

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina dei Sistemi

Direttore: Prof. Roberto Vettor

UOC Geriatria

Direttore: Prof. Giuseppe Sergi

TESI DI LAUREA

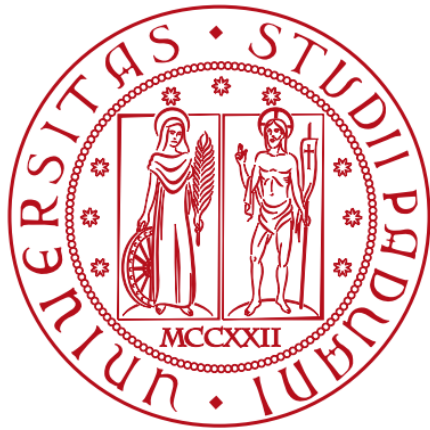
Associazione tra circonferenza del polpaccio e mortalità
negli anziani con infezione da SARS-CoV-2.

Relatore: Prof. Giuseppe Sergi

Correlatore: Dott.ssa Chiara Ceolin

Laureando: Vittorio Acunto

Anno accademico 2022/2023



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina dei Sistemi

Direttore: Prof. Roberto Vettor

UOC Geriatria

Direttore: Prof. Giuseppe Sergi

TESI DI LAUREA

Associazione tra circonferenza del polpaccio e mortalità
negli anziani con infezione da SARS-CoV-2.

Relatore: Prof. Giuseppe Sergi

Correlatore: Dott.ssa Chiara Ceolin

Laureando: Vittorio Acunto

Anno accademico 2022/2023

Sommario

RIASSUNTO	4
ABSTRACT	6
INTRODUZIONE	8
SARCOPENIA: SIGNIFICATO E INQUADRAMENTO GENERALE	8
EPIDEMIOLOGIA	9
SARCOPENIA COME SINDROME GERIATRICA	10
FATTORI DI RISCHIO	10
ALGORITMO DIAGNOSTICO EWGSOP2	12
OPZIONI TERAPEUTICHE NON FARMACOLOGICHE	18
OPZIONI TERAPEUTICHE FARMACOLOGICHE	20
SARS-CoV-2	22
L'INFEZIONE DA SARS-CoV-2 NELL'ANZIANO	22
LA SALUTE MUSCOLARE CONDIZIONA IL DECORSO DI COVID-19	25
IL LOCKDOWN CONDIZIONA LA SALUTE MUSCOLARE	26
COVID-19 CONDIZIONA LA SALUTE MUSCOLARE	26
SINDROME POST-COVID-19	28
CIRCONFERENZA DEL POLPACCIO	30
PERCHÉ RICORRERE ALLE MISURAZIONI ANTROPOMETRICHE?	30
COME SI MISURA LA CIRCONFERENZA DEL POLPACCIO?	30
RAPPORTO TRA CIRCONFERENZA DEL POLPACCIO E FUNZIONE MUSCOLARE	30
RAPPORTO TRA CIRCONFERENZA DEL POLPACCIO E QUANTITÀ MUSCOLARE	31
RAPPORTO TRA CIRCONFERENZA DEL POLPACCIO E SARCOPENIA	31
RAPPORTO TRA CIRCONFERENZA DEL POLPACCIO E STATO NUTRIZIONALE	32
RAPPORTO TRA CIRCONFERENZA DEL POLPACCIO E CONDIZIONI CLINICHE GENERALI	32
RAPPORTO TRA CIRCONFERENZA DEL POLPACCIO E MORTALITÀ	32
SCOPO DELLO STUDIO	33
MATERIALI E METODI	34
POPOLAZIONE IN STUDIO	34
RACCOLTA DEI DATI	34
DEFINIZIONE DI SARCOPENIA	36
ANALISI STATISTICHE	36
RISULTATI	38
DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	48
BIBLIOGRAFIA	52

RIASSUNTO

Presupposti dello studio: Sarcopenia e malnutrizione sono condizioni comuni nei pazienti anziani. Entrambe possono essere sia favorite che aggravate da COVID-19 e, a loro volta, possono influenzare il decorso dell'infezione. Durante la pandemia da SARS-CoV-2, i presidi strumentali per la valutazione della composizione corporea erano spesso non adoperabili e lo studio della composizione corporea e dello stato nutrizionale è sovente stato trascurato. Perciò, anche se meno accurate, le valutazioni antropometriche devono essere considerate. L'ipotesi dello studio è che la circonferenza del polpaccio, un indicatore antropometrico notoriamente associato sia a sarcopenia che a malnutrizione, sia strettamente correlata alla mortalità nella popolazione anziana affetta da SARS-CoV-2.

Scopo dello studio: Lo scopo dello studio è analizzare le potenzialità predittive della circonferenza del polpaccio in termini di mortalità a 3, 6 e 12 mesi dalla dimissione in individui anziani ospedalizzati con infezione da SARS-CoV-2 a bassa intensità (i.e. senza necessità di supporto con alti flussi di O₂). Obiettivo secondario è comparare l'accuratezza diagnostica della circonferenza del polpaccio con quella di BMI, MNA e albuminemia.

Materiali e metodi: Uno studio retrospettivo è stato condotto su 192 pazienti di età uguale o superiore ai 65 anni ricoverati presso l'UOC Geriatria tra settembre 2021 e aprile 2022 con infezione da SARS-CoV-2. Durante il ricovero, sono state raccolte le seguenti informazioni: dati anamnestici; misure antropometriche (circonferenza del polpaccio e indice di massa corporea); stato funzionale (ADL e IADL), nutrizionale (MNA) e cognitivo (MMSE). Le comorbilità sono state codificate attraverso il sistema "Cumulative Illness Rating Scale" (CIRS). La sarcopenia è stata ricercata applicando i criteri diagnostici EWGSOP2, adottando un dinamometro elettronico per la misurazione della forza muscolare e BIA per la valutazione della composizione corporea. La mortalità è stata valutata a tre (T3), sei (T6) e dodici (T12) mesi dalla dimissione.

Risultati: Sono stati valutati 192 pazienti anziani (100 uomini e 92 donne) di età media 82.8 ± 7.0 anni. Di questi, 155 avevano ricevuto almeno una dose vaccinale. All'ingresso in ospedale, la diagnosi di polmonite da SARS-CoV-2 era stata formulata nel 57% dei pazienti, il 40% veniva invece ricoverato per problematiche non strettamente correlate a COVID-19. Nel campione, la circonferenza del polpaccio misurava mediamente 32 centimetri, senza differenze di genere. Tra i due gruppi, non sono emerse differenze significative in merito al carico di morbilità e alla mortalità. A T3, T6 e T12 era deceduto rispettivamente il 10%, 11% e 26% della popolazione maschile; nella popolazione femminile, la mortalità cumulativa a T3, T6 e T12 era rispettivamente del 7,6%, 14% e 22%. Nel predire la mortalità, la circonferenza del polpaccio aveva validità comparabile a quella di MNA a T3 (AUC=0.811/p=0.01 vs AUC=0.731/p=0.02), a T6 (AUC=0.777/p=0.001 vs AUC=0.804/p=0.001) e a T12 (AUC=0,734/p=0.001 vs AUC=0.725/p=0.001) e superiore a quella di BMI ed albuminemia. L'indice di Youden ha mostrato che la massima efficacia nel predire la mortalità a 12 mesi si otteneva per valori di circonferenza del polpaccio inferiori a 30.75 cm (sensibilità 73%; specificità 29%). Sia a 3 che a 6 mesi dalla dimissione, un elevato valore di circonferenza del polpaccio si è dimostrato protettivo rispetto alla mortalità (OR 0.42/95% CI 0.18-9.97, p=0.04 and OR 0.76/95% IC 0.59-0.97, p=0.03 rispettivamente). Anche la minore durata dell'ospedalizzazione era un fattore protettivo (OR 0.93/95% IC 0.87-0.99, p=0.03 e OR 0.94/95% IC 0.90-0.99, p=0.03 rispettivamente). Dopo 12 mesi dal ricovero, una circonferenza del polpaccio di valore inferiore a 30.75 cm era l'unico fattore di rischio per mortalità (OR 3.57/95% IC 1.09-10.00, p=0.03).

Conclusioni: La circonferenza del polpaccio può essere considerata un predittore indipendente di mortalità nella popolazione anziana ospedalizzata con infezione da SARS-CoV-2. La circonferenza del polpaccio ha validità predittiva comparabile a MNA e superiore a BMI e albuminemia. In condizioni emergenziali, quando le metodiche strumentali possono essere difficilmente accessibili, la circonferenza del polpaccio può essere efficacemente adoperata per la stratificazione prognostica dei pazienti anziani grazie alla sua semplicità e immediatezza di applicazione.

ABSTRACT

Background: Sarcopenia and malnutrition are common conditions in older adults. They can be both promoted and exacerbated by COVID-19 and, in turn, they may influence the course of infection. During SARS-CoV-2 pandemic, instrumental tools for body composition assessment were often not employable and the study of body composition and nutritional status was frequently neglected. Therefore, although they are less accurate, anthropometric assessments should be considered. The hypothesis of the study is that calf circumference, an anthropometric indicator known to be associated with both sarcopenia and malnutrition, is closely related to mortality in the elderly population with SARS-CoV-2 infection.

Aims: The aim of the study is to assess the predictive potential of calf circumference in terms of mortality after 3, 6 and 12 months from discharge in the elderly population hospitalized with low intensity SARS-CoV-2 infection (i.e. not needing high-flow oxygen support). Secondary objective is to compare the diagnostic accuracy of calf circumference with BMI, MNA and serum albumin.

Methods: A retrospective study was conducted on 192 patients aged 65 years or older, admitted to UOC Geriatria between September 2021 and April 2022 with SARS-CoV-2 infection. During hospitalization, the following informations were collected: medical history, anthropometric measures (calf circumference and body mass index); functional (ADL and IADL), nutritional (MNA), and cognitive (MMSE) status. Comorbidities were coded through the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) system. Sarcopenia was sought applying EWGSOP2 diagnostic criteria, adopting an electronic dynamometer for muscle strength measurement and BIA for body composition evaluation. Mortality was assessed three, six and twelve months after discharge.

Results: A total of 192 elderly patients (100 men and 92 women) with mean age 82.8 ± 7.0 years were evaluated. Among these, 155 had received at least one vaccine dose. Upon hospital admission, the diagnosis of SARS-CoV-2 pneumonia had been made in 57% of patients, 40% were hospitalized due to issues not strictly related to COVID-19. In our sample, calf circumference measured 32 centimetres on average, with no gender differences. Between the two groups, there were no significant differences in morbidity burden and mortality. At T3, T6 and T12, 10%, 11% and 26% of the male population had died, respectively; in the female population, cumulative mortality at T3, T6 and T12 was 7.6%, 14% and 22%, respectively. In predicting mortality, calf circumference showed a comparable accuracy to MNA at T3 (AUC=0.811/p=0.01 vs AUC=0.731/p=0.02), T6 (AUC=0.777/p=0.001 vs AUC=0.804/p=0.001) and T12 (AUC=0.734/p=0.001 vs AUC=0.725/p=0.001) and better accuracy than BMI and albuminemia. Youden's index showed that the highest efficacy in predicting mortality at T12 was for calf circumference values lower than 30.75 cm (sensitivity 73%; specificity 29%). At both 3 and 6 months after discharge, a high calf circumference value was protective as regards mortality (OR 0.42/95% CI 0.18-9.97, p=0.04 and OR 0.76/95% CI 0.59-0.97, p=0.03 respectively). Shorter hospital stay was also a protective factor (OR 0.93/95% CI 0.87-0.99, p=0.03 and OR 0.94/95% CI 0.90-0.99, p=0.03 respectively). After 12 months from hospitalization, a calf circumference value lower than 30.75 cm was the only factor predicting mortality (OR 0.28/95% CI 0.10-0.92, p=0.03).

Conclusion: Calf circumference can be considered an independent predictor of short- and medium-term mortality in the elderly population hospitalized with SARS-CoV-2 infection. In the long term, sarcopenia is the major risk factor for mortality. Calf circumference has predictive validity comparable to MNA and superior to BMI and serum albumin. In emergency conditions, when instrumental tools may be unavailable, calf circumference can be effectively employed for prognostic stratification in older adults due to its easy and immediate application.

INTRODUZIONE

SARCOPENIA: SIGNIFICATO E INQUADRAMENTO GENERALE

Il termine sarcopenia [dal greco "sarx" ("σάρξ") e "penia" ("πενία"), rispettivamente "carne"/"muscolo" e "povertà"] è stata coniato da Irwin H. Rosenberg nel 1989 per identificare il declino strutturale e funzionale del muscolo scheletrico legato all'invecchiamento (1).

La sarcopenia è un fattore di rischio indipendente per numerosi outcome avversi, che includono – ma non si limitano a – (1) difficoltà nelle ADL basilari e strumentali e riduzione della qualità della vita (2–4), perdita di indipendenza e necessità di ricovero in strutture assistenziali (5–7); (2) cadute, traumi e fratture (8,9); (3) numero di accessi in pronto soccorso; numero, durata e costi delle ospedalizzazioni (10); (4) elevato carico di morbidità (11,12) e mortalità (13).

La definizione operativa di sarcopenia è stata introdotta per la prima volta dall'European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) nel 2010 (14). Sulla scia del consensus europeo, anche l'International Working Group on Sarcopenia (IWGS) nel 2011 (15), l'americana Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) e l'Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) nel 2014 hanno fornito le proprie linee guida (16,17). Le linee guida EWGSOP sono state aggiornate nel 2019. Le novità apportate, in sintesi, sono (14):

- Una nuova definizione operativa, che individua nella ridotta forza muscolare la caratteristica fondamentale della sarcopenia. La riduzione della forza muscolare è più marcata (18) e, dal punto di vista prognostico, più impattante rispetto al declino della massa muscolare (9,19–22);
- L'introduzione del concetto di sarcopenia "probabile", definita dal riscontro di una ridotta forza muscolare e di sarcopenia "severa", ovvero il riscontro della compromissione della performance fisica in un quadro di sarcopenia conclamata;
- Un nuovo algoritmo diagnostico, coerente con la nuova definizione e i nuovi criteri diagnostici forniti e chiari valori di cut-off per la misurazione delle variabili che caratterizzano la sarcopenia.

EPIDEMIOLOGIA (23)

La prevalenza della sarcopenia è certamente crescente in ragione della transizione demografica in atto. Tuttavia, il suo valore puntuale varia in base (1) al setting di rilevazione, (2) alla popolazione considerata, (3) agli strumenti di misurazione impiegati, (4) ai criteri diagnostici applicati.

Una metanalisi del 2019 ha selezionato 41 studi ottenendo un pool di 34.955 individui di età superiore ai 60 anni che provenivano da diversi setting assistenziali, dal domicilio ai reparti ospedalieri. La prevalenza rilevata nella coorte analizzata era del 14% per il sesso maschile e del 12% per il sesso femminile.

In particolare, la prevalenza di sarcopenia aumenta negli individui ospedalizzati o residenti in casa di cura, verosimilmente in relazione a un minor grado di attività fisica e/o a un inadeguato apporto di nutrienti. Ulteriori fattori di rischio sono: allettamento, isolamento sociale, depressione (24–28).

	MASCHI	FEMMINE	Totale
Domicilio	11% (95% IC: 8-13%)	9% (95% IC: 7-11%)	10%
Ospedale	23% (95% IC: 15-30%)	24% (95% IC: 14-35%)	23%
Casa di cura	51% (95% IC: 37-66%)	31% (95% IC: 22-42%)	38%

Tabella I: prevalenza di sarcopenia stratificata per sesso e per setting di rilevazione; Papadopoulou et al., J Nutr Health Aging 2020.

Nella popolazione residente a domicilio, la prevalenza di sarcopenia sembra minore quando è utilizzata la bioimpedenziometria (BIA) quale strumento diagnostico. L'apparente incoerenza tra BIA e DEXA è legata alla sottostima della massa grassa e alla sovrastima della massa magra della BIA (29–31).

	MASCHI	FEMMINE
DXA	11%	8%
BIA	9%	10%
Antropometria	9%	13%

Tabella II: prevalenza di sarcopenia nella popolazione residente a domicilio, stratificata per sesso e modalità di quantificazione della massa muscolare; Papadopoulou et al., J Nutr Health Aging 2020.

SARCOPENIA COME SINDROME GERIATRICA

Il graduale declino della massa, della forza e della performance muscolare rientra, entro certi limiti, tra le normali modificazioni causate dall'invecchiamento (18). Eppure, non tutti gli individui che invecchiano sviluppano un deficit muscolare qualificabile come sarcopenia: è necessario l'intervento di fattori di rischio aggiuntivi affinché il para-fisiologico deperimento muscolare possa acquisire carattere patologico, definendo la condizione sarcopenica (32).

Pertanto, la sarcopenia può essere intesa come una sindrome geriatrica (33–35). Infatti, coerentemente con la definizione di sindrome geriatrica, la sarcopenia è una condizione ad elevata prevalenza nella popolazione di età superiore ai 65 anni e in grado di impattare sostanzialmente sulla qualità di vita, sulla funzionalità e sulla prognosi dell'individuo affetto (36–39).

Ma soprattutto, la sarcopenia costituisce la manifestazione fenotipica unica della complessa interazione tra invecchiamento, suscettibilità individuale e influenze ambientali. Per questa ragione, si discosta dalla definizione di malattia (i.e. condizione morbosa determinata da ben definiti fattori eziopatogenetici) o di sindrome classica (i.e. spettro complesso di condizioni morbose riconducibili a ben definiti fattori eziopatogenetici) (40–43).

FATTORI DI RISCHIO

La sarcopenia è frutto dell'interazione tra invecchiamento e fattori di rischio costituzionali, relativi allo stile di vita e relativi al carico di morbilità del paziente.

- L'invecchiamento segna l'anatomia e la fisiologia del muscolo scheletrico. Con l'avanzare dell'età, i fenomeni catabolici prevalgono su quelli anabolici per effetto dell'inflammaging, una condizione infiammatoria sistemica cronica di basso grado associata all'immunosenescenza (44,45) e per effetto della riduzione dei livelli circolanti di ormoni ad effetto anabolico come l'ormone della crescita (GH), l'Insulin-like Growth Factor (IGF) e gli ormoni sessuali (46–48). È ridotto il numero di fibre muscolari, specialmente le fibre di tipo II (49).

Crescenti livelli di miostatina inibiscono l'attivazione delle cellule satelliti, responsabili della rigenerazione muscolare (50,51). L'interstizio muscolare è infiltrato da connettivo fibro-adiposo che alimenta lo stato infiammatorio (52). La forza muscolare è compromessa per effetto combinato della degenerazione delle giunzioni neuromuscolari e per modificazioni dell'ultrastruttura muscolare (53–56). La funzione mitocondriale è danneggiata (57), pertanto la capacità contrattile dei muscoli è limitata dalla ridotta sintesi mitocondriale di adenosina trifosfato (ATP).

- Tra i fattori di rischio costituzionali si segnalano (1) la predisposizione genetica (58) e (2) il ridotto peso alla nascita (42,59,60).
- I fattori di rischio relativi allo stile di vita comprendono (1) il ridotto introito proteico e/o calorico (61); (2) l'inattività fisica, l'immobilità, l'allettamento, il decondizionamento fisico, l'assenza di gravità (62–64); (3) il fumo di sigaretta, l'abuso di alcol (30,65–67); (4) l'alterazione dei ritmi circadiani (68,69).
- Tra i fattori di rischio relativi a condizioni patologiche si segnala (1) l'insufficienza d'organo, (2) le patologie flogistiche croniche, (3) le patologie neoplastiche, (4) le patologie neuropsichiatriche, (4) il diabete mellito e l'obesità, (5) l'osteoartrite e il dolore cronico. In ultimo, si tenga conto del possibile effetto catabolico dei farmaci (33).

ALGORITMO DIAGNOSTICO EWGSOP2 (14)

Il consensus EWGSOP2 ha proposto un algoritmo diagnostico di tipo “F.A.C.S.”: Find, Assess, Confirm, Severity. La semplicità di applicazione dell’algoritmo è finalizzata a incoraggiarne l’utilizzo sistematico in pratica clinica.

FIND: trova

Il sospetto di sarcopenia sorge dal riscontro di dati anamnestici suggestivi: riduzione della forza muscolare, riduzione della velocità di camminata, difficoltà ad alzarsi da una sedia o dal letto, calo ponderale, deperimento muscolare, cadute. Tali elementi possono essere spontaneamente riferiti dal paziente oppure attivamente ricercati dal clinico tramite il questionario di autovalutazione SARC-F.

Il questionario SARC-F esplora cinque domini: la forza (“S” di “Strenght”), la capacità di deambulare (“A” di “Assistance in walking”), la capacità di alzarsi da una sedia o dal letto (“R” di “Rise from a chair”), la capacità di salire le scale (“C” di “Climb stairs”), il numero di cadute nell’ultimo anno (“F” di “Falls”).

A ciascun dominio è assegnato un punteggio compreso tra 0 e 2:

- Il punteggio di 0 corrisponde a un paziente che riferisce assenza di difficoltà nello svolgere azioni afferenti ai domini sopracitati o assenza di cadute nell’ultimo anno;
- Il punteggio di 1 indica lievi difficoltà nello svolgere azioni afferenti ai domini sopracitati o un numero massimo di 3 cadute nell’ultimo anno;
- Il punteggio di 2 è assegnato al paziente che riferisce grosse difficoltà o impossibilità nello svolgere azioni afferenti ai domini sopracitati o un numero di cadute nell’ultimo anno superiore a 4.

Un punteggio globale ≥ 4 è suggestivo di sarcopenia (3).

In alternativa all’indagine anamnestica, EWGSOP2 propone l’applicazione del test Ishii che stima il rischio di sarcopenia a partire da tre variabili: l’età del paziente, la circonferenza del polpaccio e i valori registrati dal test “hand grip” (70).

ASSESS: valuta

La fase di valutazione è finalizzata a perfezionare la diagnosi di “sarcopenia probabile” sulla base di dati oggettivi. A partire da uno screening positivo, la diagnosi di “sarcopenia probabile” è posta dimostrando una riduzione della forza muscolare.

EWGSOP2 consiglia la valutazione della forza muscolare tramite il test “hand grip” (19,71–73). Il test “hand grip” misura la forza prensile della mano con un dinamometro. Trattasi di una metodica semplice e poco costosa, ben rappresentativa della forza corporea globale e perciò valido surrogato di misurazioni più complesse.

La diagnosi di “sarcopenia probabile” è posta al riscontro di una forza di presa (74)

- Inferiore a 27 kg (<27 kg) per i pazienti di sesso maschile;
- Inferiore a 16 kg (<16 kg) per i pazienti di sesso femminile.

In alternativa al test “hand grip”, EWGSOP2 propone (1) la misurazione della forza isometrica degli arti inferiori (75); (2) il test “chair-stand” che valuta la capacità del paziente di passare dalla posizione seduta alla posizione eretta (73,76,77).

CONFIRM: conferma la diagnosi di sarcopenia

La diagnosi di sarcopenia è confermata previa dimostrazione di una ridotta quantità o qualità del muscolo scheletrico.

La quantità muscolare può essere riportata come massa muscoloscheletrica totale (SMM), massa muscoloscheletrica appendicolare (ASMM) o area della sezione trasversa di specifici gruppi muscolari o distretti corporei. La massa muscolare può essere considerata come tale o indicizzata rispetto a dati antropometrici quali peso [kg], altezza al quadrato [m²] o BMI [kg/m²] (78).

Il concetto di qualità muscolare è da intendersi sia in senso strutturale che in senso funzionale. La modificazione macroscopica e microscopica dell’architettura muscolare impatta negativamente sul rapporto tra forza e massa muscolare (79).

Misurazione della qualità muscolare

Attualmente, per la misurazione della qualità muscolare non esistono metodiche validate e applicabili di routine nella pratica clinica. In ambito di ricerca, invece, la valutazione della qualità muscolare è stata ottenuta (1) calcolando il rapporto tra la forza muscolare generata e l'unità di massa muscolare (79); (2) analizzando l'angolo di fase rilevato tramite analisi bioimpedenziometriche (80); (3) stimando il grado di infiltrazione adiposa del muscolo tramite TC o RM (80–82).

Misurazione della quantità muscolare

- La tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM) sono i gold standard per la misurazione della quantità muscolare. Tuttavia, si tratta di metodiche dispendiose dal punto di vista economico e logistico, richiedono personale specializzato e non sono trasportabili. Inoltre, per queste metodiche non sono ancora disponibili precisi punti di cutoff per l'identificazione della ridotta quantità muscolare. Attualmente, il loro impiego è limitato alla ricerca scientifica (73).

- La Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) permette la quantificazione della massa muscolare totale (SMM) e appendicolare (ASMM). A differenza di TC e RM, la DXA è più diffusamente disponibile e per essa sono disponibili specifici punti di cut-off per l'identificazione della ridotta quantità muscolare. Tuttavia, persistono le limitazioni relative alla non-trasportabilità del dispositivo. Inoltre, le misurazioni variano significativamente in base allo stato di idratazione del paziente e in base alla marca del dispositivo utilizzato (83–85).

- L'analisi di impedenza bioelettrica (BIA) (71) permette la stima della massa muscolare totale (SMM) e appendicolare (ASMM). La stima della massa muscolare è ottenuta a partire dalla misurazione della impedenza opposta dal corpo del paziente al passaggio di una corrente elettrica alternata (sinusoidale, 50 kHz) e a bassa intensità (800 μ A) (54–57). L'equazione di Sergi – tenendo conto della resistenza indicizzata per l'altezza del soggetto, del peso e del sesso del soggetto, della reattanza – permette e una stima accurata della massa muscolare appendicolare (ASMM) in individui anziani di etnia caucasica (86,87). Come per la DXA, sussistono limitazioni determinate dalla variabilità delle misurazioni in base allo stato di idratazione del paziente e in base alla marca del dispositivo utilizzato. Inoltre, l'equazione di Sergi ha accuratezza documentata solo relativamente a individui anziani di etnia caucasica. Al netto delle sue limitazioni, la BIA è una metodica valida, economica, trasportabile e facile da applicare (88,89).

- L'antropometria, in particolare la misurazione della circonferenza del polpaccio, è informativa dello stato nutrizionale del paziente anziano. Pur trattandosi di uno stimatore subottimale della massa muscolare (90), la circonferenza del polpaccio è un buon predittore di performance e di sopravvivenza nel paziente anziano (91). L'acquisizione di dati antropometrici è immediata e non invasiva, e gli strumenti richiesti sono economici e trasportabili. Questo rende le misurazioni antropometriche strumenti validi in contesti nei quali non sono disponibili modalità diagnostiche alternative.

Indipendentemente dalla metodica impiegata per quantificare la massa muscolare, la diagnosi di sarcopenia può essere confermata al riscontro di almeno una tra le seguenti condizioni:

- Massa muscoloscheletrica appendicolare inferiore a 20 chilogrammi (ASMM <20 kg) nel sesso maschile o inferiore a 15 chilogrammi (ASMM <15 kg) nel sesso femminile (16);
- Massa muscoloscheletrica appendicolare indicizzata per altezza al quadrato inferiore a 7 chilogrammi su metro quadro (ASMM/height² <7 kg/m²) nel sesso maschile o inferiore a 6 chilogrammi su metro quadro (ASMM/height² <6 kg/m²) nel sesso femminile (92).

SEVERITY: sarcopenia severa

La diagnosi di “sarcopenia severa” è ottenuta dimostrando che il deficit di forza e di qualità/quantità muscolare ha prodotto un declino della performance fisica.

Il concetto di performance fisica è multidimensionale: richiede l’integrità della funzione muscolare e nervosa, tiene conto di funzioni neuromuscolari complesse quali equilibrio e coordinazione (16).

Per le proprie capacità predittive e per semplicità d’impiego, EWGSOP2 consiglia la valutazione della performance fisica tramite la misurazione della velocità di marcia. La diagnosi di “sarcopenia severa” è posta al riscontro di una velocità di marcia inferiore o uguale a 0,8 metri al secondo (≤ 0.8 m/s) (14,93–96).

In alternativa alla misurazione della velocità di marcia, EWGSOP2 propone (1) il test “Short Physical Performance Battery” (SPPB), che prevede la misurazione della velocità di marcia, l’esecuzione del test “chair stand” e un test di equilibrio (73,97); (2) il test “Timed-Up and Go” (TUG), che misura il tempo impiegato dal paziente per alzarsi da una sedia, camminare fino a un punto distante 3 metri, girarsi, tornare verso la sedia e sedersi nuovamente (98); (3) il test “400-m walk”, che misura il tempo impiegato dal paziente per percorrere 400 metri il più velocemente possibile.

SARCOPENIA PROBABILE	FIND	SARC-F	Punteggio > 4
	ASSESS	Hand grip test	M: Hand grip strength <27kg F: Hand grip strength <16kg
SARCOPENIA	CONFIRM	DXA o BIA	M: ASMM <20kg; ASMM/height ² <7 kg/m ² .
			F: ASMM <15kg; ASMM/height ² <6 kg/m ² .
SARCOPENIA SEVERA	SEVERITY	Gait speed test	Gait speed (≤ 0.8 m/s)

Tabella III: tabella riassuntiva dell’algoritmo diagnostico EWGSOP2; Cruz-Jentoft AJ et al, Age Ageing. 2019.

OPZIONI TERAPEUTICHE NON FARMACOLOGICHE

ESERCIZIO FISICO

L'esercizio con sovraccarichi progressivi è, tra tutte, la strategia d'allenamento maggiormente efficace nel migliorare la forza muscolare (99). L'esercizio aerobico è in grado di migliorare la massa e la forza muscolare, la capacità aerobica e la funzione cardiovascolare (100,101). La combinazione delle diverse tipologie di esercizio permette di godere dei benefici di ciascuna (102).

In individui impossibilitati a svolgere attivamente l'esercizio fisico, la terapia Whole-Body Vibration permette il miglioramento della forza muscolare, della performance muscolare e della qualità della vita (103).

DIETA

La dieta gioca un ruolo sostanziale nella determinazione della sarcopenia (104).

Le modificazioni quantitative della massa muscolare sono frutto del bilancio di processi sintetici-anabolici e degradativi-catabolici. L'assunzione di proteine fornisce aminoacidi essenziali, stimola la sintesi proteica e, complessivamente, garantisce l'omeostasi del tessuto muscolare (105–107). Per preservare la massa muscolare durante l'invecchiamento, è raccomandata l'assunzione di 1.0-1.2 grammi di proteine per chilogrammo di massa corporea al giorno (1.0-1.2 g/kg/die). L'apporto raccomandato è maggiore (da 1.2-1.5 g/kg/die fino a 2 g/kg/die) ove dovessero sussistere quadri morbosi (108–110).

SUPPLEMENTAZIONE

La supplementazione di formule proteiche trova utilità quando, tramite la sola alimentazione, non fosse possibile coprire il fabbisogno proteico individuale (111–113). La supplementazione di leucina, un aminoacido essenziale, e di β-idrossi-β-metilbutirrato, un suo metabolita, contrasta la resistenza anabolica dell'anziano (114) e produce uno stimolo anabolico efficace anche a fronte della consumazione di fonti subottimali di proteine (115–117). In individui di età superiore ai 65 anni, l'integrazione di vitamina D si è dimostrata in grado di migliorare la forza muscolare, indipendentemente dal dosaggio e dalla durata del trattamento (118). Negli anziani, l'integrazione di acidi grassi polinsaturi omega-3 potenzia la sintesi proteica muscolare e la forza muscolare (119). L'assunzione di agenti antiossidanti come curcumina, bromelina e resveratrolo ha dimostrato effetti benefici sulla forza muscolare e sulla performance fisica (120–123).

OPZIONI TERAPEUTICHE FARMACOLOGICHE

Attualmente, non esistono farmaci approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento della sarcopenia. Sarebbe utile disporre di un valido trattamento farmacologico nei casi per i quali il trattamento NON farmacologico risulti non applicabile o non efficace (124). Il farmaco “ideale” per il trattamento della sarcopenia non necessariamente impatta sulla massa muscolare, ma agisce migliorando la forza muscolare e la performance fisica, cioè gli elementi sui quali si fondano le definizioni di sarcopenia e di sarcopenia severa, rispettivamente (125).

FARMACI ANABOLIZZANTI

L'ormone della crescita (GH) potenzia la sintesi proteica e aumenta la massa muscolare ma non migliora la forza muscolare o la performance fisica (126).

Gli anabolizzanti steroidei (e.g. testosterone, nandrolone decanoato, ossimetolone) favoriscono un incremento della massa corporea. Negli uomini, l'incremento della massa corporea è ascrivibile a un aumento della massa magra; nelle donne, l'incremento della massa corporea è ascrivibile a un aumento quasi esclusivo della massa grassa (127). In entrambi i sessi, il testosterone produce un aumento della forza muscolare (128).

FARMACI STIMOLANTI L'APPETITO

La grelina e il megestrolo acetato possono essere utilizzati come stimolanti dell'appetito, favorendo l'incremento ponderale e di massa muscolare (129).

ALTRE MOLECOLE: inibitori della miostatina (51,130,131), inibitori dell'Angiotensin Converting Enzyme (ACE) (132), inibitori del recettore β -adrenergico (133), attivatori della troponina (134), attivatori del recettore tipo II dell'attivina (135).

SARS-CoV-2

Nel dicembre 2019, il Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) è stato identificato per la prima volta a Wuhan, nella provincia di Hubei, in Cina. La trasmissione interumana attraverso droplets ha causato la rapida diffusione del patogeno. Nel marzo 2020, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato lo stato di pandemia. COVID-19 è la malattia causata da SARS-CoV-2 (136–138). Nella maggior parte dei casi, l'infezione decorre asintomatica o paucisintomatica. Le manifestazioni cliniche più comuni sono febbre, affaticamento, tosse secca, anosmia, disgeusia, anoressia, nausea, vomito, diarrea (139–142). Le forme più gravi di COVID-19 possono presentarsi con polmonite, ARDS, acidosi metabolica, shock settico, coagulopatie, insufficienza multiorgano e morte (143–145). Nel sesso maschile, il rischio di Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) e di exitus è maggiore di quello rilevato nel sesso femminile. Entrambe le manifestazioni sono riconducibili alla sovra-produzione di citochine pro-infiammatorie (146–148).

L'INFEZIONE DA SARS-CoV-2 NELL'ANZIANO

Nell'anziano, l'infezione spesso si manifesta con una clinica atipica: esacerbazione di morbosità preesistenti in presenza di scarsa se non assente risposta febbrile, alterazioni cognitive e/o funzionali (149,150). I soggetti anziani sono più suscettibili a un aumento della durata media dell'ospedalizzazione, (2) a un rapido peggioramento clinico con rischio di trasferimento in terapia intensiva e ricorso alla ventilazione meccanica, (3) infine il quadro di complessiva fragilità li pone a rischio di exitus (151–154). Tale suscettibilità può essere in parte spiegata dalla biologia dell'invecchiamento (155).

IMMUNOSENESCENZA

Le manifestazioni cliniche di COVID-19 sono dettate dall'interazione tra il virus e la risposta immunitaria prodotta dall'host. L'invecchiamento rimodella il sistema immunitario, danneggiando sia l'immunità innata, sia l'immunità acquisita nelle sue componenti umorale e cellulo-mediata. Per questa ragione, gli individui anziani dimostrano maggiore suscettibilità allo sviluppo di patologie infettive.

Allo stesso tempo, risposte immunitarie inappropriatamente amplificate determinano forme più severe e potenzialmente mortali di COVID-19 (156–159). L'inflammaging, un processo che rientra nello spettro delle alterazioni causate dall'immunosenescenza, consiste di uno stato infiammatorio sistemico cronico di basso grado in assenza di processi infettivi. L'inflammaging esacerba la risposta infiammatoria prodotta dall'organismo al momento dell'infezione da SARS-CoV-2 e favorisce la comparsa di quadri clinici severi negli anziani (152–154,160).

MALNUTRIZIONE

Le alterazioni dello stato nutrizionale sono particolarmente comuni negli anziani. Lo stato nutrizionale è un fondamentale determinante della competenza immunitaria: la malnutrizione conferisce un'aumentata suscettibilità alle infezioni (161–167) e incrementa il rischio di sviluppare outcome avversi da COVID-19 (165). La stessa infezione da SARS-CoV-2 può danneggiare lo stato nutrizionale (168).

ALTERAZIONI ULTRASTRUTTURALI

L'invecchiamento produce modificazioni ultrastrutturali a vari livelli. La clearance mucociliare delle vie aeree diviene inefficiente, perciò aumenta il rischio di infezioni respiratorie, tra cui COVID-19 (169).

Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) è un enzima ubiquitario che converte l'angiotensina 2 in angiotensina. In questo modo, ACE2 limita gli effetti dannosi dell'angiotensina 2: infiammazione, vasocostrizione, trombosi (170). L'invecchiamento, soprattutto se accompagnato da patologie croniche e dalla contestuale infiammazione sistemica cronica di basso grado, provoca una riduzione della densità di espressione di ACE2 (155).

Inoltre, la proteina Spike di SARS-CoV-2 interagisce con ACE2 affinché il virus sia internalizzato nelle cellule target. Dopo essere stato internalizzato insieme al virus, ACE2 viene degradato e la sua densità di espressione diminuisce. Per effetto combinato dell'invecchiamento e dell'infezione da SARS-CoV-2, si osserva un drastico calo della densità di espressione di ACE2, con conseguente esacerbazione degli effetti pro-infiammatori e pro-trombotici dell'angiotensina 2 (171).

COMORBILITÀ

La preesistenza di condizioni patologiche correla positivamente con la severità di COVID-19, con la durata dell'ospedalizzazione e con il rischio di exitus (172–177).

LA SALUTE MUSCOLARE CONDIZIONA IL DECORSO DI COVID-19

Le evidenze che la salute muscolare possa condizionare il decorso di COVID-19 sono molteplici e concordi. Durante il primo anno di pandemia, diversi studi hanno impiegato il questionario SARC-F per definire il rischio di sviluppare sarcopenia negli individui reclutati (178–180). Gli individui con un punteggio maggiore o uguale 4 costituivano il gruppo ad alto rischio di sviluppare sarcopenia.

Rispetto al gruppo a basso rischio, il gruppo ad elevato rischio era caratterizzato da (1) una maggiore età media; (2) un minore peso corporeo medio; (3) un minore indice di funzionalità Barthel; (4) una maggiore frequenza di sintomi quali affaticamento, dispnea, anoressia. Soprattutto, l'elevato rischio di sviluppare sarcopenia si è rivelato essere un fattore di rischio indipendente per forme più severe e più letali di COVID-19.

La compromissione della forza muscolare è un fattore di rischio indipendente per l'ospedalizzazione da COVID-19 (181). La forza muscolare, tuttavia, non sembra influire sul rischio di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2 (182).

La sarcopenia, soprattutto se associata a obesità, correla positivamente con la durata dell'ospedalizzazione, con il rischio di dover ricorrere a ventilazione meccanica e con la mortalità (183–186).

Si considerino, infine, le implicazioni fisiopatologiche della sarcopenia.

La sarcopenia altera la meccanica respiratoria, aggravando la disfunzione polmonare causata dalla polmonite virale (187). Compromettendo la funzione deglutitoria, la sarcopenia ostacola l'alimentazione per via orale e costituisce un fattore di rischio per polmoniti da aspirazione nella popolazione anziana.

La sarcopenia, inoltre, danneggia i processi metabolici e immunologici necessari a contrastare episodi infettivi (187–190). Difatti, la presenza di questa patologia riduce la disponibilità di aminoacidi per la sintesi di proteine di fase acuta e anticorpi. Inoltre, nell'anziano, sarcopenia e immunosenescenza tendono a coesistere e ad alimentarsi a vicenda tramite un cross-talk mediato da citochine.

IL LOCKDOWN CONDIZIONA LA SALUTE MUSCOLARE

Le autorità sanitarie hanno imposto misure restrittive per contrastare la diffusione di SARS-CoV-2. Durante il lockdown, l'inattività fisica, l'isolamento sociale e il conseguente distress psicologico potrebbero aver (1) accelerato il declino della massa e della forza muscolare (191–197) e (2) promosso l'accumulo di tessuto adiposo (198–201), favorendo la comparsa di obesità sarcopenica (202).

COVID-19 CONDIZIONA LA SALUTE MUSCOLARE

La sarcopenia è un processo evolutivo la cui graduale progressione può essere accelerata da “crisi cataboliche” (203). Il deperimento della massa muscolare può essere contrastato tramite l'esercizio fisico e un adeguato apporto di proteine (89,90). Cionondimeno, al termine di ciascuna crisi, la massa muscolare perduta potrebbe non essere completamente recuperata (204). Nei pazienti anziani, l'infezione da SARS-CoV-2 si è dimostrata in grado di causare la perdita di tessuto muscolare e sarcopenia. La sarcopenia, a sua volta, impatta negativamente sulla prognosi di COVID-19: le due manifestazioni patologiche si alimentano a vicenda (202,205,206). Il tessuto muscolare è danneggiato tramite molteplici meccanismi, spesso in grado di alimentarsi reciprocamente.

Danno muscolare diretto

Sebbene rari, sono riportati casi di rabdomiolisi indotta da SARS-CoV-2 (207). Difatti, ACE2, il target della proteina Spike di SARS-CoV-2, è normalmente espresso dalle cellule muscolari scheletriche (208). È perciò plausibile che SARS-CoV-2 danneggi direttamente i muscoli.

Effetto dell'infiammazione

L'infezione da SARS-CoV-2 produce una risposta infiammatoria di variabile intensità: maggiore è l'intensità, più severe sono le manifestazioni cliniche osservate (209,210). L'infiammazione, inoltre, è in grado di modificare la composizione corporea: (1) promuove l'apposizione di tessuto adiposo, che a sua volta alimenta l'infiammazione (211,212); (2) causa resistenza anabolica e attiva il catabolismo muscolare, danneggiando il tessuto muscolare scheletrico (213).

Effetto della malnutrizione

COVID-19 è in grado di provocare malnutrizione, esacerbando una problematica già assai comune nella popolazione anziana. Difatti, durante la fase acuta dell'infezione, è comune la perdita di peso ed è possibile la comparsa di sarcopenia (214–216). Vari sono i meccanismi patogenetici coinvolti.

- (1) Lo stato infiammatorio che accompagna l'infezione incrementa il fabbisogno calorico e, al contempo, ha effetto anoressante (165,217).
- (2) Anoressia, nausea, vomito e diarrea sono comuni manifestazioni di COVID-19. Tali condizioni danneggiano lo stato nutrizionale limitando l'introito alimentare e/o l'assorbimento di nutrienti (218,219).
- (3) Così come altre infezioni delle vie aeree, anche COVID-19 è in grado di causare disturbi olfattivi e gustativi che hanno effetto anoressante. È da segnalare come, in alcuni casi, essi persistano oltre la fase infettiva acuta (220,221).
- (4) La condizione di ipossiemia causata dalla polmonite obbliga l'organismo all'attivazione di vie metaboliche a carattere non ossidativo, meno efficienti in termini di produzione bioenergetica (222). La ridotta disponibilità energetica favorisce i processi catabolici rispetto a quelli anabolici. L'ipossiemia, peraltro, ha effetto anoressante (223).

Effetto dell'immobilizzazione

Le forme severe di COVID-19 sono particolarmente comuni in età avanzata e possono richiedere l'allettamento, l'ospedalizzazione, il ricovero in terapia intensiva (224). In questo modo, è provocata una riduzione della quantità di attività fisica praticata fino alla totale immobilizzazione, con drammatiche conseguenze sulla salute muscolare. Anche brevi periodi di immobilità possono causare un grave deperimento della massa muscolare, persino in giovani adulti (225,226); maggiore è la durata dell'ospedalizzazione, maggiore è il danno muscolare e la compromissione della performance fisica (227). Negli anziani, l'immobilizzazione può essere favorita dall'utilizzo di antipsicotici o dalla comparsa di delirium nella sua forma ipocinetica. A sua volta, l'immobilizzazione prolungata può favorire la comparsa di lesioni da pressione, dannose per lo stato nutrizionale del paziente (228).

Effetto dei farmaci

Il trattamento antinfiammatorio steroideo ha effetto catabolico sul muscolo scheletrico. L'effetto diabetogeno degli steroidi causa resistenza anabolica e favorisce l'accumulo di tessuto adiposo, perciò la comparsa di obesità sarcopenica (229). L'utilizzo di antibiotici potrebbe rendersi necessario per il trattamento di sovra-infezioni batteriche. Gli antibiotici possono causare anoressia o diarrea, aggravando lo stato nutrizionale del paziente (228).

SINDROME POST-COVID-19

È comune riscontrare la persistenza di manifestazioni patologiche nella fase post-acuta di COVID-19. I disturbi riportati possono danneggiare la performance fisica del paziente, causando inattività fisica e favorendo – tramite questa – la comparsa di sarcopenia (230). Le sequele più comunemente riferite sono affaticamento, dispnea, artralgie o dolore in altre parti del corpo (231).

La limitazione della capacità di praticare esercizio fisico è una complicanza in grado di causare disabilità a lungo termine (232). Tale condizione si è dimostrata essere più comune in individui con ridotta massa e forza muscolare: se l'obesità ha un impatto prognostico negativo nella fase acuta di COVID-19, la sarcopenia potrebbe avere un ruolo prognostico negativo nella fase post-acuta dell'infezione.

Altri disturbi post-COVID-19 che possono favorire l'immobilizzazione e la comparsa di sarcopenia sono (1) l'ipotensione ortostatica (233); (2) la sindrome post-terapia intensiva (PICS) con affaticamento, debolezza muscolare, difficoltà deglutitorie, disturbi cognitivi, psichiatrici e del sonno (234); (3) il disturbo emozionale post-COVID-19 (235).

CIRCONFERENZA DEL POLPACCIO

PERCHÉ RICORRERE ALLE MISURAZIONI ANTROPOMETRICHE?

Considerando la limitata disponibilità delle risorse strumentali, è fondamentale poter fare affidamento su metodiche alternative per lo studio della composizione corporea (236). L'antropometria permette la valutazione delle dimensioni, delle proporzioni e della composizione del corpo in modo rapido, economico, non invasivo, attraverso strumenti facili da reperire e da trasportare (90). In particolare, la circonferenza del polpaccio fornisce informazioni di notevole rilievo, in grado di influenzare il processo clinico-decisionale (237–240).

COME SI MISURA LA CIRCONFERENZA DEL POLPACCIO?

La circonferenza del polpaccio è misurata tramite un metro a nastro, flessibile ma non elastico. Al paziente è chiesto di rimuovere gli indumenti che coprono l'area interessata e di assumere la posizione seduta o supina. È importante che si formi un angolo retto tra la coscia e la gamba e tra la gamba e il piede. La misurazione è preferibilmente effettuata sulla pelle scoperta, nel punto di massima circonferenza del polpaccio, non comprimendo i tessuti sottocutanei. Il valore rilevato deve essere approssimato al millimetro più vicino (90).

RAPPORTO TRA CIRCONFERENZA DEL POLPACCIO E FUNZIONE MUSCOLARE

Le evidenze di un legame tra la circonferenza del polpaccio e la funzionalità muscolare sono numerose e concordanti. È stata dimostrata una correlazione diretta tra la circonferenza del polpaccio e la forza muscolare, misurata tramite il test "hand grip" (91,241,242). Una ridotta circonferenza del polpaccio segnala il deperimento dei muscoli delle estremità inferiori. Questa condizione danneggia l'equilibrio (241) e incrementa il rischio di cadute (243); compromette la performance fisica (91,241,242,244–246), causando disabilità motoria (247,248) e dipendenza funzionale (237,238,245,247,249).

RAPPORTO TRA CIRCONFERENZA DEL POLPACCIO E QUANTITÀ MUSCOLARE

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) considera la circonferenza del polpaccio come il più sensibile indicatore antropometrico di massa muscolare (250). Difatti, gli arti inferiori contengono più della metà della massa muscolare corporea. Inoltre, rispetto alla coscia, la gamba accoglie minori quantità di tessuto adiposo, dunque la sua circonferenza è quasi esclusivamente influenzata dalle oscillazioni della quantità di massa muscolare (245). Perciò, è biologicamente plausibile che la circonferenza del polpaccio sia la misurazione antropometrica maggiormente rappresentativa della massa muscolare corporea (27,251).

A conferma di questa ipotesi, è stata dimostrata la correlazione sussistente tra la circonferenza del polpaccio e la quantità di massa muscolare appendicolare o totale, assoluta o indicizzata, misurata tramite indagini strumentali o in sede autoptica (90,91,244,245,251–255).

RAPPORTO TRA CIRCONFERENZA DEL POLPACCIO E SARCOPENIA

La circonferenza del polpaccio assume valori medi significativamente inferiori in individui sarcopenici (251). Difatti, qualora non fossero disponibili metodiche alternative per l'individuazione di una ridotta massa muscolare ai fini della diagnosi di sarcopenia, le linee guida EWGSOP2 prevedono che si ricorra proprio alla misurazione della circonferenza del polpaccio (14). Inoltre, sono osservate correlazioni significative tra la ridotta circonferenza del polpaccio e i tre elementi che definiscono la sarcopenia: la ridotta forza muscolare, una diminuita quantità e/o qualità muscolare e il deficit della performance fisica (256).

La circonferenza del polpaccio si è rivelata essere un indicatore affidabile anche per lo screening della sarcopenia nella popolazione anziana: in anziani residenti in strutture di lungodegenza, la circonferenza del polpaccio ha dimostrato una migliore accuratezza diagnostica rispetto a test alternativi quali SARC-F, SARC-CalF e 5-item Mini Sarcopenia Risk Assessment (5-MSRA) (257).

RAPPORTO TRA CIRCONFERENZA DEL POLPACCIO E STATO NUTRIZIONALE

Nella popolazione anziana, la circonferenza del polpaccio correla con la concentrazione ematica delle proteine nutrizionali, dell'albumina in particolare, e predice il rischio nutrizionale, assumendo valori significativamente inferiori in individui con uno stato nutrizionale compromesso (258–260).

RAPPORTO TRA CIRCONFERENZA DEL POLPACCIO E CONDIZIONI CLINICHE

GENERALI

Nella popolazione anziana, una ridotta circonferenza del polpaccio correla positivamente con (1) la fragilità (91,261); (2) il numero di patologie croniche, il numero di accessi in pronto soccorso e la durata delle ospedalizzazioni (237); (3) il rischio di ri-ospedalizzazione entro 30 giorni dalla dimissione (253).

RAPPORTO TRA CIRCONFERENZA DEL POLPACCIO E MORTALITÀ

Indipendentemente da fattori confondenti, la ridotta circonferenza del polpaccio è un valido predittore di mortalità nella popolazione anziana. L'efficacia predittiva è stata provata nella popolazione residente a domicilio, in casa di cura od ospedalizzata; sia a medio che a lungo termine. Nel definire il rischio di exitus, la circonferenza del polpaccio si dimostra superiore ad altri indicatori antropometrici e strumentali di una ridotta massa muscolare (236,237,262–266).

SCOPO DELLO STUDIO

La pandemia da SARS-CoV-2 ha posto sfide senza precedenti per i sistemi sanitari di tutto il mondo. Nei pazienti ricoverati, lo studio della composizione corporea e dello stato nutrizionale è spesso stato trascurato a causa dello stato emergenziale, del sovraccarico delle strutture assistenziali e della carenza di personale specializzato. Eppure, sarcopenia e malnutrizione sono condizioni assai comuni nei pazienti anziani, favorite o aggravate da COVID-19 e con un sostanziale impatto prognostico sul decorso dell'infezione da SARS-CoV-2 (165,179,267). Peraltro, entrambe sono reversibili se adeguatamente trattate (268,269). In conclusione, appare basilare investire energie per diagnosticare e trattare sarcopenia e malnutrizione: intervenire garantisce risultati concreti e permette di risolvere condizioni che influenzano negativamente il decorso di COVID-19.

Durante l'emergenza sanitaria, i presidi strumentali per la valutazione della composizione corporea (e.g. BIA, DXA) erano spesso non disponibili o non adoperabili in modo sistematico (270). Perciò, anche se meno accurate, le valutazioni antropometriche devono essere considerate (165). Nella popolazione anziana, la circonferenza del polpaccio predice il rischio nutrizionale (258,260); correla positivamente con la quantità di massa muscolare (90,91,244,245,251–255) e con la mortalità (236,237,262–266).

Ipotesi dello studio è che la circonferenza del polpaccio sia strettamente correlata alla mortalità nella popolazione anziana affetta da SARS-CoV-2. Se le sue capacità predittive fossero confermate anche in questo contesto clinico, la circonferenza del polpaccio permetterebbe di acquisire informazioni utili a ottimizzare l'outcome dei pazienti in modo semplice e immediato, attraverso uno strumento economico, facile da reperire e da trasportare (90), scavalcando parte degli ostacoli imposti dall'emergenza COVID-19.

Pertanto, lo scopo dello studio è analizzare le potenzialità predittive della circonferenza del polpaccio in termini di mortalità a 3, 6 e 12 mesi dalla dimissione in individui anziani ospedalizzati con infezione da SARS-CoV-2.

Obiettivo secondario è comparare l'accuratezza diagnostica della circonferenza del polpaccio con quella di BMI, MNA e albuminemia.

MATERIALI E METODI

POPOLAZIONE IN STUDIO

Questo studio retrospettivo è stato condotto su pazienti caucasici con infezione da SARS-CoV-2 ricoverati presso l'UOC Geriatria dell'Azienda Ospedaliera dell'Università di Padova da settembre 2021 ad aprile 2022. I criteri di inclusione erano: età uguale o superiore ai 65 anni; infezione da SARS-CoV-2 in forma lieve (i.e. senza necessità di supporto con alti flussi di O₂); possibilità di essere sottoposti allo studio della composizione corporea. Il protocollo di studio è stato applicato in accordo con le linee guida di buona pratica clinica e con gli standard etici della Dichiarazione di Helsinki secondo la revisione del 2000 ed è stato approvato dal comitato etico locale (Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica della Provincia di Padova, numero di protocollo 39423/AO/22). I soggetti che hanno partecipato a questo studio sono stati esaurientemente informati dei rischi e dei benefici legati alla partecipazione e hanno fornito il proprio consenso informato orale e scritto per la pubblicazione dei dati.

RACCOLTA DEI DATI

CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI

Durante un colloquio, medici qualificati hanno raccolto informazioni fisiologiche, cliniche e farmacologiche. Questi dati includevano l'abitudine al fumo e all'assunzione di alcol, le condizioni sociali e ambientali del paziente, sintomi e diagnosi all'ammissione; le comorbilità sono state valutate attraverso il sistema "Cumulative Illness Rating Scale" (CIRS) (271). Inoltre, l'autonomia funzionale dei pazienti è stata indagata con i questionari "Activities of Daily Living" (ADL) (272) e "Instrumental Activities of Daily Living (IADL) (273); lo stato nutrizionale con "Mini Nutritional Assessment" (MNA) (274) e la performance cognitiva con "Mini Mental State Examination" (MMSE) (275). La mortalità è stata valutata a tre (T3), sei (T6) e dodici (T12) mesi dalla dimissione.

ANTROPOMETRIA

Le misurazioni del peso corporeo e dell'altezza sono state acquisite mentre i pazienti indossavano indumenti leggeri e senza le scarpe.

L'indice di massa corporea (BMI) è stato calcolato come rapporto tra il peso e l'altezza al quadrato (kg/m^2). La circonferenza del polpaccio è stata misurata nel punto di massima convessità del polpaccio dominante (276), la circonferenza a metà braccio è stata misurata nel punto medio tra l'apice della spalla e l'apice del processo olecranicco del braccio dominante (277).

MISURAZIONE DELLA FORZA MUSCOLARE

La forza dell'arto superiore è stata valutata con i dinamometri elettronici a mano *DynEx (Ohio, USA)* da personale medico qualificato.

VALUTAZIONE DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA

L'analisi di impedenza bioelettrica tetra-polare whole-body (BIA) è stata effettuata utilizzando il dispositivo *BIA 101 Anniversary (AKERN/RJL Systems, Firenze, Italia)* con una corrente alternata sinusoidale di 400 μA ad una singola frequenza operativa di 50 kHz. Il dispositivo è stato calibrato ogni mattina utilizzando il circuito di controllo standard fornito dalla casa produttrice con impedenza nota (resistenza = 380 Ω ; reattanza = 47 Ω). Il dispositivo aveva una precisione dell'1% per la resistenza (R_z) e del 5% per la reattanza (X_c). La BIA è stata eseguita con i pazienti in posizione supina e con gli arti lievemente distanziati dal corpo, dopo il digiuno notturno e lo svuotamento della vescica. Per evitare errori dipendenti dall'osservatore, tutte le misurazioni BIA sono state condotte dallo stesso operatore specializzato. Gli elettrodi attivi (*BIATRODES®*, Akern Srl, Florence, Italy) sono stati posizionati sulle linee convenzionali metacarpali e metatarsali destre; gli elettrodi rilevatori sono stati posizionati nella posizione standard, sul polso e sulla caviglia di destra (278). Tutte le misurazioni di resistenza sono state normalizzate per statura (altezza in centimetri quadrati/ R_z) per ottenere l'Indice Resistivo (RI). La ripetibilità e l'accuratezza delle misurazioni di resistenza e reattanza hanno permesso di registrare le variazioni minime a una risoluzione di 0.1 Ω . Le stime della massa magra (FFM) e della massa muscoloscheletrica appendicolare (ASMM) sono state calcolate applicando le equazioni sviluppate da Kyle et al. (279,280), i.e. $\text{ASMM} = -4.211 + (0.267 \cdot \text{RI}) + (0.095 \cdot \text{peso}) + (-0.012 \cdot \text{età}) + (0.058 \cdot \text{reattanza}) + (1.909 \cdot \text{ sesso})$ e $\text{FFM} = -4.104 + (0.518 \cdot \text{RI}) + (0.231 \cdot \text{peso}) + (0.130 \cdot \text{reattanza}) + (4.229 \cdot \text{ sesso})$, dove sesso maschile = 1 e sesso

femminile = 0. La massa grassa (FM) è stata calcolata come Peso Totale – (FFM+ASMM). L'indice di massa muscoloscheletrica appendicolare (ASMM-Index) e l'indice di massa grassa (FMI) sono stati ottenuti dividendo ASM e FM, rispettivamente, per l'altezza del soggetto in metri quadrati.

DEFINIZIONE DI SARCOPENIA

La sarcopenia è stata diagnosticata sulla base dei valori di forza e massa muscolare, in accordo con i criteri del Consensus Europeo del 2019 (14). Il riscontro di una massima forza prensile della mano minore di 16 kg_f per le donne e di 27 kg_f per gli uomini è stato considerato indicativo di sarcopenia probabile; la diagnosi di sarcopenia veniva confermata per valori di ASMM-Index inferiori a 5.5 kg/m² per le donne e di 7.0 kg/m² per gli uomini.

ANALISI STATISTICHE

Le caratteristiche del campione sono state espresse come media ± deviazione standard per le variabili quantitative continue con distribuzione normale e come mediana (25°-75° percentile) per quelle con distribuzione non-normale. La normalità della distribuzione delle variabili quantitative continue è stata verificata con il test Shapiro-Wilk. Le variabili categoriche sono state espresse come numeri e percentuali. Le caratteristiche dei partecipanti allo studio sono state confrontate utilizzando il test "T di Student" o il test "Chi-quadrato" a seconda del tipo di variabile. Per controllare l'effetto di variabili confondenti nel predire la mortalità, è stata condotta una analisi di regressione di Cox e l'effetto di ciascuna variabile è stato valutato tenendo conto delle altre variabili. Sono stati riportati gli Odds Ratio (OR) e l'intervallo di confidenza al 95% (95% IC). Nel definire il rischio di mortalità a 12 mesi, l'area sotto la curva (AUC) e l'indice di Youden sono stati utilizzati per determinare i valori che presentavano il miglior equilibrio tra sensibilità e specificità considerando circonferenza del polpaccio, MNA, albumina sierica e BMI. I test statistici sono stati considerati significativi per p < 0.05. Tutte le analisi sono state condotte in *IBM SPSS Statistics versione 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)*.

RISULTATI

La **Tabella IV** mostra le caratteristiche del nostro campione suddiviso per sesso. Sono stati valutati 192 pazienti (100 uomini e 92 donne) con età media 82.8 ± 7.0 anni. Di questi, 155 soggetti avevano ricevuto almeno una dose vaccinale, solo 35 non erano vaccinati (**Figura 1**). Tra i due generi non sono emerse differenze statisticamente significative circa l'età e il contesto sociale. Gli uomini dimostravano un carico di morbidità tendenzialmente maggiore rispetto alle donne ($p=0.08$), che tuttavia assumevano un numero di farmaci mediamente maggiore ($p=0.20$). In merito all'episodio infettivo da SARS-CoV-2, la prevalenza di polmonite radiologicamente diagnosticata era simile tra i due sessi, così come la percentuale di ricoveri per problematiche non strettamente connesse a COVID-19. Nella valutazione funzionale, le donne totalizzavano minori i punteggi di ADL e IADL (punteggi ADL: 2.80 ± 2.37 vs 2.01 ± 2.05 , $p=0.01$; punteggi IADL: 3.19 ± 2.88 vs 2.09 ± 2.75 , $p=0.008$) e dimostravano minore forza prensile misurata con dinamometro (23.53 ± 9.20 vs 13.93 ± 6.40 , $p<0.001$). Tra i due gruppi non sono emerse differenze significative circa parametri antropometrici (BMI, circonferenza del polpaccio e circonferenza del braccio).

Variabile	Campione (n=192)	Uomini (n=100)	Donne (n=92)	p-value
Età [anni]	82.82±7.03	81.83±6.74	83.89±7.30	0.42
Numero di farmaci	5.81±3.76	5.47±3.71	6.19±3.79	0.20
CIRS-CI	3.33±1.86	3.55±2.07	3.09±1.59	0.08
Polmonite all'ingresso [%]	100 (56.8%)	56 (60.2%)	44 (53.0%)	0.36
Ricovero non COVID-19 [%]	73 (39.9%)	33 (34.7%)	40 (45.5%)	0.17
Durata di degenza	19.41±11.65	20.11±12.15	18.65±9.99	0.37
BMI [Kg/m ²]	27.19±6.64	28.07±5.04	26.22±7.96	0.06
Albumina sierica [g/L]	31.00 (28.00;34.00)	31.00 (28.00;35.00)	31.00 (28.00;34.00)	0.81
<i>Contesto sociale</i>				0.10
Vivono con famiglia	125 (71.7%)	65 (75.6%)	60 (67.8%)	
Vivono da soli	49 (28.3%)	21 (24.4%)	28 (32.2%)	
<i>Valutazione funzionale</i>				
Forza prensile [Kg _f]	18.98±9.13	23.53±9.20	13.93±6.40	<0.001
IADL	2.67±2.68	3.19±2.88	2.09±2.75	0.008
ADL	2.43±2.52	2.80±2.37	2.01±2.05	0.01
MNA	17.91±4.36	18.42±3.84	17.37±4.82	0.11
MMSE	22.30±6.60	23.07±6.19	21.41±6.98	0.09
<i>Valutazione antropometrica</i>				
Circ. polpaccio [cm]	32.09±3.88	32.51±3.70	31.61±4.04	0.17
Circ. braccio [cm]	27.13±3.94	27.31±3.53	27.01±4.36	0.60

Tabella IV: composizione del campione all'inizio dello studio.

Note: espresso come media ± deviazione standard, mediana e range interquartile o percentuali (%).

Abbreviazioni: COVID-19 = COroNaVirus Disease 19; BMI = Body Mass Index; CIRS-CI = Cumulative Illness Rating Scale - Comorbidity Index; IADL = Instrumental Activities of Daily Living; ADL = Activities of Daily Living; MNA = Mini Nutritional Assessment; MMSE = Mini Mental State Examination; ASMM-Index: Appendicular Skeletal Muscle Mass-Index; FM-Index: Fat Mass-Index.

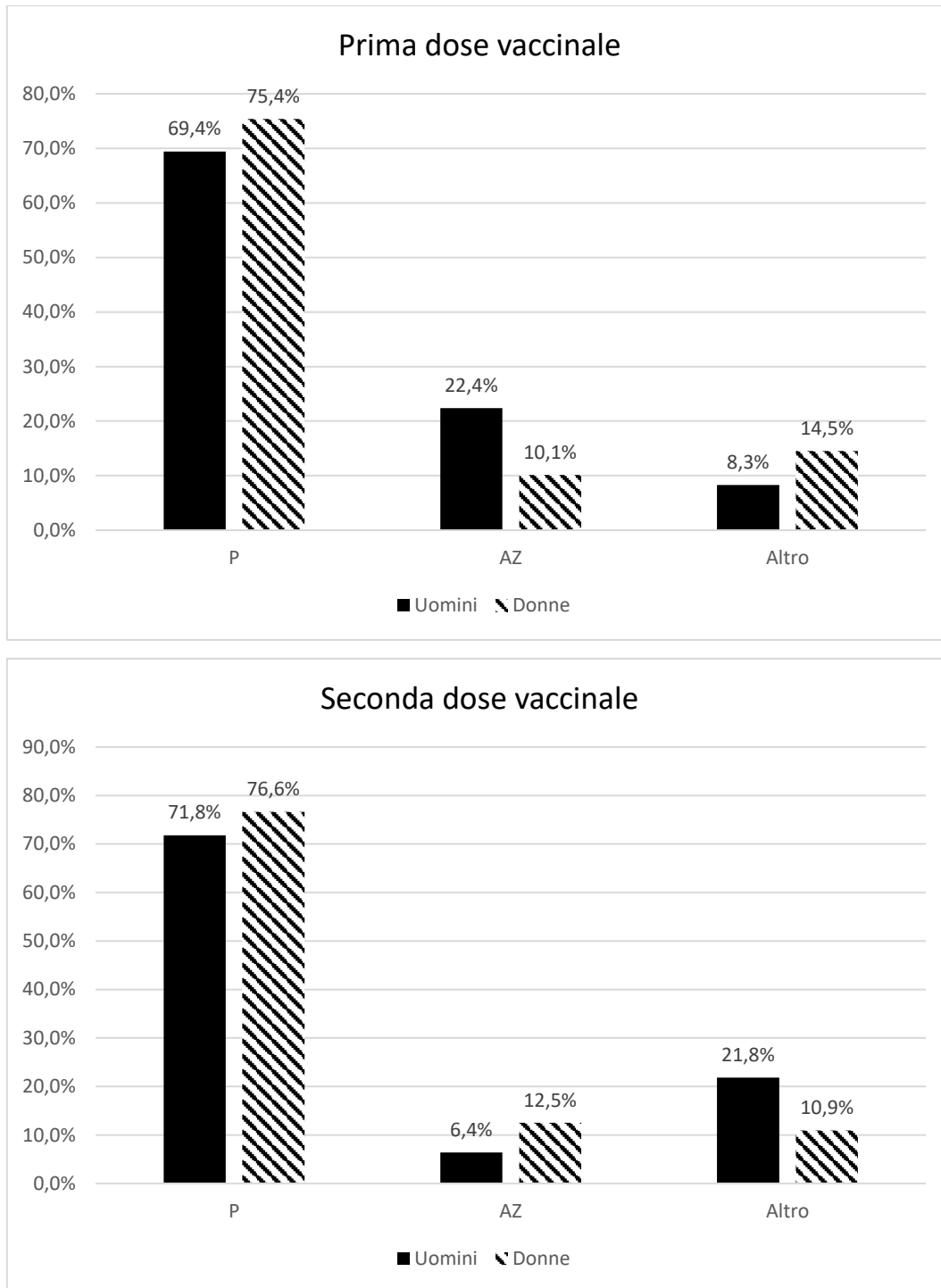


Figura 1: stato vaccinale al momento del ricovero.

La circonferenza del polpaccio era fortemente correlata sia con ASMM-Index ($r=0.603$, $p=0.001$), sia con la massima forza prensile della mano ($r=0.564$, $p=0.001$, **Figura 2**).

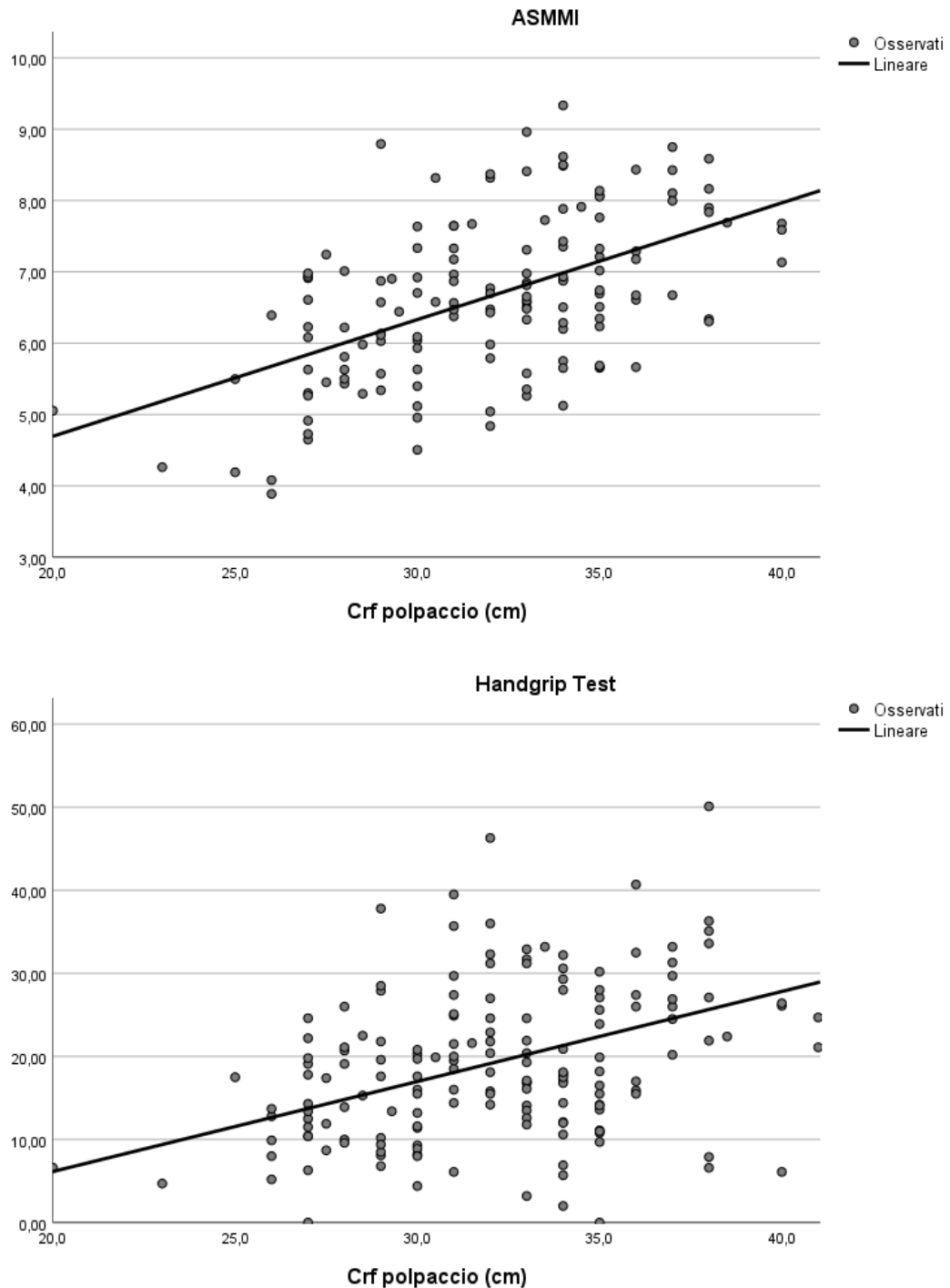


Figura 2: correlazione tra circonferenza del polpaccio e ASMM-Index, tra circonferenza del polpaccio e massima forza prensile della mano (Handgrip Test).

I tassi di mortalità erano complessivamente maggiori negli uomini, ma non è stata registrata alcuna differenza statisticamente significativa durante il periodo di osservazione (**Figura 3**).

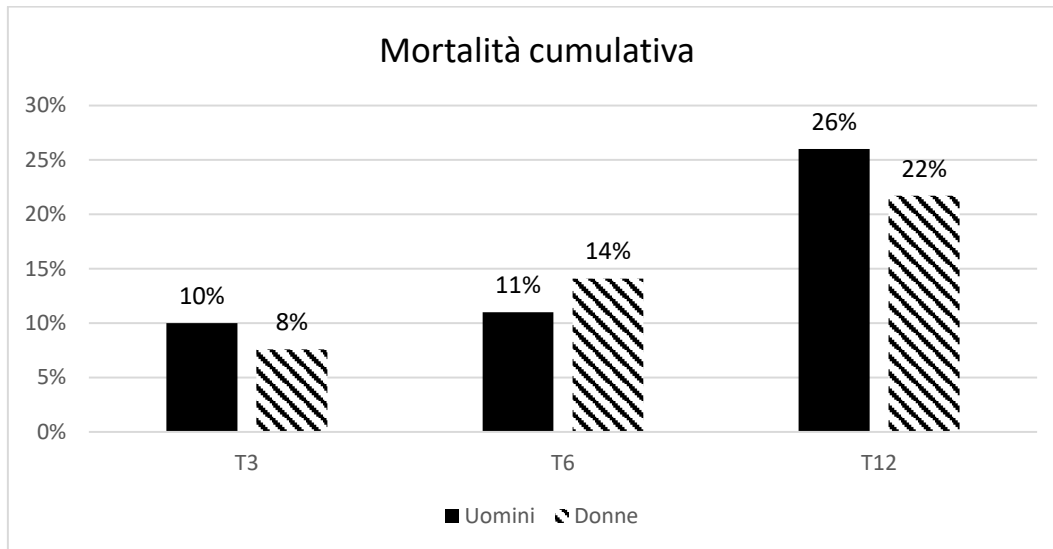
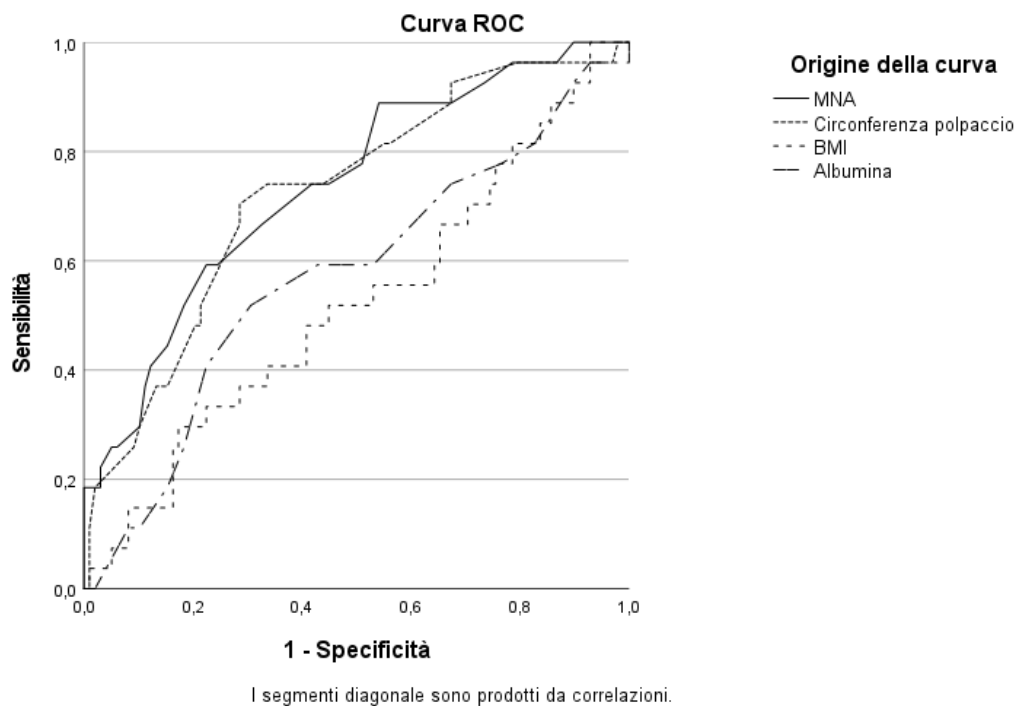


Figura 3: mortalità cumulative durante il periodo di osservazione per sesso.

Note: T3 = 3 mesi; T6 = 6 mesi; T12 = 12 mesi.

Tra T3 e T6 c'è stato un importante incremento della mortalità cumulativa nelle donne (da 7.6% a 14%, $p=0.05$), mentre negli uomini i tassi sono più che raddoppiati tra T6 e T12 (da 11% a 26%, $p=0.05$). Dopo 12 mesi, il 26% della popolazione maschile e il 22% della popolazione femminile era deceduta.

Analizzando le rispettive curve ROC, è stata valutata l'accuratezza diagnostica nel predire la mortalità per la circonferenza del polpaccio, MNA, albumina e BMI. La circonferenza del polpaccio aveva validità comparabile a quella di MNA sia a T3 (AUC=0.811/p=0.01 vs AUC=0.731/p=0.02) che a T6 (AUC=0.777/p=0.001 vs AUC=0.804/p=0.001, dati non mostrati). Anche i risultati ottenuti a T12 hanno mostrato che la circonferenza del polpaccio e MNA avevano una significativa accuratezza diagnostica come predittori di mortalità (p=0.001), con un AUC=0,734 e AUC=0.725 rispettivamente (**Figura 4**). L'indice di Youden ha mostrato che la massima efficacia nel predire la mortalità a 12 mesi si otteneva per valori di circonferenza del polpaccio inferiori a 30.75 cm (sensibilità 73%; specificità 29%).

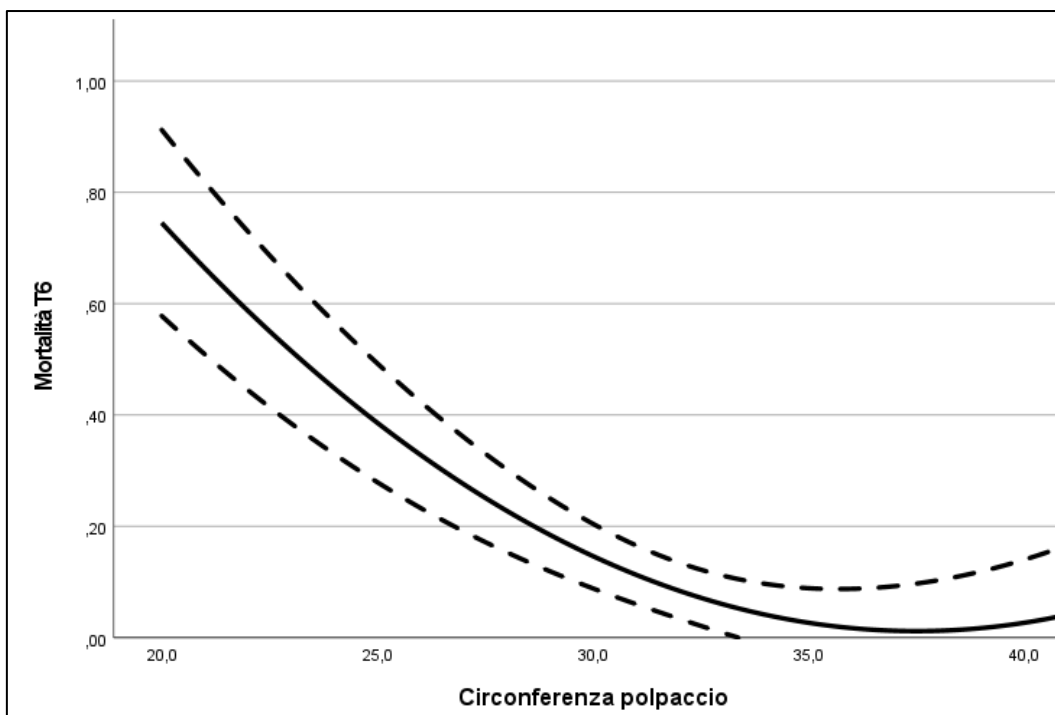
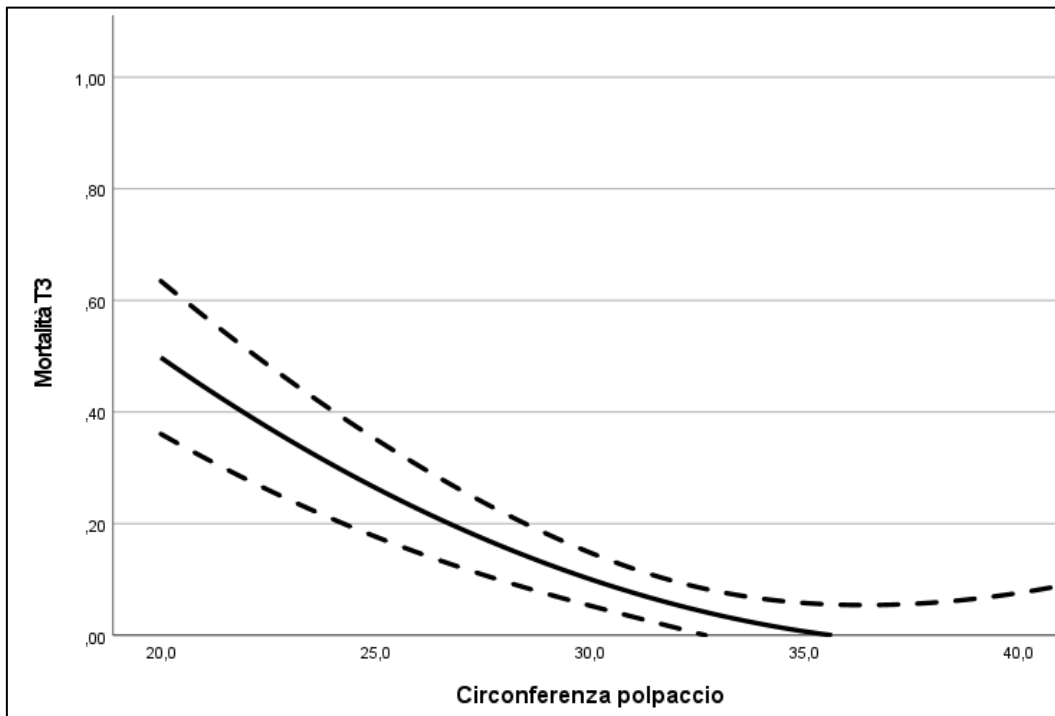


Variabile	AUC	p-value	IC 95%
Circ. polpaccio	0.734	0.001	(0.632; 0.837)
MNA	0.725	0.001	(0.618; 0.832)
BMI	0.533	0.585	(0.412; 0.654)
Albumina	0.590	0.135	(0.468; 0.712)

Figura 4: comparazione di circonferenza del polpaccio, MNA, albumina e BMI nel predire la mortalità a T12 attraverso le curve ROC.

Abbreviazioni: BMI = Body Mass Index; MNA = Mini Nutritional Assessment.

In particolare, la **Figura 5** evidenzia che i tassi di mortalità per tutti i periodi di osservazione aumentavano specialmente sotto i 35cm di circonferenza, con rapida crescita della curva al di sotto dei 31 cm di circonferenza.



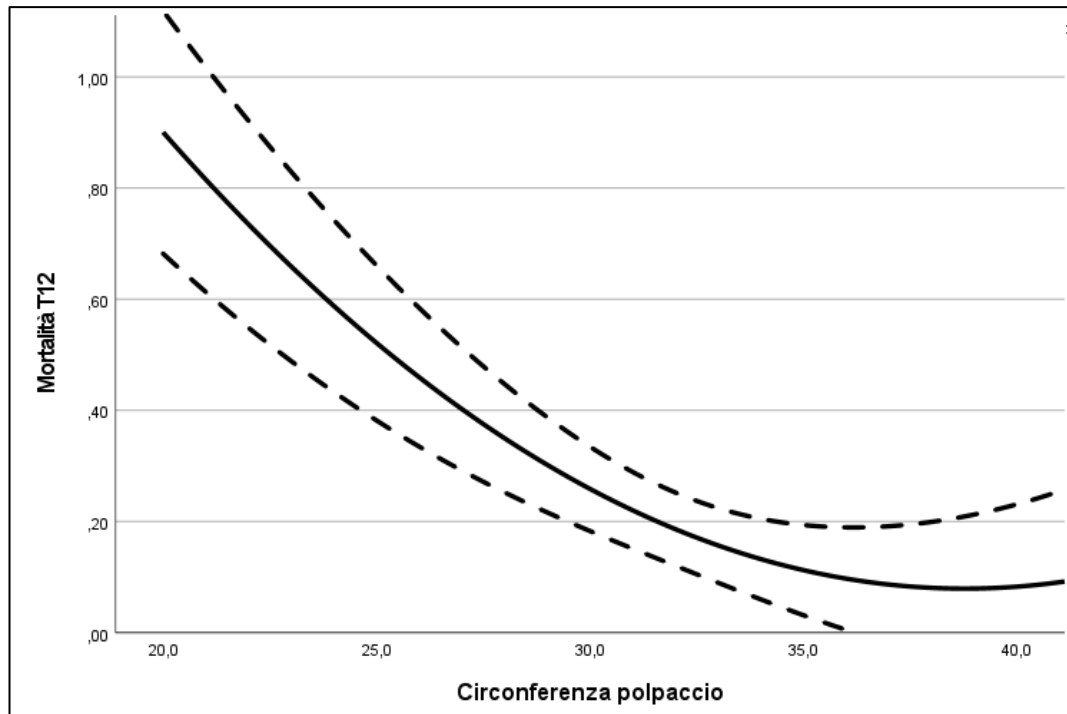


Figura 5: associazione tra circonferenza del polpaccio e mortalità a T3, T6, T12.

Note: T3 (3 mesi), T6 (6 mesi), T12 (12 mesi).

La circonferenza del polpaccio è misurata in centimetri (cm).

La regressione di Cox corretta per le caratteristiche del campione (età, sesso, politerapia, comorbidità) ha evidenziato che, sia a 3 che a 6 mesi dalla dimissione, un elevato valore di circonferenza del polpaccio aveva ruolo protettivo rispetto alla mortalità (OR 0.42/95% CI 0.18-9.97, $p=0.04$ and OR 0.76/95% IC 0.59-0.97, $p=0.03$ rispettivamente). Anche la minore durata dell'ospedalizzazione era un fattore protettivo (OR 0.93/95% IC 0.87-0.99, $p=0.03$ e OR 0.94/95% IC 0.90-0.99, $p=0.03$ rispettivamente).

La **Tabella V** mostra la regressione di Cox corretta per le caratteristiche del campione a T12: tra i fattori studiati, solo una circonferenza del polpaccio di valore inferiore a 30.75 cm era in grado di predire la mortalità (OR 3.57/95% IC 1.09-10.00, p=0.03).

Variabile	OR	IC 95%		p-value
		Lim. inferiore	Lim. superiore	
Età	1.04	0.96	1.13	0.31
Sesso F	0.95	0.29	3.16	0.94
Politerapia	0.96	0.79	1.17	0.69
Degenza breve	0.98	0.95	1.01	0.23
CIRS-CI	1.07	0.76	1.51	0.71
MNA	1.03	0.87	1.22	0.71
Circ. polpaccio <30.75 cm	3.57	1.09	10.00	0.03

Tabella V: regressione di Cox della mortalità corretta per le caratteristiche del campione a T12.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il presente studio ha esplorato l'associazione tra la circonferenza del polpaccio e la mortalità a 3, 6 e 12 mesi dalla dimissione ospedaliera in una coorte di pazienti anziani con infezione da SARS-CoV-2. Sia a 3 che a 6 mesi dalla dimissione, un elevato valore di circonferenza del polpaccio si è dimostrato protettivo rispetto alla mortalità. Dopo 12 mesi dal ricovero, una circonferenza del polpaccio di valore inferiore a 30.75 cm era l'unico fattore in grado di predire la mortalità.

I nostri dati sono in parziale contrasto con quanto presente in letteratura: il carico di morbidità e la prevalenza di sarcopenia erano infatti equamente distribuiti nei due sessi, nonostante sia noto che la perdita di massa e forza muscolare interessa maggiormente il sesso maschile (23) e le comorbidità tendano ad essere maggiori nel sesso femminile (281).

Nella popolazione anziana, le differenze di genere non sembrano in grado di influenzare lo stato funzionale (282). Nel nostro caso, tuttavia, il gruppo femminile totalizzava punteggi ADL e IADL mediamente inferiori, dimostrando un minor grado di autonomia funzionale. Nonostante questo, non sono state rilevate differenze relative al luogo di residenza o al contesto sociale.

A causa di differenze ormonali e ultrastrutturali, la mortalità da COVID-19 tende ad essere maggiore nel sesso maschile (283,284). Il nostro studio, invece, non ha individuato significative differenze di genere in merito alla mortalità.

Nel gruppo maschile, la mortalità cumulativa a T3, T6 e T12 era rispettivamente del 10%, 11% e 26%. Nel gruppo femminile, invece, la mortalità cumulativa a T3, T6 e T12 era rispettivamente del 7,6%, 14% e 22%.

Sia la ridotta circonferenza del polpaccio che la sarcopenia sono noti fattori di rischio indipendenti per mortalità (13,236,237,262–266).

Ai fini dell'individuazione di una ridotta massa muscolare, la misurazione della circonferenza del polpaccio è meno sensibile rispetto alle metodiche strumentali e intercetta soprattutto le forme più gravi di depauperamento delle riserve muscolari (264). È perciò plausibile che una ridotta circonferenza del polpaccio condizioni la prognosi soprattutto nelle prime fasi a seguito dell'episodio infettivo perché segnale di un'avanzata compromissione della riserva di tessuto muscolare.

L'individuazione di precisi valori di cut-off per la definizione di una ridotta circonferenza del polpaccio è un problema complesso.

Nella popolazione globale, la distribuzione dei valori assunti dalla circonferenza del polpaccio varia in base a età, sesso ed etnia. Con essa, variano i cut-off da adoperare per stimare il rischio di eventi avversi nelle specifiche popolazioni (285).

Per la popolazione europea, le linee guida EWGSOP2 suggeriscono che una ridotta circonferenza del polpaccio sia definita da valori inferiori ai 31 centimetri (14).

Eppure, in questo e in precedenti studi (263), una circonferenza del polpaccio già inferiore ai 35 centimetri segnalava un aumento del rischio di exitus. Per limitare la mortalità negli anziani, potrebbe essere opportuno adottare valori di cut-off meno conservativi e intervenire prima che la circonferenza del polpaccio scenda sotto i 31 centimetri (263).

Nel definire il rischio di mortalità, l'accuratezza diagnostica della circonferenza del polpaccio si è dimostrata pari a quella offerta da Mini Nutritional Assessment (MNA), uno strumento per l'analisi dello stato nutrizionale negli anziani. Il test MNA si articola su 18 punti e tiene conto di valutazioni generali, dietetiche, antropometriche e soggettive per formulare un punteggio che classifica il paziente come "ben nutrito", "a rischio di malnutrizione" o "malnutrito" (286). La malnutrizione definita secondo MNA è un noto fattore predittivo di mortalità (287).

L'efficacia della circonferenza del polpaccio nel predire la mortalità era superiore a quella offerta dalla concentrazione sierica di albumina, un indicatore nutrizionale rappresentativo del pool proteico totale dell'organismo e noto predittore di mortalità negli anziani (288,289). Anche l'indice di massa corporea (BMI), coerentemente con i dati disponibili in letteratura (266), si è rivelato inferiore alla circonferenza del polpaccio nello stabilire il rischio di exitus.

L'inaspettata forza predittiva della circonferenza del polpaccio è in parte spiegata dalla polivalenza di questo indicatore antropometrico. Come confermato dai nostri risultati, la circonferenza del polpaccio correla con la forza muscolare, con la quantità di massa muscolare (90,91,244,245,251–255) e con lo stato nutrizionale (258–260). Il riscontro di una ridotta circonferenza del polpaccio suggerisce lo scadimento muscolare e la compromissione dello stato nutrizionale ed entrambe le condizioni precorrono outcome avversi (161–167,183–186).

Infine, è emersa una correlazione diretta tra la durata dell'ospedalizzazione e la mortalità registrata nel breve e nel medio termine.

Proporzionalmente alla sua durata, l'ospedalizzazione tende ad aggravare il danno nutrizionale, muscolare e funzionale che è già causato da COVID-19 (290) e che impatta negativamente sul decorso dell'infezione stessa (165,205,206). Per questa ragione, la Società Europea per la Nutrizione Clinica e il Metabolismo (ESPEN) suggerisce l'adozione di un atteggiamento proattivo, volto al precoce riconoscimento delle alterazioni della composizione corporea e dello stato nutrizionale (165). Grazie ad appropriati e tempestivi programmi di riabilitazione multidisciplinare possono essere minimizzate le alterazioni di peso e composizione corporea, di forza e performance muscolare, migliorando il decorso post-acuto di COVID-19 (268).

In conclusione, la circonferenza del polpaccio può essere considerata un predittore indipendente di mortalità nella popolazione anziana ospedalizzata con infezione da SARS-CoV-2.

La circonferenza del polpaccio ha validità prognostica comparabile a MNA e superiore a BMI e albuminemia: nella stratificazione prognostica dei pazienti anziani con infezione da SARS-CoV-2, una misurazione antropometrica semplice e immediata da acquisire, universalmente e sistematicamente applicabile ha dimostrato accuratezza pari o superiore a metodiche più articolate, time-consuming e meno accessibili durante l'emergenza sanitaria causata dalla pandemia da SARS-CoV-2.

BIBLIOGRAFIA

1. Rosenberg IH. Symposium: Sarcopenia: Diagnosis and Mechanisms. 2018;
2. Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, Baracos V, Bauer J, Bhasin S, et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J Am Med Dir Assoc*. luglio 2011;12(6):403–9.
3. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. marzo 2016;7(1):28–36.
4. Beaudart C, Biver E, Reginster JY, Rizzoli R, Rolland Y, Bautmans I, et al. Validation of the SarQoL[®], a specific health-related quality of life questionnaire for Sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. aprile 2017;8(2):238–44.
5. L DS, Es C, M A, Da S, Lb S. Sarcopenia and physical independence in older adults: the independent and synergic role of muscle mass and muscle function. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* [Internet]. aprile 2017 [citato 11 febbraio 2023];8(2). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27897417/>
6. Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Tokimura F, et al. Incidence of certified need of care in the long-term care insurance system and its risk factors in the elderly of Japanese population-based cohorts: the ROAD study. *Geriatr Gerontol Int*. luglio 2014;14(3):695–701.
7. Steffl M, Bohannon RW, Sontakova L, Tufano JJ, Shiells K, Holmerova I. Relationship between sarcopenia and physical activity in older people: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging*. 2017;12:835–45.
8. Bischoff-Ferrari HA, Orav JE, Kanis JA, Rizzoli R, Schlägl M, Staehelin HB, et al. Comparative performance of current definitions of sarcopenia against the prospective incidence of falls among community-dwelling seniors age 65 and older. *Osteoporos Int*. dicembre 2015;26(12):2793–802.
9. Schaap LA, van Schoor NM, Lips P, Visser M. Associations of Sarcopenia Definitions, and Their Components, With the Incidence of Recurrent Falling and Fractures: The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 10 agosto 2018;73(9):1199–204.
10. Cawthon PM, Lui LY, Taylor BC, McCulloch CE, Cauley JA, Lapidus J, et al. Clinical Definitions of Sarcopenia and Risk of Hospitalization in Community-Dwelling Older Men: The Osteoporotic Fractures in Men Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1 ottobre 2017;72(10):1383–9.
11. Bone AE, Heggul N, Kon S, Maddocks M. Sarcopenia and frailty in chronic respiratory disease. *Chron Respir Dis*. febbraio 2017;14(1):85–99.

12. Chang KV, Hsu TH, Wu WT, Huang KC, Han DS. Association Between Sarcopenia and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 1 dicembre 2016;17(12):1164.e7-1164.e15.
13. De Buyser SL, Petrovic M, Taes YE, Toye KRC, Kaufman JM, Lapauw B, et al. Validation of the FNIH sarcopenia criteria and SOF frailty index as predictors of long-term mortality in ambulatory older men. *Age Ageing.* settembre 2016;45(5):602–8.
14. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis.
15. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* maggio 2011;12(4):249–56.
16. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* maggio 2014;69(5):547–58.
17. Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* febbraio 2014;15(2):95–101.
18. Landi F, Calvani R, Tosato M, Martone AM, Fusco D, Sisto A, et al. Age-Related Variations of Muscle Mass, Strength, and Physical Performance in Community-Dwellers: Results From the Milan EXPO Survey. *Journal of the American Medical Directors Association.* gennaio 2017;18(1):88.e17-88.e24.
19. Ibrahim K, May C, Patel HP, Baxter M, Sayer AA, Roberts H. A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRImP): study protocol. *Pilot Feasibility Stud.* 2016;2:27.
20. Alley DE, Shardell MD, Peters KW, McLean RR, Dam TTL, Kenny AM, et al. Grip strength cutpoints for the identification of clinically relevant weakness. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* maggio 2014;69(5):559–66.
21. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Orlandini A, et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet.* 18 luglio 2015;386(9990):266–73.
22. Schaap LA, Koster A, Visser M. Adiposity, muscle mass, and muscle strength in relation to functional decline in older persons. *Epidemiol Rev.* 2013;35:51–65.
23. Papadopoulou SK, Tsintavis P, Potsaki G, Papandreou D. Differences in the Prevalence of Sarcopenia in Community-Dwelling, Nursing Home and Hospitalized Individuals. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr Health Aging.* gennaio 2020;24(1):83–90.

24. Senior HE, Henwood TR, Beller EM, Mitchell GK, Keogh JWL. Prevalence and risk factors of sarcopenia among adults living in nursing homes. *Maturitas*. dicembre 2015;82(4):418–23.
25. Yu R, Wong M, Leung J, Lee J, Auyeung TW, Woo J. Incidence, reversibility, risk factors and the protective effect of high body mass index against sarcopenia in community-dwelling older Chinese adults. *Geriatr Gerontol Int*. febbraio 2014;14 Suppl 1:15–28.
26. Bianchi L, Abete P, Bellelli G, Bo M, Cherubini A, Corica F, et al. Prevalence and Clinical Correlates of Sarcopenia, Identified According to the EWGSOP Definition and Diagnostic Algorithm, in Hospitalized Older People: The GLISTEN Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 12 ottobre 2017;72(11):1575–81.
27. Buckinx F, Reginster JY, Brunois T, Lenaerts C, Beaudart C, Croisier JL, et al. Prevalence of sarcopenia in a population of nursing home residents according to their frailty status: results of the SENIOR cohort. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 1 settembre 2017;17(3):209–17.
28. Martone AM, Bianchi L, Abete P, Bellelli G, Bo M, Cherubini A, et al. The incidence of sarcopenia among hospitalized older patients: results from the Glisten study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. dicembre 2017;8(6):907–14.
29. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol* (1985). agosto 2000;89(2):465–71.
30. Lee JSW, Auyeung TW, Kwok T, Lau EMC, Leung PC, Woo J. Associated factors and health impact of sarcopenia in older chinese men and women: a cross-sectional study. *Gerontology*. 2007;53(6):404–10.
31. Chien MY, Huang TY, Wu YT. Prevalence of sarcopenia estimated using a bioelectrical impedance analysis prediction equation in community-dwelling elderly people in Taiwan. *J Am Geriatr Soc*. settembre 2008;56(9):1710–5.
32. Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G, Morley JE, Cesari M, Onder G, et al. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging*. 2008;12(7):433–50.
33. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinková E, Michel JP. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome: Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. gennaio 2010;13(1):1–7.
34. Shared risk factors for falls, incontinence, and functional dependence. Unifying the approach to geriatric syndromes - PubMed [Internet]. [citato 11 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7715059/>
35. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric Syndromes: Clinical, Research, and Policy Implications of a Core Geriatric Concept: (See Editorial Comments by Dr. William Hazzard on pp 794–796). *Journal of the American Geriatrics Society*. maggio 2007;55(5):780–91.

36. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 15 aprile 1998;147(8):755–63.
37. Cawthon PM, Marshall LM, Michael Y, Dam TT, Ensrud KE, Barrett-Connor E, et al. Frailty in older men: prevalence, progression, and relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc*. agosto 2007;55(8):1216–23.
38. Iannuzzi-Sucich M, Prestwood KM, Kenny AM. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. dicembre 2002;57(12):M772-777.
39. Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick E, Goodpaster B, Nevitt M, et al. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. *J Am Geriatr Soc*. novembre 2003;51(11):1602–9.
40. Olde Rikkert MGM, Rigaud AS, van Hoeyweghen RJ, de Graaf J. Geriatric syndromes: medical misnomer or progress in geriatrics? *Neth J Med*. marzo 2003;61(3):83–7.
41. Flacker JM. What is a geriatric syndrome anyway? *J Am Geriatr Soc*. aprile 2003;51(4):574–6.
42. Sayer AA, Syddall HE, Gilbody HJ, Dennison EM, Cooper C. Does sarcopenia originate in early life? Findings from the Hertfordshire cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. settembre 2004;59(9):M930-934.
43. Auyeung TW, Kwok T, Lee J, Leung PC, Leung J, Woo J. Functional decline in cognitive impairment--the relationship between physical and cognitive function. *Neuroepidemiology*. 2008;31(3):167–73.
44. De Martinis M, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L. Inflamm-aging and lifelong antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity. *FEBS Lett*. 11 aprile 2005;579(10):2035–9.
45. Frasca D, Blomberg BB. Inflammaging decreases adaptive and innate immune responses in mice and humans. *Biogerontology*. febbraio 2016;17(1):7–19.
46. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J, Nair KS. Sarcopenia. *J Lab Clin Med*. aprile 2001;137(4):231–43.
47. Cappola AR, Bandeen-Roche K, Wand GS, Volpato S, Fried LP. Association of IGF-I levels with muscle strength and mobility in older women. *J Clin Endocrinol Metab*. settembre 2001;86(9):4139–46.
48. Role of protein and amino acids in the pathophysiology and treatment of sarcopenia - PubMed [Internet]. [citato 11 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15798081/>
49. Larsson L, Sjödin B, Karlsson J. Histochemical and biochemical changes in human skeletal muscle with age in sedentary males, age 22--65 years. *Acta Physiol Scand*. maggio 1978;103(1):31–9.

50. Kadi F, Ponsot E. The biology of satellite cells and telomeres in human skeletal muscle: effects of aging and physical activity. *Scand J Med Sci Sports*. febbraio 2010;20(1):39–48.
51. Elkina Y, von Haehling S, Anker SD, Springer J. The role of myostatin in muscle wasting: an overview. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. settembre 2011;2(3):143–51.
52. Kim JH, Kwak HB, Leeuwenburgh C, Lawler JM. Lifelong exercise and mild (8%) caloric restriction attenuate age-induced alterations in plantaris muscle morphology, oxidative stress and IGF-1 in the Fischer-344 rat. *Exp Gerontol*. aprile 2008;43(4):317–29.
53. Chabi B, Ljubcic V, Menzies KJ, Huang JH, Saleem A, Hood DA. Mitochondrial function and apoptotic susceptibility in aging skeletal muscle. *Aging Cell*. gennaio 2008;7(1):2–12.
54. Boengler K, Kosiol M, Mayr M, Schulz R, Rohrbach S. Mitochondria and ageing: role in heart, skeletal muscle and adipose tissue. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. giugno 2017;8(3):349–69.
55. Terman A, Brunk UT. Oxidative stress, accumulation of biological «garbage», and aging. *Antioxid Redox Signal*. 2006;8(1–2):197–204.
56. Frontera WR, Rodriguez Zayas A, Rodriguez N. Aging of Human Muscle: Understanding Sarcopenia at the Single Muscle Cell Level. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. febbraio 2012;23(1):201–7.
57. Hiona A, Leeuwenburgh C. The role of mitochondrial DNA mutations in aging and sarcopenia: implications for the mitochondrial vicious cycle theory of aging. *Exp Gerontol*. gennaio 2008;43(1):24–33.
58. Marty E, Liu Y, Samuel A, Or O, Lane J. A review of sarcopenia: Enhancing awareness of an increasingly prevalent disease. *Bone*. dicembre 2017;105:276–86.
59. Sayer AA, Syddall H, Martin H, Patel H, Baylis D, Cooper C. The developmental origins of sarcopenia. *J Nutr Health Aging*. 2008;12(7):427–32.
60. Patel HP, Jameson KA, Syddall HE, Martin HJ, Stewart CE, Cooper C, et al. Developmental influences, muscle morphology, and sarcopenia in community-dwelling older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. gennaio 2012;67(1):82–7.
61. Barbosa-Silva MCG. Subjective and objective nutritional assessment methods: what do they really assess? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. maggio 2008;11(3):248–54.
62. Timiras PS. Disuse and aging: same problem, different outcomes. *J Gravit Physiol*. maggio 1994;1(1):P5-7.
63. Zhang P, Chen X, Fan M. Signaling mechanisms involved in disuse muscle atrophy. *Med Hypotheses*. 2007;69(2):310–21.
64. di Prampero PE, Narici MV. Muscles in microgravity: from fibres to human motion. *J Biomech*. marzo 2003;36(3):403–12.

65. Maddalozzo GF, Turner RT, Edwards CHT, Howe KS, Widrick JJ, Rosen CJ, et al. Alcohol alters whole body composition, inhibits bone formation, and increases bone marrow adiposity in rats. *Osteoporos Int.* settembre 2009;20(9):1529–38.
66. Szulc P, Duboeuf F, Marchand F, Delmas PD. Hormonal and lifestyle determinants of appendicular skeletal muscle mass in men: the MINOS study. *Am J Clin Nutr.* agosto 2004;80(2):496–503.
67. Castillo EM, Goodman-Gruen D, Kritz-Silverstein D, Morton DJ, Wingard DL, Barrett-Connor E. Sarcopenia in elderly men and women: the Rancho Bernardo study. *Am J Prev Med.* ottobre 2003;25(3):226–31.
68. Vitale JA, Bonato M, La Torre A, Banfi G. The Role of the Molecular Clock in Promoting Skeletal Muscle Growth and Protecting against Sarcopenia. *Int J Mol Sci.* 3 settembre 2019;20(17):4318.
69. Lipton JO, Yuan ED, Boyle LM, Ebrahimi-Fakhari D, Kwiatkowski E, Nathan A, et al. The Circadian Protein BMAL1 Regulates Translation in Response to S6K1-Mediated Phosphorylation. *Cell.* 21 maggio 2015;161(5):1138–51.
70. Ishii S, Tanaka T, Shibasaki K, Ouchi Y, Kikutani T, Higashiguchi T, et al. Development of a simple screening test for sarcopenia in older adults. *Geriatr Gerontol Int.* febbraio 2014;14 Suppl 1:93–101.
71. Identifying sarcopenia in acute care setting patients - PubMed [Internet]. [citato 11 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24508329/>
72. Steiber N. Strong or Weak Handgrip? Normative Reference Values for the German Population across the Life Course Stratified by Sex, Age, and Body Height. *PLoS One.* 2016;11(10):e0163917.
73. Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr.* 5 ottobre 2016;16(1):170.
74. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, Benzeval M, Deary IJ, Dennison EM, et al. Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies. *PLoS One.* 2014;9(12):e113637.
75. Francis P, Toomey C, Mc Cormack W, Lyons M, Jakeman P. Measurement of maximal isometric torque and muscle quality of the knee extensors and flexors in healthy 50- to 70-year-old women. *Clin Physiol Funct Imaging.* luglio 2017;37(4):448–55.
76. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, Simonsick EM, Harris TB, Penninx BW, et al. Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the Health, Aging And Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc.* febbraio 2009;57(2):251–9.
77. Jones CJ, Rikli RE, Beam WC. A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. *Res Q Exerc Sport.* giugno 1999;70(2):113–9.

78. Differences among skeletal muscle mass indices derived from height-, weight-, and body mass index-adjusted models in assessing sarcopenia - PubMed [Internet]. [citato 11 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27334763/>
79. McGregor RA, Cameron-Smith D, Poppitt SD. It is not just muscle mass: a review of muscle quality, composition and metabolism during ageing as determinants of muscle function and mobility in later life. *Longev Healthspan*. 2014;3(1):9.
80. Heymsfield SB, Gonzalez MC, Lu J, Jia G, Zheng J. Skeletal muscle mass and quality: evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia. *Proc Nutr Soc*. novembre 2015;74(4):355–66.
81. Reinders I, Murphy RA, Brouwer IA, Visser M, Launer L, Siggeirsdottir K, et al. Muscle Quality and Myosteatosis: Novel Associations With Mortality Risk: The Age, Gene/Environment Susceptibility (AGES)-Reykjavik Study. *Am J Epidemiol*. 1 gennaio 2016;183(1):53–60.
82. Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, Kobayashi A, Shirai H, Yagi S, et al. Impact of Skeletal Muscle Mass Index, Intramuscular Adipose Tissue Content, and Visceral to Subcutaneous Adipose Tissue Area Ratio on Early Mortality of Living Donor Liver Transplantation. *Transplantation*. marzo 2017;101(3):565–74.
83. Buckinx F, Landi F, Cesari M, Fielding RA, Visser M, Engelke K, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. aprile 2018;9(2):269–78.
84. Masanés F, Rojano I, Luque X, Salvà A, Serra-Rexach JA, Artaza I, Formiga F, et al. Cut-off Points for Muscle Mass - Not Grip Strength or Gait Speed - Determine Variations in Sarcopenia Prevalence. *J Nutr Health Aging*. 2017;21(7):825–9.
85. Hull H, He Q, Thornton J, Javed F, Allen L, Wang J, et al. iDXA, Prodigy, and DPXL dual-energy X-ray absorptiometry whole-body scans: a cross-calibration study. *J Clin Densitom*. 2009;12(1):95–102.
86. Sergi G, De Rui M, Veronese N, Bolzetta F, Berton L, Carraro S, et al. Assessing appendicular skeletal muscle mass with bioelectrical impedance analysis in free-living Caucasian older adults. *Clinical Nutrition*. agosto 2015;34(4):667–73.
87. Yu SCY, Powell A, Khaw KSF, Visvanathan R. The Performance of Five Bioelectrical Impedance Analysis Prediction Equations against Dual X-ray Absorptiometry in Estimating Appendicular Skeletal Muscle Mass in an Adult Australian Population. *Nutrients*. 29 marzo 2016;8(4):189.
88. Reiss J, Iglseder B, Kreutzer M, Weilbuchner I, Treschnitzer W, Käsmann H, et al. Case finding for sarcopenia in geriatric inpatients: performance of bioimpedance analysis in comparison to dual X-ray absorptiometry. *BMC Geriatr*. 29 febbraio 2016;16:52.
89. Gonzalez MC, Heymsfield SB. Bioelectrical impedance analysis for diagnosing sarcopenia and cachexia: what are we really estimating? *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. aprile 2017;8(2):187–9.

90. Tosato M, Marzetti E, Cesari M, Saveria G, Miller RR, Bernabei R, et al. Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers. *Aging Clin Exp Res.* febbraio 2017;29(1):19–27.
91. Landi F, Onder G, Russo A, Liperoti R, Tosato M, Martone AM, et al. Calf circumference, frailty and physical performance among older adults living in the community. *Clinical Nutrition.* giugno 2014;33(3):539–44.
92. Total and appendicular lean mass reference ranges for Australian men and women: the Geelong osteoporosis study - PubMed [Internet]. [citato 11 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24390582/>
93. Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, Bauer J, Beauchet O, Bonnefoy M, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging.* dicembre 2009;13(10):881–9.
94. Peel NM, Kuys SS, Klein K. Gait speed as a measure in geriatric assessment in clinical settings: a systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* gennaio 2013;68(1):39–46.
95. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA.* 5 gennaio 2011;305(1):50–8.
96. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, Leveille SG, Markides KS, Ostir GV, et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* aprile 2000;55(4):M221-231.
97. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People - PubMed [Internet]. [citato 11 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20392703/>
98. Podsiadlo D, Richardson S. The timed «Up & Go»: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* febbraio 1991;39(2):142–8.
99. Ferreira ML, Sherrington C, Smith K, Carswell P, Bell R, Bell M, et al. Physical activity improves strength, balance and endurance in adults aged 40-65 years: a systematic review. *J Physiother.* 2012;58(3):145–56.
100. Konopka AR, Harber MP. Skeletal muscle hypertrophy after aerobic exercise training. *Exerc Sport Sci Rev.* aprile 2014;42(2):53–61.
101. Ko IG, Jeong JW, Kim YH, Jee YS, Kim SE, Kim SH, et al. Aerobic exercise affects myostatin expression in aged rat skeletal muscles: a possibility of antiaging effects of aerobic exercise related with pelvic floor muscle and urethral rhabdosphincter. *Int Neurourol J.* giugno 2014;18(2):77–85.
102. Takeshima N, Rogers ME, Islam MM, Yamauchi T, Watanabe E, Okada A. Effect of concurrent aerobic and resistance circuit exercise training on fitness in older adults. *Eur J Appl Physiol.* ottobre 2004;93(1–2):173–82.

103. Chang SF, Lin PC, Yang RS, Yang RJ. The preliminary effect of whole-body vibration intervention on improving the skeletal muscle mass index, physical fitness, and quality of life among older people with sarcopenia. *BMC Geriatr.* 17 gennaio 2018;18(1):17.
104. Zengin A, Jarjou LM, Prentice A, Cooper C, Ebeling PR, Ward KA. The prevalence of sarcopenia and relationships between muscle and bone in ageing West-African Gambian men and women. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* ottobre 2018;9(5):920–8.
105. Regulation of muscle protein by amino acids - PubMed [Internet]. [citato 10 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12368421/>
106. Phillips SM, Glover EI, Rennie MJ. Alterations of protein turnover underlying disuse atrophy in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985). settembre 2009;107(3):645–54.
107. Wall BT, Gorissen SH, Pennings B, Koopman R, Groen BBL, Verdijk LB, et al. Aging Is Accompanied by a Blunted Muscle Protein Synthetic Response to Protein Ingestion. *PLoS One.* 2015;10(11):e0140903.
108. Bassil MS, Gougeon R. Muscle protein anabolism in type 2 diabetes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* gennaio 2013;16(1):83–8.
109. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc.* agosto 2013;14(8):542–59.
110. Paddon-Jones D, Short KR, Campbell WW, Volpi E, Wolfe RR. Role of dietary protein in the sarcopenia of aging. *Am J Clin Nutr.* maggio 2008;87(5):1562S-1566S.
111. The rate of protein digestion affects protein gain differently during aging in humans - PubMed [Internet]. [citato 10 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12665610/>
112. Pennings B, Boirie Y, Senden JMG, Gijsen AP, Kuipers H, van Loon LJC. Whey protein stimulates postprandial muscle protein accretion more effectively than do casein and casein hydrolysate in older men. *Am J Clin Nutr.* maggio 2011;93(5):997–1005.
113. International society of sports nutrition position stand: nutrient timing - PubMed [Internet]. [citato 10 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28919842/>
114. Calvani R, Miccheli A, Landi F, Bossola M, Cesari M, Leeuwenburgh C, et al. Current nutritional recommendations and novel dietary strategies to manage sarcopenia. *J Frailty Aging.* 2013;2(1):38–53.
115. Churchward-Venne TA, Burd NA, Mitchell CJ, West DWD, Philp A, Marcotte GR, et al. Supplementation of a suboptimal protein dose with leucine or essential amino acids: effects on myofibrillar protein synthesis at rest and following resistance exercise in men. *J Physiol.* 1 giugno 2012;590(11):2751–65.

116. Casperson SL, Sheffield-Moore M, Hewlings SJ, Paddon-Jones D. Leucine supplementation chronically improves muscle protein synthesis in older adults consuming the RDA for protein. *Clin Nutr.* agosto 2012;31(4):512–9.
117. Rieu I, Balage M, Sornet C, Giraudet C, Pujos E, Grizard J, et al. Leucine supplementation improves muscle protein synthesis in elderly men independently of hyperaminoacidaemia. *J Physiol.* 15 agosto 2006;575(Pt 1):305–15.
118. Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, Gillain S, Cavalier E, Slomian J, et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* novembre 2014;99(11):4336–45.
119. Smith GI, Atherton P, Reeds DN, Mohammed BS, Rankin D, Rennie MJ, et al. Dietary omega-3 fatty acid supplementation increases the rate of muscle protein synthesis in older adults: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* febbraio 2011;93(2):402–12.
120. Franceschi F, Feregalli B, Togni S, Cornelli U, Giacomelli L, Eggenhoffner R, et al. A novel phospholipid delivery system of curcumin (Meriva®) preserves muscular mass in healthy aging subjects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(4):762–6.
121. Mantzorou M, Pavlidou E, Vasios G, Tsagalioti E, Giaginis C. Effects of curcumin consumption on human chronic diseases: A narrative review of the most recent clinical data. *Phytother Res.* giugno 2018;32(6):957–75.
122. Heaton LE, Davis JK, Rawson ES, Nuccio RP, Witard OC, Stein KW, et al. Selected In-Season Nutritional Strategies to Enhance Recovery for Team Sport Athletes: A Practical Overview. *Sports Med.* novembre 2017;47(11):2201–18.
123. Resveratrol Enhances Exercise-Induced Cellular and Functional Adaptations of Skeletal Muscle in Older Men and Women - PubMed [Internet]. [citato 10 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28505227/>
124. Papadopoulou S. Sarcopenia: A Contemporary Health Problem among Older Adult Populations. *Nutrients.* 1 maggio 2020;12(5):1293.
125. Hardee JP, Lynch GS. Current pharmacotherapies for sarcopenia. *Expert Opin Pharmacother.* settembre 2019;20(13):1645–57.
126. Hormone replacement therapy and physical function in healthy older men. Time to talk hormones? - PubMed [Internet]. [citato 10 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22433122/>
127. Meriggioli MN, Roubenoff R. Prospect for pharmacological therapies to treat skeletal muscle dysfunction. *Calcif Tissue Int.* marzo 2015;96(3):234–42.
128. Morley JE. Should frailty be treated with testosterone? *Aging Male.* marzo 2011;14(1):1–3.
129. Argilés JM, Stemmler B. The potential of ghrelin in the treatment of cancer cachexia. *Expert Opin Biol Ther.* gennaio 2013;13(1):67–76.

130. Morley JE. Pharmacologic Options for the Treatment of Sarcopenia. *Calcif Tissue Int.* aprile 2016;98(4):319–33.
131. Jang J, Park S, Kim Y, Jung J, Lee J, Chang Y, et al. Myostatin Inhibition-Induced Increase in Muscle Mass and Strength Was Amplified by Resistance Exercise Training, and Dietary Essential Amino Acids Improved Muscle Quality in Mice. *Nutrients.* 29 aprile 2021;13(5):1508.
132. Hutcheon SD, Gillespie ND, Crombie IK, Struthers AD, McMurdo MET. Perindopril improves six minute walking distance in older patients with left ventricular systolic dysfunction: a randomised double blind placebo controlled trial. *Heart.* ottobre 2002;88(4):373–7.
133. Stewart Coats AJ, Ho GF, Prabhash K, von Haehling S, Tilson J, Brown R, et al. Espindolol for the treatment and prevention of cachexia in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer or colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, international multicentre phase II study (the ACT-ONE trial). *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* giugno 2016;7(3):355–65.
134. Hwee DT, Kennedy A, Ryans J, Russell AJ, Jia Z, Hinken AC, et al. Fast skeletal muscle troponin activator tirasemtiv increases muscle function and performance in the B6SJL-SOD1G93A ALS mouse model. *PLoS One.* 2014;9(5):e96921.
135. Rooks D, Swan T, Goswami B, Filosa LA, Bunte O, Panchaud N, et al. Bimagrumab vs Optimized Standard of Care for Treatment of Sarcopenia in Community-Dwelling Older Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 1 ottobre 2020;3(10):e2020836.
136. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 | *NEJM* [Internet]. [citato 17 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001017>
137. COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses - ScienceDirect [Internet]. [citato 17 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090123220300540>
138. WHO Director-General’s remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 [Internet]. [citato 17 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
139. West EA, Anker D, Amati R, Richard A, Wisniak A, Butty A, et al. Corona Immunitas: study protocol of a nationwide program of SARS-CoV-2 seroprevalence and seroepidemiologic studies in Switzerland. *Int J Public Health.* dicembre 2020;65(9):1529–48.
140. Vos ERA, den Hartog G, Schepp RM, Kaaijk P, van Vliet J, Helm K, et al. Nationwide seroprevalence of SARS-CoV-2 and identification of risk factors in the general population of the Netherlands during the first epidemic wave. *J Epidemiol Community Health.* 28 novembre 2020;75(6):489–95.

141. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 22 maggio 2020;369:m1985.
142. Landi F, Barillaro C, Bellieni A, Brandi V, Carfi A, D'Angelo M, et al. The New Challenge of Geriatrics: Saving Frail Older People from the SARS-COV-2 Pandemic Infection. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(5):466–70.
143. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 15 febbraio 2020;395(10223):507–13.
144. Yang W, Cao Q, Qin L, Wang X, Cheng Z, Pan A, et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect*. aprile 2020;80(4):388–93.
145. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 1 maggio 2020;130(5):2620–9.
146. Why does COVID-19 kill more elderly men than women? Is there a role for testosterone? - Papadopoulos - 2021 - *Andrology* - Wiley Online Library [Internet]. [citato 18 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.12868>
147. Sex Differences in the Association between Serum Levels of Testosterone and Frailty in an Elderly Population: The Toledo Study for Healthy Aging | *PLOS ONE* [Internet]. [citato 18 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0032401>
148. Late-onset hypogonadism: a concept comes of age - Nieschlag - 2020 - *Andrology* - Wiley Online Library [Internet]. [citato 18 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.12719>
149. Typically Atypical: COVID-19 Presenting as a Fall in an Older Adult - PubMed [Internet]. [citato 17 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32343395/>
150. Nikolich-Zugich J, Knox KS, Rios CT, Natt B, Bhattacharya D, Fain MJ. SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *Geroscience*. aprile 2020;42(2):505–14.
151. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy | *Critical Care Medicine* | *JAMA* | *JAMA Network* [Internet]. [citato 17 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763667>
152. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 luglio 2020;146(1):110–8.

153. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France | Science [Internet]. [citato 17 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abc3517>
154. Covid: Severe outcomes among patients with coronavirus... - Google Scholar [Internet]. [citato 17 febbraio 2023]. Disponibile su: [https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Severe%20outcomes%20among%20patients%20with%20Coronavirus%20Disease%202019%20\(COVID-19\)%20-%20United%20States%2C%20February%2012-March%2016%2C%202020&author=CDC%20COVID-19%20Response%20Team&publication_year=2020&pages=343-346](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Severe%20outcomes%20among%20patients%20with%20Coronavirus%20Disease%202019%20(COVID-19)%20-%20United%20States%2C%20February%2012-March%2016%2C%202020&author=CDC%20COVID-19%20Response%20Team&publication_year=2020&pages=343-346)
155. Gallo A, Pero E, Pellegrino S, Macerola N, Murace CA, Ibba F, et al. How can Biology of Aging Explain the Severity of COVID-19 in Older Adults. *Clinics in Geriatric Medicine*. agosto 2022;38(3):461–72.
156. A Canadian perspective on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection and treatment: how prevalent underlying inflammatory disease contributes to pathogenesis [Internet]. [citato 18 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://cdnsiencepub.com/doi/10.1139/bcb-2020-0341>
157. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. aprile 2020;92(4):424–32.
158. Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Song Y, Feng F, Feng J, et al. Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235458.
159. Lingeswaran M, Goyal T, Ghosh R, Suri S, Mitra P, Misra S, et al. Inflammation, Immunity and Immunogenetics in COVID-19: A Narrative Review. *Indian J Clin Biochem*. luglio 2020;35(3):260–73.
160. Frontiers | Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune Response to Coronavirus Infections? [Internet]. [citato 18 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2020.571416/full>
161. Bencivenga L, Rengo G, Varricchi G. Elderly at time of COroNaVirus disease 2019 (COVID-19): possible role of immunosenescence and malnutrition. *GeroScience*. 23 giugno 2020;42(4):1089–92.
162. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 1 luglio 2020;180(7):934–43.
163. Morais AH de A, Aquino J de S, da Silva-Maia JK, Vale SH de L, Maciel BLL, Passos TS. Nutritional status, diet and viral respiratory infections: perspectives for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Br J Nutr*. 28 aprile 2021;125(8):851–62.
164. Suardi C, Cazzaniga E, Graci S, Dongo D, Palestini P. Link between Viral Infections, Immune System, Inflammation and Diet. *Int J Environ Res Public Health*. 2 marzo 2021;18(5):2455.

165. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr.* giugno 2020;39(6):1631–8.
166. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. *Aging Clin Exp Res.* agosto 2020;32(8):1613–20.
167. Wu D, Lewis ED, Pae M, Meydani SN. Nutritional Modulation of Immune Function: Analysis of Evidence, Mechanisms, and Clinical Relevance. *Front Immunol.* 2018;9:3160.
168. Nutritional determinants and COVID-19 outcomes of older patients with COVID-19: A systematic review - ScienceDirect [Internet]. [citato 17 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016749432100073X>
169. Svartengren M, Falk R, Philipson K. Long-term clearance from small airways decreases with age. *European Respiratory Journal.* 1 ottobre 2005;26(4):609–15.
170. The Anti-Inflammatory Potential of ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas Rec...: Ingenta Connect [Internet]. [citato 18 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cdt/2017/00000018/00000011/art00009>
171. Schouten LRA, Helmerhorst HJF, Wagenaar GTM, Haltenhof T, Lutter R, Roelofs JJTH, et al. Age-Dependent Changes in the Pulmonary Renin-Angiotensin System Are Associated With Severity of Lung Injury in a Model of Acute Lung Injury in Rats. *Crit Care Med.* dicembre 2016;44(12):e1226–35.
172. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis | European Respiratory Society [Internet]. [citato 18 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://erj.ersjournals.com/content/55/5/2000547>
173. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19 | SpringerLink [Internet]. [citato 18 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://link.springer.com/article/10.1007/s42399-020-00363-4>
174. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis | Aging [Internet]. [citato 18 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://www.aging-us.com/article/103000/text>
175. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States - Imam - 2020 - Journal of Internal Medicine - Wiley Online Library [Internet]. [citato 18 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joim.13119>
176. Nogueira PJ, de Araújo Nobre M, Costa A, Ribeiro RM, Furtado C, Bacelar Nicolau L, et al. The Role of Health Preconditions on COVID-19 Deaths in Portugal: Evidence from Surveillance Data of the First 20293 Infection Cases. *Journal of Clinical Medicine.* agosto 2020;9(8):2368.

177. Impact of comorbidities on patients with COVID-19: A large retrospective study in Zhejiang, China - Ye - 2020 - Journal of Medical Virology - Wiley Online Library [Internet]. [citato 18 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.26183>
178. Gómez-Uranga A, Guzmán-Martínez J, Esteve-Atiénzar PJ, Wikman-Jorgensen P, Núñez-Cruz JM, Espinosa-del-Barrio L, et al. Nutritional and Functional Impact of Acute SARS-CoV-2 Infection in Hospitalized Patients. *JCM*. 26 aprile 2022;11(9):2424.
179. Riesgo H, Castro A, del Amo S, San Ceferino MJ, Izaola O, Primo D, et al. Prevalence of Risk of Malnutrition and Risk of Sarcopenia in a Reference Hospital for COVID-19: Relationship with Mortality. *Ann Nutr Metab*. 2021;77(6):324–9.
180. Ma Y, He M, Hou LS, Xu S, Huang ZX, Zhao N, et al. The role of SARC-F scale in predicting progression risk of COVID-19 in elderly patients: a prospective cohort study in Wuhan. *BMC Geriatr*. dicembre 2021;21(1):355.
181. Cheval B, Sieber S, Maltagliati S, Millet GP, Formánek T, Chalabaev A, et al. Muscle strength is associated with COVID-19 hospitalization in adults 50 years of age or older. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. ottobre 2021;12(5):1136–43.
182. Del Brutto OH, Mera RM, Pérez P, Recalde BY, Costa AF, Sedler MJ. Hand grip strength before and after SARS-CoV -2 infection in community-dwelling older adults. *J American Geriatrics Society*. ottobre 2021;69(10):2722–31.
183. Cesari M, Kritchevsky SB, Baumgartner RN, Atkinson HH, Penninx BWHJ, Lenchik L, et al. Sarcopenia, obesity, and inflammation--results from the Trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factors study. *Am J Clin Nutr*. agosto 2005;82(2):428–34.
184. Anker SD, Coats AJS, Morley JE, Rosano G, Bernabei R, von Haehling S, et al. Muscle wasting disease: a proposal for a new disease classification. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. marzo 2014;5(1):1–3.
185. Laviano A, Koverech A, Zanetti M. Nutrition support in the time of SARS-CoV-2 (COVID-19). *Nutrition*. giugno 2020;74:110834.
186. Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Res Rev*. maggio 2017;35:200–21.
187. Ohara DG, Pegorari MS, Oliveira Dos Santos NL, de Fátima Ribeiro Silva C, Oliveira MSR, Matos AP, et al. Cross-Sectional Study on the Association between Pulmonary Function and Sarcopenia in Brazilian Community-Dwelling Elderly from the Amazon Region. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(2):181–7.
188. Okazaki T, Ebihara S, Mori T, Izumi S, Ebihara T. Association between sarcopenia and pneumonia in older people. *Geriatrics & Gerontology International*. 2020;20(1):7–13.

189. Castaneda C, Charnley JM, Evans WJ, Crim MC. Elderly women accommodate to a low-protein diet with losses of body cell mass, muscle function, and immune response. *Am J Clin Nutr.* luglio 1995;62(1):30–9.
190. Nelke C, Dziewas R, Minnerup J, Meuth SG, Ruck T. Skeletal muscle as potential central link between sarcopenia and immune senescence. *EBioMedicine.* novembre 2019;49:381–8.
191. Palmer K, Monaco A, Kivipelto M, Onder G, Maggi S, Michel JP, et al. The potential long-term impact of the COVID-19 outbreak on patients with non-communicable diseases in Europe: consequences for healthy ageing. *Aging Clin Exp Res.* luglio 2020;32(7):1189–94.
192. Owen N, Sparling PB, Healy GN, Dunstan DW, Matthews CE. Sedentary behavior: emerging evidence for a new health risk. *Mayo Clin Proc.* dicembre 2010;85(12):1138–41.
193. An assessment of the relationship of physical activity, obesity, and chronic diseases/conditions between active/obese and sedentary/ normal weight American women in a national sample - PubMed [Internet]. [citato 18 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29427767/>
194. Marcos-Pardo PJ, González-Gálvez N, López-Vivancos A, Espeso-García A, Martínez-Aranda LM, Gea-García GM, et al. Sarcopenia, Diet, Physical Activity and Obesity in European Middle-Aged and Older Adults: The LifeAge Study. *Nutrients.* 22 dicembre 2020;13(1):8.
195. Blendon RJ, Benson JM, DesRoches CM, Raleigh E, Taylor-Clark K. The public's response to severe acute respiratory syndrome in Toronto and the United States. *Clin Infect Dis.* 1 aprile 2004;38(7):925–31.
196. Jeong H, Yim HW, Song YJ, Ki M, Min JA, Cho J, et al. Mental health status of people isolated due to Middle East Respiratory Syndrome. *Epidemiol Health.* 2016;38:e2016048.
197. Comparison of Prevalence and Associated Factors of Anxiety and Depression Among People Affected by versus People Unaffected by Quarantine During the COVID-19 Epidemic in Southwestern China - PubMed [Internet]. [citato 18 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32335579/>
198. Blundell JE, Stubbs RJ, Hughes DA, Whybrow S, King NA. Cross talk between physical activity and appetite control: does physical activity stimulate appetite? *Proc Nutr Soc.* agosto 2003;62(3):651–61.
199. Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake - PubMed [Internet]. [citato 18 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33027677/>

200. Appetitive drives for ultra-processed food products and the ability of text warnings to counteract consumption predispositions - PubMed [Internet]. [citato 18 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29173214/>
201. Gibson EL. Emotional influences on food choice: sensory, physiological and psychological pathways. *Physiol Behav.* 30 agosto 2006;89(1):53–61.
202. Kirwan R, McCullough D, Butler T, Perez de Heredia F, Davies IG, Stewart C. Sarcopenia during COVID-19 lockdown restrictions: long-term health effects of short-term muscle loss. *GeroScience.* dicembre 2020;42(6):1547–78.
203. English KL, Paddon-Jones D. Protecting muscle mass and function in older adults during bed rest. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* gennaio 2010;13(1):34–9.
204. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 28 marzo 2020;395(10229):1054–62.
205. Wang P, Yu, Li Y, Wang Q. Sarcopenia: An underlying treatment target during the COVID-19 pandemic. *Nutrition.* aprile 2021;84:111104.
206. Paneroni M, Simonelli C, Saleri M, Bertacchini L, Venturelli M, Troosters T, et al. Muscle Strength and Physical Performance in Patients Without Previous Disabilities Recovering From COVID-19 Pneumonia. *Am J Phys Med Rehabil.* 1 febbraio 2021;100(2):105–9.
207. Finsterer J, Scorza F. SARS-CoV-2 associated rhabdomyolysis in 32 patients. *Turk J Med Sci.* 28 giugno 2021;51(3):1598–601.
208. Kumar NB. Does COVID-19-related cachexia mimic cancer-related cachexia? Examining mechanisms, clinical biomarkers, and potential targets for clinical management. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* aprile 2021;12(2):519–22.
209. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brügger MC, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy.* luglio 2020;75(7):1564–81.
210. Meftahi GH, Jangravi Z, Sahraei H, Bahari Z. The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: the contribution of «inflamm-aging». *Inflamm Res.* settembre 2020;69(9):825–39.
211. Zamboni M, Mazzali G, Fantin F, Rossi A, Di Francesco V. Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* giugno 2008;18(5):388–95.
212. Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study - PubMed [Internet]. [citato 19 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17095641/>
213. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol.* ottobre 2018;14(10):576–90.

214. Martinchek M, Beiting KJ, Walker J, Graupner J, Huisingh-Scheetz M, Thompson K, et al. Weight Loss in COVID-19-Positive Nursing Home Residents. *J Am Med Dir Assoc.* febbraio 2021;22(2):257–8.
215. COVID-19 is associated with clinically significant weight loss and risk of malnutrition, independent of hospitalisation: A post-hoc analysis of a prospective cohort study - PubMed [Internet]. [citato 19 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33160700/>
216. Welch C, K Hassan-Smith Z, A Greig C, M Lord J, A Jackson T. Acute Sarcopenia Secondary to Hospitalisation - An Emerging Condition Affecting Older Adults. *Aging Dis.* febbraio 2018;9(1):151–64.
217. Effect of influenza on functional decline - PubMed [Internet]. [citato 19 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22724499/>
218. Xu X, Yu C, Qu J, Zhang L, Jiang S, Huang D, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* maggio 2020;47(5):1275–80.
219. Inflammation, Appetite and Food Intake in Older Hospitalized Patients - PubMed [Internet]. [citato 19 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31443557/>
220. Soler ZM, Patel ZM, Turner JH, Holbrook EH. A primer on viral-associated olfactory loss in the era of COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol.* luglio 2020;10(7):814–20.
221. Hummel T, Landis BN, Hüttenbrink KB. Smell and taste disorders. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2011;10:Doc04.
222. Dudgeon D, Baracos VE. Physiological and functional failure in chronic obstructive pulmonary disease, congestive heart failure and cancer: a debilitating intersection of sarcopenia, cachexia and breathlessness. *Curr Opin Support Palliat Care.* settembre 2016;10(3):236–41.
223. Langen RCJ, Gosker HR, Remels AHV, Schols AMWJ. Triggers and mechanisms of skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Biochem Cell Biol.* ottobre 2013;45(10):2245–56.
224. Garg S, Kim L, Whitaker M, O’Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 17 aprile 2020;69(15):458–64.
225. Abadi A, Glover EI, Isfort RJ, Raha S, Safdar A, Yasuda N, et al. Limb immobilization induces a coordinate down-regulation of mitochondrial and other metabolic pathways in men and women. *PLoS One.* 5 agosto 2009;4(8):e6518.
226. Breen L, Stokes KA, Churchward-Venne TA, Moore DR, Baker SK, Smith K, et al. Two weeks of reduced activity decreases leg lean mass and induces «anabolic resistance» of

- myofibrillar protein synthesis in healthy elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* giugno 2013;98(6):2604–12.
227. Mayer KP, Thompson Bastin ML, Montgomery-Yates AA, Pastva AM, Dupont-Versteegden EE, Parry SM, et al. Acute skeletal muscle wasting and dysfunction predict physical disability at hospital discharge in patients with critical illness. *Crit Care.* 4 novembre 2020;24(1):637.
228. Piotrowicz K, Gąsowski J, Michel JP, Veronese N. Post-COVID-19 acute sarcopenia: physiopathology and management. *Aging Clin Exp Res.* 30 luglio 2021;33(10):2887–98.
229. Schakman O, Kalista S, Barbé C, Loumaye A, Thissen JP. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *Int J Biochem Cell Biol.* ottobre 2013;45(10):2163–72.
230. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* dicembre 2020;81(6):e4–6.
231. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 11 agosto 2020;324(6):603–5.
232. Rinaldo RF, Mondoni M, Parazzini EM, Pitari F, Brambilla E, Luraschi S, et al. Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors. *Eur Respir J.* agosto 2021;58(2):2100870.
233. Morley JE. Editorial: COVID-19 - The Long Road to Recovery. *J Nutr Health Aging.* 2020;24(9):917–9.
234. Stam HJ, Stucki G, Bickenbach J, European Academy of Rehabilitation Medicine. Covid-19 and Post Intensive Care Syndrome: A Call for Action. *J Rehabil Med.* 15 aprile 2020;52(4):jrm00044.
235. Janiri D, Kotzalidis GD, Giuseppin G, Molinaro M, Modica M, Montanari S, et al. Psychological Distress After Covid-19 Recovery: Reciprocal Effects With Temperament and Emotional Dysregulation. An Exploratory Study of Patients Over 60 Years of Age Assessed in a Post-acute Care Service. *Front Psychiatry.* 2020;11:590135.
236. Landi F, Calvani R, Coelho-Junior HJ, Ciciarello F, Galluzzo V, Zazzara B, et al. Estimated appendicular skeletal muscle mass using calf circumference and mortality: Results from the aging and longevity study in the Sirente geographic area (iLSIRENTE study). *Exp Gerontol.* novembre 2022;169:111958.
237. Tsai ACH, Lai MC, Chang TL. Mid-arm and calf circumferences (MAC and CC) are better than body mass index (BMI) in predicting health status and mortality risk in institutionalized elderly Taiwanese. *Archives of Gerontology and Geriatrics.* maggio 2012;54(3):443–7.

238. Hsu WC, Tsai AC, Wang JY. Calf circumference is more effective than body mass index in predicting emerging care-need of older adults – Results of a national cohort study. *Clinical Nutrition*. giugno 2016;35(3):735–40.
239. Wijnhoven HAH, van Bokhorst-de van der Schueren MAE, Heymans MW, de Vet HCW, Kruizenga HM, Twisk JW, et al. Low mid-upper arm circumference, calf circumference, and body mass index and mortality in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. ottobre 2010;65(10):1107–14.
240. Kamiya K, Sasou K, Fujita M, Yamada S. Predictors for increasing eligibility level among home help service users in the Japanese long-term care insurance system. *Biomed Res Int*. 2013;2013:374130.
241. Silva N de A, Pedraza DF, de Menezes TN. Physical performance and its association with anthropometric and body composition variables in the elderly. *Cien Saude Colet*. dicembre 2015;20(12):3723–32.
242. The association between anthropometric measures and physical performance in black adults of the North West Province, South Africa - PubMed [Internet]. [citato 27 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31506994/>
243. Díaz-Villegas G, Parodi JF, Merino-Taboada A, Perez-Agüero C, Castro-Viacava G, Runzer-Colmenares FM. Calf circumference and risk of falls among Peruvian older adults. *European Geriatric Medicine*. 1 dicembre 2016;7(6):543–6.
244. Kim S, Kim M, Lee Y, Kim B, Yoon TY, Won CW. Calf Circumference as a Simple Screening Marker for Diagnosing Sarcopenia in Older Korean Adults: the Korean Frailty and Aging Cohort Study (KFACS). *J Korean Med Sci*. 2018;33(20):e151.
245. Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cournot M, Nourhashemi F, Reynish W, Rivière D, et al. Sarcopenia, Calf Circumference, and Physical Function of Elderly Women: A Cross-Sectional Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. agosto 2003;51(8):1120–4.
246. Wang PC, Yeh WC, Tsai YW, Chen JY. Calf circumference has a positive correlation with physical performance among community-dwelling middle-aged, older women. *Front Public Health*. 9 dicembre 2022;10:1038491.
247. Pérez-Zepeda MU, Gutiérrez-Robledo LM. Calf circumference predicts mobility disability: A secondary analysis of the Mexican health and ageing study. *European Geriatric Medicine*. giugno 2016;7(3):262–6.
248. Schragger MA, Metter EJ, Simonsick E, Ble A, Bandinelli S, Lauretani F, et al. Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study. *J Appl Physiol (1985)*. marzo 2007;102(3):919–25.
249. Dent E, Chapman I, Piantadosi C, Visvanathan R. Nutritional screening tools and anthropometric measures associate with hospital discharge outcomes in older people: Nutritional screening tools and hospital outcomes. *Australasian Journal on Ageing*. marzo 2015;34(1):E1–6.

250. de Onis M, Habicht JP. Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *Am J Clin Nutr.* ottobre 1996;64(4):650–8.
251. Kawakami R, Murakami H, Sanada K, Tanaka N, Sawada SS, Tabata I, et al. Calf circumference as a surrogate marker of muscle mass for diagnosing sarcopenia in Japanese men and women: Calf circumference and sarcopenia. *Geriatrics & Gerontology International.* agosto 2015;15(8):969–76.
252. Hwang AC, Liu LK, Lee WJ, Peng LN, Chen LK. Calf Circumference as a Screening Instrument for Appendicular Muscle Mass Measurement. *Journal of the American Medical Directors Association.* febbraio 2018;19(2):182–4.
253. Real GG, Frühauf IR, Sedrez JHK, Dall'Aqua EJJ, Gonzalez MC. Calf Circumference: A Marker of Muscle Mass as a Predictor of Hospital Readmission. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* novembre 2018;42(8):1272–9.
254. Pagotto V, Santos KFD, Malaquias SG, Bachion MM, Silveira EA. Calf circumference: clinical validation for evaluation of muscle mass in the elderly. *Rev Bras Enferm.* 2018;71(2):322–8.
255. Anthropometric estimation of muscle mass in men - PubMed [Internet]. [citato 27 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2233214/>
256. Wu SE, Chen WL. Calf circumference refines sarcopenia in correlating with mortality risk. *Age and Ageing.* 2 febbraio 2022;51(2):afab239.
257. Chen CY, Tseng WC, Yang YH, Chen CL, Lin LL, Chen FP, et al. Calf Circumference as an Optimal Choice of Four Screening Tools for Sarcopenia Among Ethnic Chinese Older Adults in Assisted Living. *CIA.* dicembre 2020;Volume 15:2415–22.
258. Bonnefoy M, Jauffret M, Kostka T, Jusot JF. Usefulness of Calf Circumference Measurement in Assessing the Nutritional State of Hospitalized Elderly People. *Gerontology.* 2002;48(3):162–9.
259. Coelho AK, Rocha FL, Fausto MA. Prevalence of undernutrition in elderly patients hospitalized in a geriatric unit in Belo Horizonte, MG, Brazil. *Nutrition.* ottobre 2006;22(10):1005–11.
260. Yan ZX, Liang ZX, Xia ZY, Jun T, Zhen Z, Yue Z, et al. Low Calf Circumference Predicts Nutritional Risks in Hospitalized Patients Aged More Than 80 Years. *Biomed Environ Sci.*
261. Xu KY, Wang JJ, Chen J, Zhao X, Yuan LF, Zhang Q. Calf circumference predicts frailty in older adults: the Chinese longitudinal healthy longevity survey. *BMC Geriatr.* 5 dicembre 2022;22(1):936.
262. Wei J, Jiao J, Chen CL, Tao WY, Ying YJ, Zhang WW, et al. The association between low calf circumference and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med.* giugno 2022;13(3):597–609.

263. Fernandes DP de S, Juvanhol LL, Lozano M, Ribeiro AQ. Calf circumference is an independent predictor of mortality in older adults: An approach with generalized additive models. *Nut in Clin Prac.* ottobre 2022;37(5):1190–8.
264. Sobestiansky S, Åberg AC, Cederholm T. Sarcopenia and malnutrition in relation to mortality in hospitalised patients in geriatric care – predictive validity of updated diagnoses. *Clinical Nutrition ESPEN.* ottobre 2021;45:442–8.
265. Velazquez-Alva MC, Irigoyen Camacho ME, Lazarevich I, Delgadillo Velazquez J, Acosta Dominguez P, Zepeda Zepeda MA. Comparison of the prevalence of sarcopenia using skeletal muscle mass index and calf circumference applying the European consensus definition in elderly Mexican women: Sarcopenia prevalence in Mexican women. *Geriatr Gerontol Int.* gennaio 2017;17(1):161–70.
266. Tsai AC, Chang TL. The effectiveness of BMI, calf circumference and mid-arm circumference in predicting subsequent mortality risk in elderly Taiwanese. *Br J Nutr.* 28 gennaio 2011;105(2):275–81.
267. Long-Term Evolution of Malnutrition and Loss of Muscle Strength after COVID-19: A Major and Neglected Component of Long COVID-19 - PubMed [Internet]. [citato 1 marzo 2023]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34836219/>
268. Gobbi M, Bezzoli E, Ismelli F, Trotti G, Cortellezzi S, Meneguzzo F, et al. Skeletal Muscle Mass, Sarcopenia and Rehabilitation Outcomes in Post-Acute COVID-19 Patients. *J Clin Med.* 29 novembre 2021;10(23):5623.
269. Levy D, Giannini M, Oulehri W, Riou M, Marcot C, Pizzimenti M, et al. Long Term Follow-Up of Sarcopenia and Malnutrition after Hospitalization for COVID-19 in Conventional or Intensive Care Units. *Nutrients.* 21 febbraio 2022;14(4):912.
270. Caccialanza R, Laviano A, Lobascio F, Montagna E, Bruno R, Ludovisi S, et al. Early nutritional supplementation in non-critically ill patients hospitalized for the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): Rationale and feasibility of a shared pragmatic protocol. *Nutrition.* giugno 2020;74:110835.
271. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc.* maggio 1968;16(5):622–6.
272. Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. *J Am Geriatr Soc.* dicembre 1983;31(12):721–7.
273. Graf C. The Lawton instrumental activities of daily living scale. *Am J Nurs.* aprile 2008;108(4):52–62; quiz 62–3.
274. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bennahum D, Lauque S, et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition.* febbraio 1999;15(2):116–22.

275. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* novembre 1975;12(3):189–98.
276. Mushtaq MU, Gull S, Abdullah HM, Shahid U, Shad MA, Akram J. Waist circumference, waist-hip ratio and waist-height ratio percentiles and central obesity among Pakistani children aged five to twelve years. *BMC Pediatr.* 21 novembre 2011;11:105.
277. Haase J. Nutrition in dentistry. *Dent Stud.* gennaio 1946;24(4):16–20.
278. Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk WW, Lykken GI. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr.* aprile 1985;41(4):810–7.
279. Kyle UG, Genton L, Karsegard L, Slosman DO, Pichard C. Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20–94 years. *Nutrition.* marzo 2001;17(3):248–53.
280. Kyle UG, Genton L, Hans D, Pichard C. Validation of a bioelectrical impedance analysis equation to predict appendicular skeletal muscle mass (ASMM). *Clin Nutr.* dicembre 2003;22(6):537–43.
281. Kuan V, Denaxas S, Patalay P, Nitsch D, Mathur R, Gonzalez-Izquierdo A, et al. Identifying and visualising multimorbidity and comorbidity patterns in patients in the English National Health Service: a population-based study. *The Lancet Digital Health.* gennaio 2023;5(1):e16–27.
282. Schön P, Parker MG, Kåreholt I, Thorslund M. Gender differences in associations between ADL and other health indicators in 1992 and 2002. *Aging Clin Exp Res.* aprile 2011;23(2):91–8.
283. Vardavas CI, Mathioudakis AG, Nikitara K, Stamatelopoulos K, Georgiopoulos G, Phalkey R, et al. Prognostic factors for mortality, intensive care unit and hospital admission due to SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis of cohort studies in Europe. *Eur Respir Rev.* 2 novembre 2022;31(166):220098.
284. Majdic G. Could Sex/Gender Differences in ACE2 Expression in the Lungs Contribute to the Large Gender Disparity in the Morbidity and Mortality of Patients Infected With the SARS-CoV-2 Virus? *Front Cell Infect Microbiol.* 9 giugno 2020;10:327.
285. WHO Expert Committee on Physical Status : the Use and Interpretation of Anthropometry (1993 : Geneva S, Organization WH. Physical status : the use of and interpretation of anthropometry , report of a WHO expert committee [Internet]. World Health Organization; 1995 [citato 27 febbraio 2023]. Disponibile su: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37003>
286. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: The Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr Rev.* gennaio 1996;54(1 Pt 2):S59-65.

287. Guigoz Y. The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature--What does it tell us? *J Nutr Health Aging*. 2006;10(6):466–85; discussion 485-487.
288. Klonoff-Cohen H, Barrett-Connor EL, Edelstein SL. Albumin levels as a predictor of mortality in the healthy elderly. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1 marzo 1992;45(3):207–12.
289. Phillips A, Shaper AG, Whincup P. ASSOCIATION BETWEEN SERUM ALBUMIN AND MORTALITY FROM CARDIOVASCULAR DISEASE, CANCER, AND OTHER CAUSES. *The Lancet*. 16 dicembre 1989;334(8677):1434–6.
290. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [citato 8 marzo 2023]. Disponibile su:
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0261561418324324?token=2C6F293B3B40AE012A2E5539E26AAD2CA1C4811A6F28E3E70A035D28F9DFD2C8AF66D32CB1223E9C7AB55C3CBAC41212&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230308070105>