vulnerabilità di un individuo a sviluppare dipendenza e/o morte. In questa definizione è contenuta tutta la dimensione di complessità che caratterizza la fragilità, con una maggiore vulnerabilità nei confronti non di una singola malattia, bensì di una serie di condizioni patologiche gravate da un rischio elevato di outcome sfavorevoli <sup>1</sup>.

Tale complessità si basa su una compromissione multisistemica che coinvolge domini fisiologici, quali l'assetto ormonale (insulina, grelina, leptina, IGF-1, testosterone, estradiolo, DHEAs, TSH, FT4, PTH) e l'infiammazione (PCR, IL-6, sIL-6R, TNF-alfa), il dominio autonomo (variabilità della frequenza cardiaca, riflessi cardiovascolari), lo stress ossidativo, la nutrizione (assunzione di cibo, vitamina D, B12, folati, B6, vitamina E, albumina), oltre a svariati organi e sistemi (sistema nervoso centrale, scheletrico e muscolare), colpendo le funzioni che questi sottendono (andatura, equilibrio, resistenza allo sforzo, destrezza manuale, competenze cognitive, tono dell'umore) e portando a conseguenze cliniche molteplici e tra loro diversificate (tra cui malnutrizione, fratture da fragilità, demenza), alcune delle quali molto pesanti in termini di outcome, con un elevato grado di disabilità residua e di mortalità del paziente. Tutto ciò si traduce in un impatto economico notevole per via dei costi socio-sanitari legati alla gestione di questi pazienti, soprattutto in relazione alle

numerose comorbidità e alla disabilità associate alla condizione di fragilità, che comportano la necessità di politerapie farmacologiche, ricoveri ricorrenti, istituzionalizzazione e assistenza da parte di caregiver.

La fragilità, dunque, è una sindrome molto ampia, che al suo interno sottende dei sottodomini, tra cui quello fisico, che è a carico dell'apparato locomotore (dominio muscolo-scheletrico) e si manifesta con osteoporosi e sarcopenia, quello autonomo, che riguarda ancora aspetti fisici della fragilità (ad es. la compromissione dell'equilibrio e l'incontinenza) e, infine, domini non fisici, che coinvolgono gli aspetti cognitivi e psicologici dell'individuo, con declino cognitivo e deflessione del tono dell'umore. Tutti insieme questi domini determinano il quadro della fragilità, che dal punto di vista fenotipico è caratterizzata da perdita di peso involontaria, debolezza muscolare, bassa velocità di cammino, ridotta performance fisica e decadimento cognitivo, come descritto storicamente da Fried <sup>2</sup>.

Sarcopenia e fragilità sono strettamente correlate e la sarcopenia è una componente chiave della fragilità nel paziente anziano, rappresentando il substrato fondamentale della fragilità fisica.

Dal punto di vista fisiopatologico la sarcopenia è riconducibile a una complessa serie di meccanismi connessi con il processo di invecchiamento, che comprendono alterazioni morfologiche muscolari caratterizzate da perdita accelerata di fibre di tipo II, degenerazione delle fibre nervose periferiche, squilibrio tra sin-

tesi e degradazione delle proteine muscolari (MHC), riduzione di alcuni fattori anabolici, tra cui il fattore di crescita insulino-simile (IGF-1), aumento di citochine pro-infiammatorie, danno ossidativo da aumentata produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), riduzione del numero di cellule satellite con diminuzione delle capacità rigenerative delle fibre muscolari, neuropatia legata all'età. Tra i meccanismi che portano alla sarcopenia, lo stimolo pro-infiammatorio legato al fenomeno dell'*inflammaging* e l'aumento dello stress ossidativo da radicali liberi connesso al declino della funzionalità mitocondriale rappresentano due componenti del processo patogenetico comune alle diverse espressioni della fragilità multisistemica correlata all'invecchiamento.

Nella sarcopenia si verifica uno *shift* delle fibre muscolari, con aumento di quelle di tipo I e perdita delle fibre di tipo II, accompagnato da una perdita dei meccanismi di rigenerazione, soprattutto a livello nervoso periferico, e da una perdita della massa muscolare, che esitano in uno sbilanciamento in senso catabolico tra sintesi e degradazione di proteine muscolari.

I fattori eziologici alla base della sarcopenia sono molteplici e la malnutrizione, con ridotto apporto dietetico di proteine, è fondamentale nel causare una riduzione della sintesi proteica a fronte di un'aumentata degradazione.

A questa difficoltà dell'organismo di produrre tessuto muscolare contribuiscono una serie di fenomeni di accompagnamento estremamente comuni nella popolazione anziana, quali l'aumento dei processi infiammatori, l'insulino-resistenza, la disfunzione mitocondriale e la riduzione fisiologica correlata all'età dello stimolo anabolico a livello ormonale. Tutto questo si traduce in una riduzione della massa muscolare, della forza muscolare e della performance fisica, portando alle conseguenze fisiche della fragilità, quali debolezza, ridotta capacità di svolgere le attività quotidiane, diminuita velocità del cammino, oltre a un deficit dell'equilibrio che può condizionare un aumento del rischio di cadute e di fratture conseguenti a fragilità ossea, con sviluppo di ulteriore dipendenza e disabilità.

Su queste basi, le nuove linee guida dell'EWGSOP (*European Working Group on Sarcopenia in Older People*) per la definizione e la diagnosi della sarcopenia raccomandano un approccio diagnostico incentrato su parametri sia quantitativi che qualitativi, ossia non solo sulla misurazione della massa e della forza muscolare (*Hand-Grip Strength Test*), ma anche sulla valutazione funzionale effettuata mediante opportuni test clinici (test della velocità del cammino, *Timed Up and Go*, *Short Physical Performance Battery*).

Le evidenze della letteratura dimostrano che esiste una correlazione tra il livello di attività fisica e lo sviluppo di patologie croniche geriatriche, e la sedentarietà in età avanzata appare associata a un maggior rischio di fragilità, decadimento cognitivo, alterazioni delle abilità motorie, incontinenza urinaria da stress e insonnia. Inoltre, è noto che l'esercizio fisico si accompagna a benefici a livello sistemico, comportando riduzione del peso, modifiche favorevoli della composizione corporea, riduzione del livello di estrogeni e di colesterolo LDL, miglior controllo della pressione arteriosa, riduzione dell'insulino-resistenza e mantenimento del trofismo del tessuto muscolare e della biomeccanica tendinea.

A livello muscolare l'esercizio fisico produce nell'anziano una risposta simile a quella osservata in giovani adulti, associandosi a una serie di effetti positivi, tra cui uno stimolo anabolico con incremento della sintesi proteica, un aumento del metabolismo

energetico, una riduzione dello stress ossidativo e dei meccanismi infiammatori, un miglioramento del controllo neuromuscolare e dell'accoppiamento eccitazione-contrazione muscolare, con aumento della potenza e della velocità di contrazione, e un'attivazione delle cellule satelliti, con effetti benefici sull'architettura mio-tendinea. L'aumento del trofismo muscolare e della capacità del muscolo di generare energia porta a un incremento della forza e della resistenza muscolare e a un significativo miglioramento funzionale, contrastando la progressione della sarcopenia e riducendo il rischio di cadute e le conseguenze concatenate, quali fratture, disabilità e perdita di autonomia nelle attività quotidiane<sup>3</sup>.

Una vasta mole di dati dimostra che una strategia terapeutica basata sulla combinazione di esercizio fisico, specialmente contro resistenza, con un intervento nutrizionale rappresenta l'approccio più efficace per contrastare la progressione della sarcopenia, producendo un effetto sinergico su quelli che sono considerati i principali fattori di rischio modificabili di questa condizione, ossia sedentarietà e dieta.

Per quanto riguarda il tipo di terapia fisica, l'allenamento contro resistenza è stato associato a un'aumentata produzione di ormoni con effetto anabolico, come l'IGF-1, e a un incremento della sintesi proteica mediante stimolazione dell'enzima mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*). L'ideale sarebbe sostituire la prescrizione di un unico esercizio con un protocollo che contempli diversi domini, dal training dell'equilibrio all'allungamento, al mantenimento della flessibilità articolare, definita dal ROM (*Range Of Motion*), all'allenamento della forza, senza dimenticare una componente aerobica, per tutti i benefici che questa comporta a livello cardiovascolare.

Rispetto al timing dell'intervento integrato riabilitativo-nutrizionale, mentre nel paziente che si alimenta naturalmente la quota proteica dovrebbe essere assunta non oltre le due ore precedenti l'esercizio, la supplementazione dietetica deve essere somministrata il più possibile a ridosso dell'esercizio, entro un tempo massimo di 1 ora prima o, eventualmente, entro 1 ora dalla fine dell'attività fisica.

In relazione all'elevata prevalenza di patologie neurologiche, come l'ictus nella popolazione anziana, in ambito riabilitativo è comune osservare altre modificazioni a carico del muscolo, come denervazione, spasticità, atrofia, miosteatosi, che nel paziente anziano si aggiungono alle modificazioni classiche da fragilità e contribuiscono a determinare un elevato grado di disabilità. Nonostante in questi pazienti il quadro finale sia la risultante di fattori patogenetici diversi, la combinazione di un precoce intervento nutrizionale associato all'esercizio fisico costituisce un approccio terapeutico efficace per contrastare gli esiti sfavorevoli delle modificazioni muscolari anche in questo tipo di patologie disabilitanti<sup>4</sup>.

Questo concetto oggi è considerato l'approccio terapeutico chiave in medicina riabilitativa, tanto che per esso è stata coniata la definizione anglosassone di *rehabilitation nutrition*, e costituisce elemento essenziale della gestione dei pazienti con disturbi cerebrovascolari, finalizzato a massimizzare il recupero funzionale della disabilità, ma a dispetto delle corpose prove di efficacia e della semplicità di questi interventi, i dati di letteratura indicano che a tutt'oggi tale approccio terapeutico non è ancora molto impiegato<sup>5</sup>.

Diversi studi, in letteratura, hanno evidenziato un'associazione

tra sarcopenia e osteoporosi, un'altra malattia legata all'età che comporta una riduzione della densità minerale ossea, con aumento della fragilità del tessuto osseo e del rischio di fratture, e alcuni dati indicano che le donne anziane che soffrono di sarcopenia hanno un rischio più che doppio di andare incontro a cadute e fratture, rispetto a quelle non sarcopeniche.

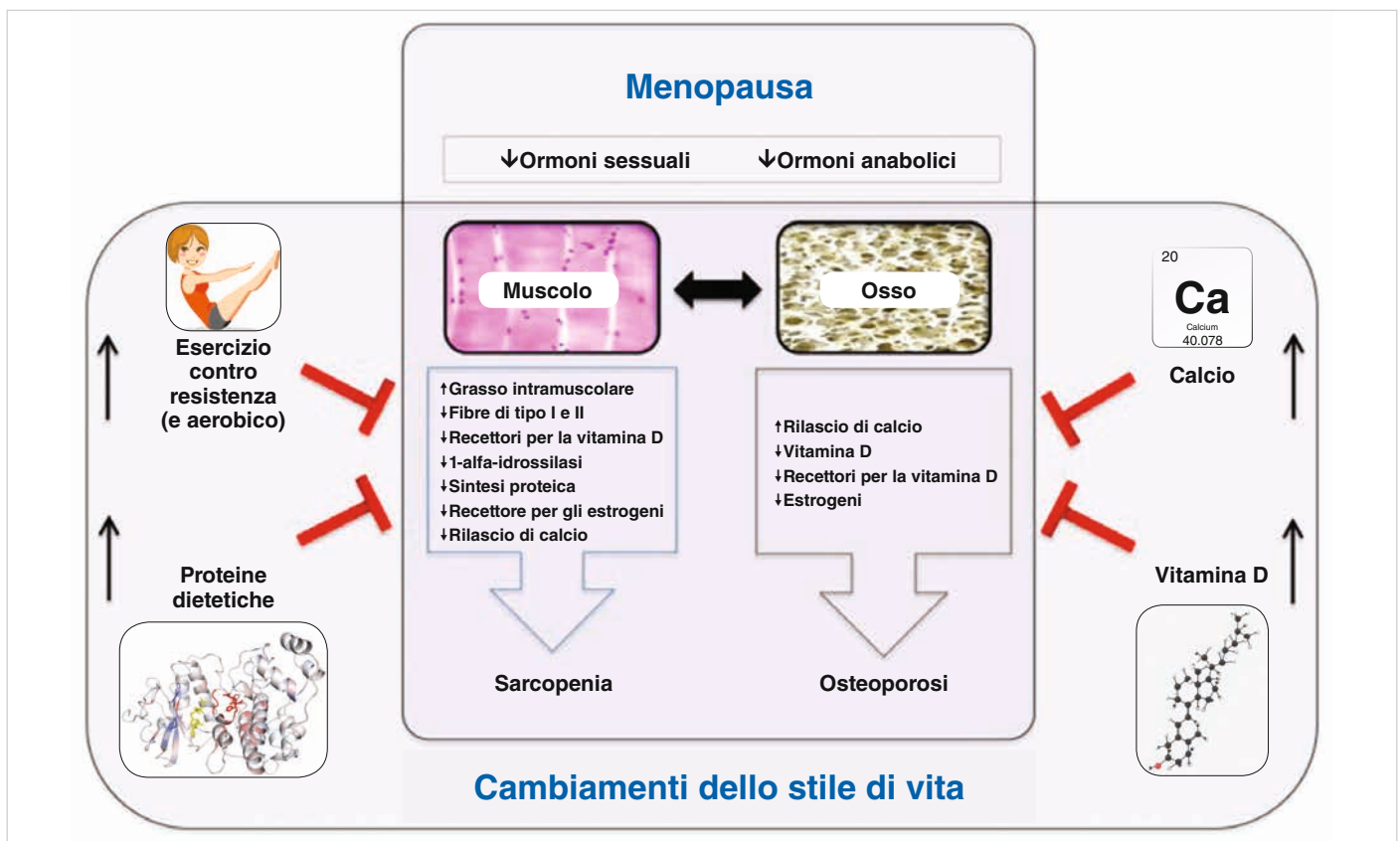
Il riconoscimento di una sovrapposizione in termini fisiopatologici tra aspetti muscolari e aspetti ossei della fragilità ha portato a un'evoluzione dei concetti di osteopenia/osteoporosi e di sarcopenia, oggi non più percepiti come nettamente separati, ma come aspetti sinergici dell'invecchiamento a carico dell'apparato locomotore, ben rappresentati dai termini osteo-sarcopenia/sarco-osteoporosi e caratterizzati dalla tendenza a esprimersi con conseguenze comuni, quali cadute, fratture e disabilità. Per questi motivi, l'interazione fisiologica tra muscolo e osso è ritenuta sempre più cruciale per prevenire le malattie che portano a disabilità in epoca geriatrica, in quanto tale interazione può creare una sorta di risonanza negativa tra i due tessuti quando questi sono contemporaneamente colpiti dalle alterazioni tipiche dell'invecchiamento quali osteoporosi e sarcopenia.

I fattori che portano al declino del muscolo scheletrico nell'anziano sono molteplici, ma le carenze dietetiche, in particolare la ridotta disponibilità di proteine, calcio e vitamina D, e la riduzione del livello di attività fisica contribuiscono in maniera importante al

deterioramento della salute e della funzione di questo apparato, spiegando il razionale del beneficio terapeutico che può derivare da un supporto nutrizionale combinato con la riabilitazione fisica nei pazienti con osteo-sarcopenia (Fig. 1) <sup>6</sup>.

Come è noto, la frattura di femore su base osteoporotica è una classica frattura da fragilità e i dati che riguardano l'incidenza di questa condizione clinica dimostrano che si tratta di una problematica estremamente diffusa e destinata in futuro a un continuo incremento in rapporto all'ulteriore invecchiamento della popolazione generale. La frattura di femore costituisce un evento devastante per l'anziano fragile, per l'elevato rischio sia di mortalità che di sequele a lungo termine, come disabilità e compromissione del cammino, e comporta un notevole impatto sui sistemi sanitari in termini di carico assistenziale e di costi di ospedalizzazione. Nel 2013 le fratture di femore da fragilità in Italia sono state circa 100.000, con un costo socio-sanitario ben oltre il miliardo di euro (superiore ai costi dell'infarto del miocardio) e per il quale è previsto un aumento del 20% per il 2020. In letteratura si riconosce un preciso ruolo preventivo dell'esercizio fisico sulla progressione dell'osteoporosi e sul rischio di fratture e più della metà dei pazienti anziani ricoverati per frattura di femore risulta malnutrito, con frequente riscontro di deficit proteico.

Il nostro gruppo di lavoro ha condotto uno studio pilota randomizzato e controllato per valutare l'impatto di un protocollo riabi-

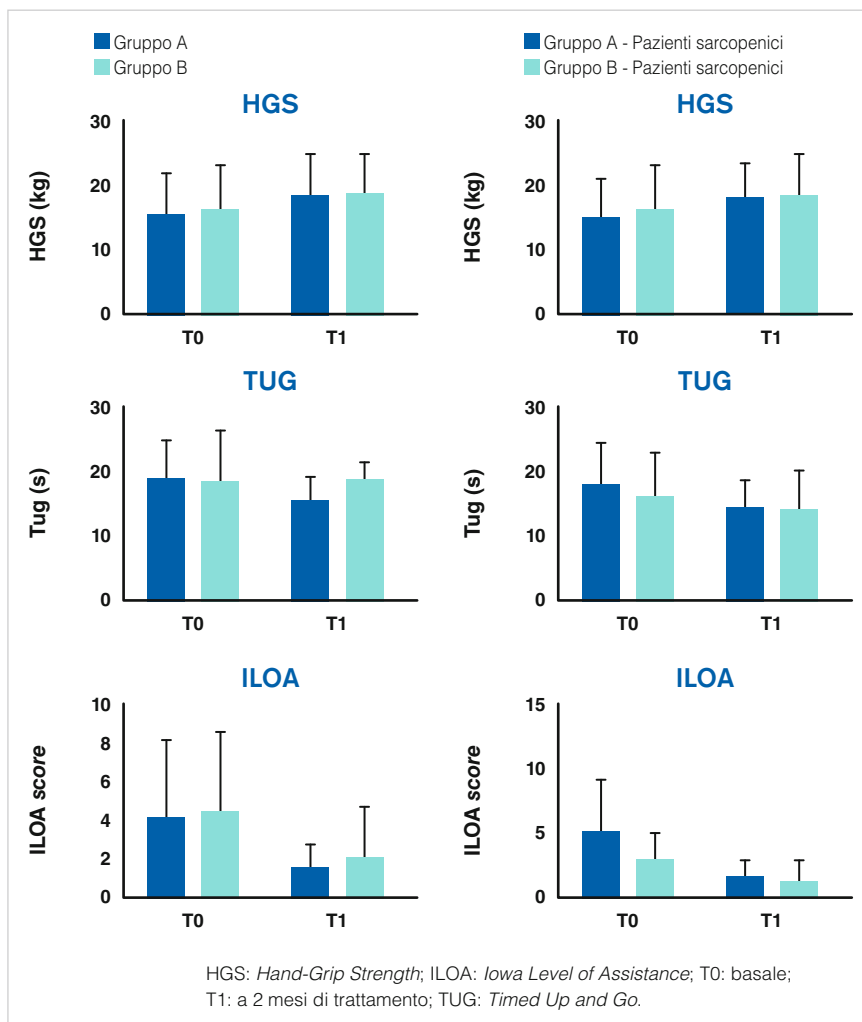


**Figura 1.**

Razionale di una strategia terapeutica integrata con una supplementazione nutrizionale associata a un programma di allenamento fisico nei pazienti con osteo-sarcopenia (da Agostini et al., 2018, mod) <sup>6</sup>.

litativo combinato di esercizio fisico e supplementazione dietetica di aminoacidi essenziali sul recupero funzionale dei pazienti con frattura dell'anca. I 32 pazienti arruolati, tutti di età superiore ai 65 anni, sono stati randomizzati in due gruppi numericamente bilanciati (A e B: n = 16) che hanno eseguito entrambi un programma di riabilitazione con esercizio fisico (5 sessioni di 40 minuti/settimana per 2 settimane, seguite da un protocollo di esercizi a domicilio) e ricevuto una consulenza dietetica, ma solo al gruppo A è stata somministrata un'integrazione nutrizionale di aminoacidi essenziali (4 g/bid). Al basale e dopo 2 mesi di trattamento sono stati valutati l'*Hand-Grip Strength*, il *Timed Up and Go* e la scala *Iowa Level of Assistance* (ILOA). L'analisi dei risultati in assenza di stratificazione per pazienti sarcopenici o non sarcopenici ha mostrato una sostanziale sovrapposibilità fra i due gruppi, mentre nei pazienti sarcopenici è stata dimostrata una superiorità statisticamente significativa ( $p < 0,017$ ) del trattamento combinato consulenza dietetica + esercizio fisico + supplementazione aminoacidica per tutti gli outcome primari valutati (forza, performance fisica e grado di disabilità) rispetto a quello consulenza dietetica + esercizio fisico (Fig. 2). Questi risultati sono stati avvalorati dal riscontro di una maggiore riduzione di miostatina circolante, un biomarker di catabolismo muscolare, nei pazienti che hanno ricevuto la supplementazione aminoacidica, rispetto al gruppo trattato solo con esercizio e counselling <sup>7</sup>.

Concludendo, la fragilità è una condizione complessa, di cui la sarcopenia e l'osteoporosi rappresentano due espressioni importanti e interconnesse delle alterazioni conseguenti al processo di invecchiamento che interessano il dominio fisico. Lo stile di vita influenza in maniera importante lo stato di salute e nella medicina personalizzata la dieta rappresenta un importante strumento di intervento preventivo e terapeutico nell'ambito di un approccio integrato alle patologie geriatriche. Accanto alla dieta, la sedentarietà influenza negativamente la progressione delle manifestazioni della fragilità fisica e tutti i dati di letteratura supportano l'evidenza di una serie di benefici associati all'esercizio fisico sia a livello sistemico che, in particolare, a livello del muscolo. L'approccio integrato che combina l'esercizio fisico alla supplementazione nutrizionale ha dimostrato effetti terapeutici sinergici e rappresenta una strategia di intervento efficace per contrastare le patologie da fragilità nel paziente anziano. Un intervento multidisciplinare, riabilitativo e nutrizionale, è principio fondamentale della medicina riabilitativa volta a favorire il recupero funzionale nei pazienti anziani dopo un evento neurologico acuto. La supplementazione aminoacidica sembra associarsi a un miglior recupero funzionale anche nei pazienti con frattura osteoporotica di femore, in particolare quelli sarcopenici.



**Figura 2.**

Variazione della forza muscolare, della performance fisica e della disabilità nei pazienti sarcopenici trattati con riabilitazione fisica associata a supplementazione di aminoacidi essenziali, rispetto al solo esercizio fisico (da Invernizzi et al., 2019, mod.) <sup>7</sup>.

### Bibliografia essenziale

- Morley JE, Vellas B, van Kan GA, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:392-7.
- Rizzoli R, Reginster JY, Arnal JF, et al. Quality of life in sarcopenia and frailty. *Calcif Tissue Int* 2013;93:101-20.
- McDermott AY, Mernitz H. Exercise and older patients: prescribing guidelines. *Am Fam Physician* 2006;74:437-44.
- Carda S, Cisarì C, Invernizzi M. Sarcopenia or muscle modifications in neurologic diseases: a lexical or pathophysiological difference? *Eur J Phys Rehabil Med* 2013;49:119-30.
- Nii M, Maeda K, Wakabayashi H, et al. Nutritional improvement and energy intake are associated with functional recovery in patients after cerebrovascular disorders. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016;25:57-62.
- Agostini D, Zeppa Donati S, Lucertini F, et al. Muscle and bone health in postmenopausal women: role of protein and vitamin D supplementation combined with exercise training. *Nutrients*. 2018;10(8). pii: E1103.
- Invernizzi M, de Sire A, D'Andrea F, et al. Effects of essential amino acid supplementation and rehabilitation on functioning in hip fracture patients: a pilot randomized controlled trial. *Aging Clin Exp Res* 2019;31:1517-24.