



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Medicina

Dipartimento di Scienze Biomediche

Corso di Laurea Magistrale in Scienze e Tecniche dell'Attività Motoria Preventiva e
Adattata

Tesi di Laurea

**Invecchiare in salute: l'intreccio tra attività fisica, appetito e benessere
negli anziani**

Relatore: Prof. Moro Tatiana

Correlatore: Dott. Gonnelli Federica

Laureando: Leone Giovanni

Anno Accademico 2022/2023

INDICE

PREFAZIONE.....	1
1) INVECCHIAMENTO E ATTIVITÀ FISICA.....	2
<i>1.1 Principali modificazioni che si realizzano con l'invecchiamento.....</i>	<i>3</i>
<i>1.2 Effetti positivi dell'attività fisica sull'invecchiamento.....</i>	<i>8</i>
<i>1.3 La resistenza anabolica.....</i>	<i>14</i>
2) MATERIALI E METODI.....	17
<i>2.1 Selezione dei partecipanti e criteri di inclusione ed esclusione.....</i>	<i>18</i>
<i>2.2 Test e strumenti di misurazione utilizzati per valutare i parametri di interesse.....</i>	<i>20</i>
<i>2.3 Protocollo di allenamento e supplementazione proteica.....</i>	<i>22</i>
3) RISULTATI.....	27
<i>3.1 Presentazione dei risultati.....</i>	<i>27</i>
<i>3.2 Discussione dei risultati.....</i>	<i>30</i>
4) FUTURE DIREZIONI DI RICERCA.....	33
<i>4.1 Possibili sfide e strategie per promuovere l'adesione all'attività fisica negli anziani..</i>	<i>33</i>
<i>4.2 Limiti dello studio.....</i>	<i>35</i>
5) CONCLUSIONI.....	36
6) BIBLIOGRAFIA.....	38

Background: L'invecchiamento è una condizione complessa, oltre che inevitabile, e riguarda il deterioramento graduale delle funzioni del corpo. L'esercizio fisico, associato ad una adeguata assunzione proteica giornaliera, garantiscono diversi benefici comprovati per la salute e risultano essere dei fattori chiave per influire positivamente sulla vita degli anziani.

Materiali e metodi: I 12 partecipanti al progetto "Appetite" sono soggetti over 65 che non sono particolarmente attivi dal punto di vista fisico (sotto i 150 minuti a settimana di attività moderata), che presentano un livello di appetito considerato insufficiente (valutato con questionario SNAQ) e che non assumono farmaci interferenti con l'appetito stesso. Presentano un'età media di 72 ± 5 anni, con un BMI medio iniziale di $25,2 \pm 3,8$.

Risultati: Dopo 12 settimane di intervento si è rilevato un miglioramento significativo ($p=0,006$) nel BMI dei soggetti che hanno praticato l'attività fisica. Inoltre, si riscontra anche un aumento significativo ($p=0,05$) della massima contrazione volontaria del quadricipite in coloro che hanno praticato l'esercizio fisico e assunto una supplementazione proteica.

Conclusione: Si evince che attività fisica e supplementazione proteica adeguata rappresentino una strategia efficace per il miglioramento di alcuni parametri centrali nella salute e nel benessere degli anziani.

Background: Aging is a complex, inevitable condition that involves the gradual deterioration of bodily functions. Physical exercise, associated with adequate daily protein intake, provide several proven health benefits and are key factors that play a pivotal role in enhancing the quality of life for the elderly.

Methods: The 12 participants in the 'Appetite' project are subjects over 65 years old who are not particularly physically active (less than 150 minutes/week of moderate activity), have a level of appetite considered insufficient (assessed with the SNAQ questionnaire) and don't take medications that interfere with appetite. They have an average age of 72 ± 5 years, with an initial average BMI of 25.2 ± 3.8 .

Results: After 12 weeks of intervention, a significant improvement ($p=0.006$) is detected in the BMI of the subjects who engaged in physical activity. Furthermore, there is also a significant increase ($p=0.05$) in the maximum voluntary contraction of the quadriceps in those who practiced physical exercise and consumed protein supplementation.

Conclusion: It is evident that physical activity and adequate protein represent an effective strategy for improving some central parameters in the health and well-being of the elderly.

PREFAZIONE

Il progetto “*Appetite*” nasce dalla volontà di un gruppo di ricercatori europei di trovare le migliori strategie per favorire un invecchiamento positivo e in salute nella popolazione anziana. Alla base del progetto vi sono due punti cardine fondamentali. Il primo sottolinea come le persone anziane inappetenti non riescano a far fronte in modo adeguato alle proprie esigenze nutrizionali attraverso la consueta alimentazione, innescando una serie di meccanismi che velocizzano i naturali processi di invecchiamento. Il secondo aspetto enfatizza l’importanza di praticare attività fisica in maniera regolare per contrastare tale perdita muscolare, prevenire molteplici patologie cardiovascolari e metaboliche, aumentare la massa ossea e contribuire al benessere cognitivo della persona. L’equipe dell’Università di Padova, guidata dal Professor Giuseppe De Vito, adotta un approccio globale e multidisciplinare tenendo conto degli aspetti legati alla nutrizione e all’esercizio fisico, fattori che secondo le più recenti pubblicazioni scientifiche ricoprono un ruolo cruciale nella salute della persona anziana. Pertanto, questo ambizioso progetto, mira ad unire due aspetti centrali e fondamentali della vita: alimentazione e movimento. Gli obiettivi di ricerca dello studio puntano ad approfondire l’efficacia di prodotti innovativi a base di fibre proteiche vegetali (sviluppati e approvati in un progetto precedente) all’interno di una dieta personalizzata, con o senza attività fisica, in relazione ai livelli di appetito e all’incidenza della denutrizione (ovvero la malnutrizione proteico-energetica e le carenze nutrizionali). Nelle persone anziane inappetenti la quantità di proteine e fibre è spesso inadeguata nella dieta, ma sono essenziali per la salute; così come sono bassi i livelli di attività fisica praticata, anch’essa fondamentale. Con questa tesi spero di dare rilievo all’importanza di promuovere interventi volti ad aumentare la quantità di esercizio fisico, perché assieme alla dieta alimentare sono parametri fondamentali per il benessere psicofisico.

CAPITOLO 1

INVECCHIAMENTO E ATTIVITA' FISICA

Con il termine invecchiamento, nel senso più ampio del termine, si intendono tutti quei cambiamenti che si verificano durante la vita di un organismo. In particolare, nell'uomo, come delineato da Da Costa J.P. et al. nel 2016, si tratta di un processo naturale, fisiologico e progressivo che comporta modificazioni dal punto di vista fisico, psicologico e sociale e può determinare una progressiva perdita delle capacità funzionali, con conseguente aumento del rischio di comorbidità. È una condizione complessa dal momento che si rivela essere multifattoriale (componenti genetiche, stile di vita, ambiente, dieta, livelli di attività fisica e stato generale di salute), oltre che ad essere inevitabile, variando da individuo a individuo. In generale riguarda il deterioramento graduale delle funzioni del corpo comprendendo il sistema muscolare, nervoso, cardiovascolare, respiratorio e altri apparati biologici. Oltre agli effetti fisici, si verificano anche variazioni a livello cognitivo, in aggiunta agli adattamenti sociali. Come definito dall'Istituto Superiore di Sanità, lo stato di salute nell'anziano non è più limitato alla mera assenza di malattie, ma bensì comprende anche il mantenimento del benessere fisico, psicologico e relazionale, nonostante la presenza di eventuali patologie. A tal proposito, risulta interessante la definizione di "invecchiamento attivo" fornita dalla World Health Organization nel 2002 riportata di seguito:

“L'invecchiamento attivo è definito come un processo di ottimizzazione delle opportunità di salute, partecipazione e sicurezza per migliorare la qualità della vita delle persone che invecchiano”.

Da questo concetto si evidenzia come esista un legame positivo tra l'adozione di uno stile di vita attivo nell'età avanzata (nell'ambito dell'attività fisica e sociale) e gli effetti positivi sulla salute e il benessere sia per quanto riguarda la condizione fisica sia per quella mentale, compresa la percezione di un migliore qualità e soddisfazione della vita.

1.1 Principali modificazioni causate dall'invecchiamento

In seguito, verranno descritte le principali modificazioni causate dall'avanzamento dell'età. Le prime ad essere prese in considerazione sono quelle muscoloscheletriche. Come riportato da El Assar M. et al. nel 2022, la massa e la forza muscolare iniziano a diminuire progressivamente a partire dai 30 anni e continuano a declinare nel corso della vita. Per quanto riguarda la massa, il calo è pari a circa l'1% l'anno dopo i 30 anni (Li C. et al. 2022), con aumento dopo i 60; di conseguenza si stima una riduzione della forza tra il 20-40% (a salire) all'età di 70 anni rispetto ai giovani (Shou j. et al. 2020), con inevitabile perdita di funzionalità. Questa riduzione è in parte causata dall'inattività fisica e dai bassi livelli di testosterone e ormone della crescita. Va sottolineato anche come cali la capacità di contrazione rapida a causa della perdita delle fibre veloci rispetto a quelle lente. Inoltre, a risentirne è anche la qualità muscolare evidenziata dalla riduzione dell'area trasversale delle fibre muscolari (soprattutto fibre di tipo II), dall'aumento dell'infiltrazione adiposa e del tessuto fibrotico e dalla diminuzione della densità capillare. Si osserva anche che le cellule satelliti, responsabili della riparazione dei danni muscolari e dell'aggiunta dei mio nuclei alle fibre per favorirne il mantenimento della massa, possono essere carenti o presentare senescenza. Nello specifico, la sarcopenia assume un ruolo di primaria importanza. Batsis J.A. et al. nel 2014 definiscono questa sindrome caratterizzata dalla progressiva, diffusa e generalizzata diminuzione della massa muscolare scheletrica e forza muscolare, con un impatto significativo sulla vita quotidiana delle persone. Di conseguenza, si verifica una limitazione nell'autonomia e nell'indipendenza nelle attività quotidiane, rendendo delle semplici azioni più complesse da svolgere. L'incapacità e la difficoltà nel compiere tali attività essenziali può sfociare in una maggiore dipendenza dagli altri e contribuire allo sviluppo di disabilità fisiche. Inoltre, la sarcopenia è correlata ad un aumento del rischio di cadute, fratture ossee e anche mortalità. Per diagnosticare la sarcopenia, l'EWGSOP (European Working Group on Sarcopenia in Older People) supporta l'utilizzo di criteri che includano la presenza di una bassa massa e funzione muscolare, intesa come ridotta forza o come scarse prestazioni fisiche. Rosemberg I.H. nel 1997 evidenzia come nulla incida sull'invecchiamento in modo così drammatico o potenzialmente significativo come la riduzione della massa corporea magra. A supporto di ciò, Fielding R.A. et al. nel 2011 sostengono che questo fattore ha un'influenza pesante sulla deambulazione, forza, tasso

metabolico, capacità aerobica, mobilità, assunzione di energia e di nutrienti, indipendenza e funzione respiratoria; oltre che essere un importante indicatore di disabilità. Inoltre, chiariscono che i meccanismi implicati nell'insorgenza e nella progressione della sarcopenia possono essere molteplici. I principali processi correlati sono innanzitutto legati all'età (con conseguenti cambiamenti degli ormoni sessuali e nello specifico un calo del testosterone sierico, apoptosi, disfunzioni mitocondriali), alterazioni endocrine (in particolare vengono coinvolti corticosteroidi, GH, IGF-1, funzioni anormali della tiroide e insulino-resistenza), malattie neuro-degenerative (associate a perdita di motoneuroni), inadeguata nutrizione/malassorbimento (assunzione di proteine, apporto energetico e stato di vitamina D), disuso (immobilità, inattività fisica), cachessia, ereditarietà genetica, aterosclerosi e i cambiamenti nella pro-citochine infiammatorie. McPhee J.S. et al. nel 2016 evidenziano come la sarcopenia può manifestarsi anche in altre condizioni caratterizzate da considerevole atrofia muscolare. La fragilità è una condizione che si manifesta negli anziani a causa di un accumulo graduale di deficit legati all'avanzare dell'età in vari sistemi fisiologici dell'organismo. Questi deficit inducono ad una diminuzione della capacità del corpo umano di mantenere un adeguato equilibrio interno e una minore resistenza allo stress, aumentando invece l'esposizione a diversi eventi che possono causare problemi di salute e disabilità come cadute, ospedalizzazione, bisogno di cure e mortalità. Oltre a ciò, Cruz-Jentoft A.J. et al. nel 2010 spiegano come assuma rilevanza anche il concetto di obesità sarcopenica, facendo riferimento nello specifico a soggetti con una ridotta massa corporea in proporzione alla quantità di grasso presente nel loro corpo. Riprendendo nuovamente Fielding R.A. et al., tale processo viene correlato ad una maggiore incidenza di disabilità, problemi di deambulazione e cadute. La massa muscolare è un fattore predittivo importante per quanto riguarda la forza muscolare o la funzione fisica, ma non è l'unico. Il tessuto adiposo ha numerosi effetti negativi sulla funzionalità del muscolo: un aumento importante del grasso corporeo e l'avanzamento dell'età sono correlati a una maggiore quantità di lipidi intramuscolari e a un deterioramento della qualità muscolare, definita da livelli inferiori di forza rispetto all'area della sezione trasversale. Anche le strutture ossee con l'invecchiamento subiscono delle alterazioni e dei cambiamenti fisiologici che possono influenzare la salute dello scheletro e delle articolazioni. Stefanacci R.G. nel 2022 rimarca che il picco di massa ossea (rappresentato dalla quantità di materia minerale accumulata nello scheletro) viene raggiunto intorno ai 30 anni e successivamente inizia a diminuire

gradualmente e progressivamente: tale riduzione è maggiormente accentuata nelle donne a causa della menopausa, in seguito al calo di produzione di estrogeni. Boskey A.L. et al. nel 2010 propongono questo processo come causa di osteopenia (riduzione massa ossea dovuta ad un'inappropriata produzione di matrice ossea, con densità minerale sotto i valori normali) e osteoporosi (malattia sistemica dello scheletro, caratterizzata da una ridotta massa ossea e dal deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo), causando un indebolimento del tessuto con aumento del rischio di fratture (Kanis JA. 2002). La diminuzione della densità minerale (quantità di materia minerale nelle ossa per cm^2) è influenzata da diversi aspetti, tra cui un ridotto assorbimento di calcio da parte dell'organismo e un abbassamento dei livelli di vitamina D oltre ai fattori ormonali, genetici e ambientali. A causa della carenza di tessuto osseo le vertebre possono andare incontro a crollo vertebrale, dove il corpo della vertebra tende a crollare: questo può provocare delle importanti alterazioni posturali. El Assar M. et al. approfondiscono anche un altro sistema colpito in maniera significativa dall'invecchiamento, ossia quello cardiocircolatorio. Cuore e vasi sanguigni subiscono diverse modificazioni che possono danneggiare il loro normale funzionamento: le dimensioni e lo spessore del cuore aumentano leggermente a causa dell'aumento di grandezza delle cellule del muscolo cardiaco (diminuisce il numero di miociti con aumento di dimensione dei rimanenti, determinando ipertrofia dei cardiomiociti). Questo causa una maggiore rigidità delle pareti cardiache e riduce la capacità del cuore di riempirsi completamente di sangue prima della contrazione (in particolare può manifestarsi un deficit nel riempimento efficace del ventricolo sinistro). Questi meccanismi possono causare insufficienza cardiaca, specialmente in soggetti anziani che presentano anche ipertensione, obesità e diabete. Secondouno studio di de Rezende et al. del 2017 si verifica anche una riduzione della capacità di lavoro del cuore con conseguente diminuzione della gitta sistolica, aumento della resistenza della circolazione polmonare, riduzione della tenuta delle valvole venose e riduzione della frequenza cardiaca massima (la frequenza cardiaca a riposo rimane invariata o risulta leggermente più bassa). Inoltre, si assiste ad un aumento della matrice extracellulare, alterata produzione delle proteine contrattili e regolatrici, aumento di depositi di grasso e collagene nelle strutture valvolari che portano alla formazione di calcificazioni: la diretta conseguenza di tutte queste alterazioni è la riduzione della funzionalità cardiaca. Nell'anziano si riduce anche la capacità di aumentare la funzionalità del cuore quando è richiesta, soprattutto in maniera repentina, a causa della riduzione del

Sistema Nervoso Autonomo (SNA) di controllare le variazioni di contrazione e all'alterazioni nel sistema di conduzione. Un altro aspetto riguarda i vasi sanguigni, anch'essi tendono ad irrigidirsi e inspessirsi divenendo meno elastici (Donato A.J. et al. 2018), in quanto il tessuto all'interno delle pareti perde la sua componente elastica con aumento di collagene (manifestando disfunzione endoteliale: vasodilatazione endoteliale-dipendente compromessa, de Rezende M.L. et al. 2017). Nello specifico le arterie hanno minor capacità di espandersi quando viene pompato sangue nella loro direzione. Tra i principali contributori alla disfunzione vascolare correlata all'età ci sono anche lo stress ossidativo e l'infiammazione cronica di basso grado (de Rezende et al. 2017). Particolare attenzione va dedicata alla pressione sanguigna, che tende ad aumentare in conseguenza a tutti le variazioni viste in precedenza, soprattutto durante la fase di contrazione del cuore (sistole): questo processo può essere accentuato anche da una riduzione della funzione dei barocettori. Con l'avanzare dell'età, anche l'apparato respiratorio subisce una serie di modificazioni anatomiche e funzionali che possono influenzare e compromettere la capacità polmonare e la forza dei muscoli respiratori. Già dai 30 anni si può osservare un iniziale declino della funzione respiratoria, con un'importante accelerazione dopo i 50. Fleg J.L. nel 2012 evidenzia che le alterazioni riguardano una diminuzione del volume corrente e della capacità vitale forzata (che si riduce fino al 75%) e un aumento del volume residuo (che passa dal 20% al 35% tra i 20 e i 60 anni), con quest'ultimo parametro legato alla maggior richiesta di atti respiratori. Inoltre, come sottolineano Chen H.I. et al. nel 1989 si osserva una diminuzione del flusso espiratorio (ovvero quanto velocemente è possibile espirare) e un aumento della capacità funzionale residua. Si notano anche riduzioni della Forced Expiratory Volume (FEV) e della Forced Expiratory Volume in one second (FEV1) (valori che riflettono la funzione polmonare dinamica e l'eventuale presenza di ostruzioni nelle vie aeree). Lo studio di Rossi A. et al. nel 2013 riporta le modificazioni morfologiche. Quest'ultime riguardano gabbia toracica e polmoni: la postura tende a peggiorare con l'età, con un progressivo aumento dell'atteggiamento cifotico limitando la normale espansione e accentuando la rigidità della gabbia e di conseguenza dei polmoni (soggetti a minor espansione), il tutto accentuato dalla conformazione a botte delle costole. I polmoni stessi assumono una forma più arrotondata perdendo di elasticità; la superficie di scambio per i gas diminuisce, e il declino dei muscoli respiratori (tra cui diaframma e intercostali) contribuisce a una riduzione della forza di inspirazione ed espirazione. Infatti, anche in questi muscoli si

avverte perdita di forza, atrofia e diminuzione delle fibre veloci, oltre che una riduzione della massima pressione inspiratoria ed espiratoria. Il parametro che viene maggiormente preso in considerazione per valutare la capacità funzionale massima è il consumo massimo di ossigeno misurato (massima capacità del sistema cardiopolmonare di trasportare O₂ ai muscoli e l'abilità di questi di utilizzarlo per la contrazione muscolare). È stato dimostrato che il picco di VO₂ tipicamente cala tra l'8 e il 10% per ogni decade di età in uomini e donne sane, con un peggioramento tra il 20% e il 25% per decade in soggetti con più di 70 anni (Fleg J.L. et al. 1988; Fleg J.L. et al. 2005). Infine, un altro sistema che subisce in maniera significativa gli effetti dell'invecchiamento è quello nervoso: si verificano variazioni che possono determinare deterioramento delle funzioni cognitive e motorie. Nel cervello si osserva principalmente una riduzione del volume cerebrale (-0,5%/anno), inoltre si manifesta una perdita neuronale. Ad essere maggiormente intaccate sono la memoria a breve termine e la capacità di apprendere nuove informazioni, seguite dalle capacità verbali e di linguaggio, come esposto da Schönknecht P. et al. nel 2007. Altri fattori coinvolti sono i cambiamenti delle sostanze chimiche cerebrali (neurotrasmettitori), l'accumulo di sostanze tossiche nel tempo e aspetti ereditari. È importante sottolineare anche come si riduca il flusso sanguigno cerebrale, e questa riduzione può essere aggravata da aterosclerosi delle arterie deputate ad irrorare l'encefalo. Per quanto riguarda il midollo spinale, invecchiando si assiste a cambiamenti delle vertebre, che diventano più dure e fragili: questo processo può comportare come conseguenze un aumento di pressione sul midollo stesso e sulle radici nervose spinali, danneggiando potenzialmente le fibre nervose. Per i nervi periferici, a causa della degenerazione delle guaine mieliniche può presentarsi un rallentamento della conduzione nervosa, oltre che ad una compromissione del rilascio di neurotrasmettitori; così come si possono verificare problematiche dovute ad una riduzione del flusso sanguigno. Le dirette conseguenze di tutte queste variazioni sulla funzionalità fisica consistono nell'aumento dei tempi di reazione ed esecuzione di compiti (in quanto il cervello elabora gli impulsi nervosi in modo più lento), riduzione della capacità di reazione, rallentamento della capacità di sviluppo motorio (alterazione nell'apprendimento e riproduzione di movimenti), difficoltà decisionale in tempi ristretti (maggiore rischio cadute), oltre che ad un calo della sensibilità e dei riflessi (Maiese K. 2021). L'unità motoria costituisce l'elemento fondamentale nel sistema neuromuscolare, è una componente essenziale per il movimento e la forza. Con l'invecchiamento, si assiste a dei significativi cambiamenti nelle

dimensioni, nella proprietà e nella morfologia di queste unità, associati ai mutamenti degli input provenienti dal sistema nervoso. Si verifica una vera e propria perdita di unità motorie, oltre che ad alterazioni nella struttura e nelle proprietà di quelle rimanenti. Hunter S.K. et al. nel 2016 mostrano come la perdita di innervazione delle fibre muscolari da parte dei motoneuroni alfa rientri tra le cause principali della sarcopenia: questo fenomeno avviene in conseguenza dell'apoptosi dei motoneuroni spinali e della ritrazione dell'assone distale. Questi eventi interferiscono anche con il normale ciclo di denervazione e reinnervazione delle fibre che avviene nel corso della vita. L'assone danneggiato si ritira dalle fibre che solitamente innerva, successivamente queste fibre vengono reinnervate attraverso il processo di germinazione collaterale compiuta dagli assoni adiacenti. Liguori I. et al. nel 2018 dimostrano che con l'età avanzata, questo processo di denervazione e reinnervazione accelera mentre le fibre muscolari diminuiscono di numero e le rimanenti vengono maggiormente sollecitate. Le conseguenze funzionali sugli individui iniziano ad essere prese in considerazione a partire dai 50-60 anni con un importante aumento oltre gli 80: l'esito rivela un impatto significativo sulla salute e l'autonomia nella vita quotidiana con un aumento di possibilità di sviluppo di disabilità. La mancata reinnervazione colpisce in particolare le fibre muscolari di tipo II, le quali perdono la connessione con i motoneuroni adibiti al loro controllo. Queste fibre, che sarebbero destinate a morire, possono essere reinnervate dai motoneuroni delle fibre di tipo I adiacenti: questo processo, che prende il nome di effetto di reinnervazione, permette il salvataggio della struttura muscolare, ma ha anche come conseguenza una perdita della capacità di contrazione e della funzionalità del muscolo coinvolto, a causa della concentrazione di fibre di tipo I adiacenti (effetto grouping) (Hepple RT et al. 2016; Lexell J. et al. 1991).

1.2 Effetti positivi dell'attività fisica sull'invecchiamento

L'inattività fisica contribuisce in maniera rilevante a gran parte delle situazioni descritte in precedenza. L'esercizio fisico garantisce diversi benefici comprovati per la salute e risulta essere uno dei fattori chiave modificabili per influire positivamente sulla funzionalità negli anziani: migliora e mantiene la capacità di svolgere le attività quotidiane e i sistemi

cardiorespiratorio metabolico e muscoloscheletrico, aiuta a mantenere un Body Mass Index (BMI) adeguato, e a prevenire o ritardare malattie cardiovascolari, tumori, diabete, declino cognitivo e rischio di mortalità per tutte le cause. Il mantenimento di uno stile di vita fisicamente attivo attraverso la mezza età e la vecchiaia è associato a una migliore salute. Ma, anche per coloro che erano relativamente sedentari fino all'età adulta, non è mai troppo tardi perché iniziare un nuovo regime di esercizio in età avanzata comporta comunque miglioramenti significativi. Per mettere in luce i benefici determinati dall'esercizio fisico Landi F. et al. nel 2018 hanno preso in considerazione soggetti (più e meno anziani) sedentari e fisicamente attivi. Ciò che emerge è che i partecipanti che praticavano esercizio fisico hanno mostrato un BMI inferiore e una pressione arteriosa sistolica e livelli di colesterolo più bassi rispetto al gruppo inattivo. Hanno sottolineato anche come con l'aumentare dell'intensità dell'attività, dalla semplice camminata nel tempo libero ad un resistance training (RT), le prestazioni fisiche abbiano subito dei significativi miglioramenti: i soggetti più anziani che praticavano RT hanno eseguito il chair stand test con un tempo paragonabile a quello dei partecipanti sedentari di mezza età. Coloro che svolgevano soltanto passeggiate tranquille hanno mostrato lo stesso calo di prestazioni osservato nel gruppo sedentario, invece i partecipanti che erano impegnati nell'allenamento aerobico (AET) o di resistenza hanno mostrato differenze positive: nello specifico, i partecipanti con più di 80 anni che praticavano attività aerobiche hanno mostrato le stesse prestazioni registrate nel gruppo di 70-74 anni, sempre gli ultraottantenni coinvolti in allenamenti di RT si sono comportati in modo simile agli iscritti di 50-54 anni inattivi. Zhang Y. Et al. nel 2021 attraverso questa metanalisi evidenzia come l'esercizio fisico (tutti gli studi includevano RT nel protocollo di allenamento, alcuni lo hanno associato anche a balance training e AET) ha determinato benefici significativi sui partecipanti. In particolare, i parametri con maggiore focus sono stati la forza muscolare (forza di presa, estensione del ginocchio e chair stand test), le prestazioni fisiche (timed up and go e velocità dell'andatura) e la composizione corporea (indice di massa muscolare scheletrica e muscolo scheletrico appendicolare) rispetto ad un gruppo di controllo di soggetti anziani con sarcopenia. In uno studio del 2017, dos Santos L. et al. sostengono che i miglioramenti nei parametri di forza possono essere in parte spiegati dagli adattamenti neuronali, oltre che dall'aumento delle fibre muscolari e dalla sincronizzazione delle contrazioni muscolari. Infatti, durante l'attività fisica le fibre muscolari vengono ristrutturare determinando un aumento dell'attività neuronale, la quale

stimola l'aumento della forza, come sostengono Wu S. in una ricerca del 2020. La velocità dell'andatura e la performance nel TUG sono fattori utilizzati per valutare le prestazioni fisiche, ritenute dall'EWGSOP un criterio necessario da prendere in considerazione per misurare la gravità della sarcopenia: i miglioramenti in questi parametri suggeriscono come la forza sia in stretta relazione con le prestazioni fisiche, anche in soggetti con età superiore a 75 anni. Per valutare la quantità e la qualità muscolare in questi soggetti sarcopenici è stato utile l'uso di DXA e BIA per rilevare la massa muscolare scheletrica e la massa muscolare scheletrica appendicolare. Entrambi questi valori sono migliorati significativamente con l'esercizio: Harber M.P. et al. nel 2009 riportano che la motivazione potrebbe risiedere nel fatto che la massa muscolare migliorata è indice di un potenziale anabolico dell'esercizio, provocando uno stimolo ipertrofico e positivo attraverso l'RT e l'AET. Inoltre, Harber M.P. et al. nel 2012 rimarcano il fatto che il miglioramento della massa muscolare scheletrica potrebbe essere attribuito all'aumento delle dimensioni delle fibre muscolari lente, e all'aumento delle dimensioni delle fibre a contrazione rapida (soggette a deterioramento con l'avanzare dell'età) (Liao C.D. et al. 2018). Infine, è stato dimostrato come l'intensità di esercizio più indicata sia quella da moderata a vigorosa (stimola la sintesi proteica), sia per i miglioramenti nel TUG sia nella massa muscolare scheletrica in confronto rispettivamente all'intensità vigorosa e alla bassa intensità. Un'ulteriore conferma ci giunge da Fiatarone M.A. et al. che nel 1994 dimostrano come un protocollo di RT ad alta intensità (60-80% 1 RM, 3 giorni a settimana per 10 settimane con focus sui muscoli estensori dell'anca e ginocchio, scelti perché maggiormente attivati nelle attività funzionali) abbia prodotto dei miglioramenti significativi nella forza e aumentato l'area di sezione trasversale del muscolo, con specifica attenzione alla velocità di andatura abituale, la capacità di salire le scale e il livello generale di attività fisica. McPhee J.S. et al. nel 2016 hanno invece focalizzato l'attenzione sull'importanza di allenare i flessori plantari della caviglia (muscoli del polpaccio) poiché la perdita di potenza in questo gruppo muscolare è associata a una velocità di camminata più lenta e l'aumento della potenza con l'allenamento migliora l'equilibrio e mobilità. L'attività fisica svolge anche un ruolo cruciale nel rimodellamento osseo e nella prevenzione delle perdite di densità ossea: uno stile di vita attivo ed esercizi fisici improntati "sul carico" possono aiutare a preservare la salute delle ossa e delle articolazioni, soprattutto con l'avanzare dell'età. Le attività di tipo aerobico, come la camminata o il jogging, aumentano in maniera modesta il carico sullo scheletro, dimostrandosi meno efficaci nel

prevenire e combattere l'osteoporosi data la loro scarsa capacità di aumentare le forze di carico e le sollecitazioni sull'osso per indurre cambiamenti nella densità minerale ossea (BMD). L'esercizio di forza è ritenuto uno stimolo positivo importante e impattante sulla massa ossea, grazie alla capacità di aumentare le forze di carico e le sollecitazioni sull'osso per indurre cambiamenti nella BMD. In una revisione sistematica Gómez-Cabello A. et al. nel 2012 deducono che i miglioramenti sono legati a protocolli di allenamento che includono esercizi di forza ad alta intensità di carico e impatto; così come un programma multicomponente che comprende forza, aerobico, allenamento ad alto impatto e/o carico (corsa, camminata su step, salti, squat jump, esercizi con bande... per una durata di almeno 4-6 mesi con 3 allenamenti a settimana). In particolare, Zehnacker C.H. et al. nel 2007 mostrano come programmi di RT con intensità tra il 70-90% di 1 RM possano aiutare a prevenire il declino della massa ossea, oltre che a determinarne un miglioramento, specialmente nelle donne. Le zone ad essere maggiormente interessate e colpite dai miglioramenti sono il collo del femore, la colonna lombare e il radio, mentre la massa ossea di tutto il corpo sembra essere meno suscettibile, dato che il beneficio per la densità minerale è limitato principalmente alle ossa direttamente coinvolte nell'esercizio. La maggior parte degli studi riportati in questa metanalisi sempre condotta da Chodzko-Zajko W.J et al. dimostrano un aumento della massa magra con un allenamento RET ad alta intensità. Questi miglioramenti possono essere dovuti all'aumento delle aree della sezione trasversale muscolare (Roth S.M. et al. 2001) e dei volumi (Roth S.M. et al. 2001), oltre che il risultato di un aumento dell'area delle fibre di tipo IIa (Bamman M.M. et al. 2003). Emerge anche che gli anziani dimostrano ipertrofia del tessuto muscolare tra il 10% e il 62% dopo RET. In seguito, è stato rilevato che la RET di intensità moderata o alta riduce la massa grassa corporea totale (FM), con perdite che vanno dall'1,6% al 3,4%. Negli studi che hanno incluso soggetti adulti di mezza età e anziani in sovrappeso, l'AET di intensità moderata ($\geq 60\%$ di $V'O_2\max$) senza modifiche dietetiche si è dimostrata generalmente efficace nel ridurre il grasso corporeo totale, con effetti significativi sulla perdita di grasso dalla regione intra-addominale (viscerale). L'AET, indipendentemente dalle variazioni dietetiche, può indurre molteplici cambiamenti che migliorano la capacità dell'organismo di mantenere il controllo glicemico a riposo, di eliminare i lipidi aterogenici (trigliceridi) dalla circolazione dopo un pasto e di utilizzare preferenzialmente i grassi come carburante muscolare durante l'esercizio submassimale (sempre Chodzko-Zajko W.J et al.). L'idoneità cardiorespiratoria (CRF) è la

capacità del sistema cardiovascolare (cuore e vasi sanguigni) e respiratorio (polmoni) di fornire ossigeno al sistema muscolo-scheletrico durante un'attività fisica prolungata. Da uno studio di Jackson et al. del 2009 emerge che questa misura tendenzialmente diminuisce con un tasso non lineare che accelera dopo i 45 anni di età ed è influenzato dallo stile di vita. Uno dei parametri maggiormente considerati nella valutazione della forma fisica è il massimo consumo di ossigeno (VO₂ max): è possibile ipotizzare che un livello elevato di VO₂max sia associato ad un miglioramento o mantenimento delle funzioni cardiache, muscolari, cerebrali, polmonari, epatiche e renali (nonché un fattore chiave per l'indipendenza) nei soggetti di mezza età e anziani. Il valore CRF identificato dalla US Social Security Administration come soglia per un livello insufficiente di vita in modo indipendente è di 18 ml/kg al minuto o meno ($\leq 5,1$ MET). L'esercizio aerobico regolare aumenta il VO₂max. Chodzko-Zajko W.J. et al. nel 2009 hanno chiarito che programmi di allenamento AET con intensità $\geq 60\%$ del VO₂max, con frequenza ≥ 3 volte a settimana e durata ≥ 16 settimane possono aumentare significativamente il VO₂ max in soggetti anziani, anche con età superiore a 75 anni. Nello studio si registrano anche importanti adattamenti cardiovascolari in anziani (normotesi), che sono evidenti a riposo e in risposta all'esercizio dinamico acuto: frequenza cardiaca inferiore sia a riposo sia durante qualsiasi carico di lavoro submassimale, minor aumento della pressione arteriosa sistolica, diastolica e media (diminuzione delle resistenze vascolari) durante l'esercizio submassimale. Inoltre, si verificano miglioramenti della capacità vasodilatatorie e di assorbimento di O₂ dei gruppi muscolari allenati. Come riportano Tanaka H. et al. nel 2000 si assiste a numerosi effetti positivi cardioprotettivi (calo dei parametri di rischio per l'aterosclerosi come la concentrazione di trigliceridi a favore di un aumento di HDL, anche nei soggetti con dislipidemia si assiste ad un aumento del consumo di lipidi come substrato energetico a causa dell'attività della lipoproteina lipasi con aumento del colesterolo HDL) e riduzione della rigidità delle grandi arterie elastiche. Si denotano miglioramento della funzione endoteliale (DeSouza C.A. et al. 2000), dei barorecettori e aumento del tono vagale (Okazaki et al. 2005), diminuzione di marcatori di infiammazione e trombosi, oltre ad un'azione sull'obesità (diminuisce l'insulina, la resistenza vascolare e diminuisce l'attività simpatica). Inoltre, si assiste anche ad un aumento della concentrazione plasmatica di ossido nitrico (vasodilatatore), con conseguente aumento del lume arterioso e ridotta resistenza al flusso sanguigno con massimizzazione della perfusione tissutale. Sempre secondo Chodzko-Zajko

W.J. et al. gli esercizi di forza sono consigliati in associazione a esercizi aerobici: l'intensità varia dal 30 all'80% dell'1RM e in base al livello di affaticamento dell'individuo. Questa associazione è stata proposta come strategia efficace per ridurre la pressione arteriosa sia sistolica che diastolica nei soggetti preipertesi e ipertesi. Infine, secondo El Assar M. et al. anche lo stretching si è rivelato utile per ridurre la rigidità arteriosa, migliorare la funzione endoteliale e ridurre la pressione sanguigna, in particolare la pressione diastolica. Un altro aspetto collegato con lo svolgimento regolare di attività fisica è un ridotto rischio di demenza o declino cognitivo negli anziani. Dallo studio di Colcombe S. et al. del 2003 si evince che la pratica di esercizio aerobico può comportare miglioramenti della memoria a breve termine, dell'attenzione e del tempo di reazione. La partecipazione sia all'AET che alla RET da sola, e specialmente in combinazione, porta a miglioramenti sostenuti nelle prestazioni cognitive, in particolare per i compiti di controllo esecutivo. La spiegazione data da Kramer et al. nel 2006 considera l'aumento del flusso sanguigno cerebrale, l'aumento del volume cerebrale, gli aumenti del fattore neurotrofico derivato dal cervello e miglioramenti nei sistemi di neurotrasmettitori e nella funzione IGF-1 in risposta all'allenamento come possibili motivazioni. Infine, l'esercizio fisico sembra rallentare la perdita di cellule nervose nelle aree del cervello coinvolte nella memoria: aiuta anche a conservare il buon funzionamento delle cellule nervose rimanenti. È stato riscontrato anche un ridotto rischio di depressione clinica (Blumenthal J.A. et al. 1999) riportata come evento frequente negli anziani over 65 da Roblin J. nel 2015, o ansia in seguito ad una migliore forma fisica o alla partecipazione all'AET o RET. L'impatto sul benessere psicologico avviene attraverso la riduzione dell'adiposità viscerale insieme all'aumento associato del cortisolo (Porter N.M. et al. 1998) e delle adipochine infiammatorie (Yaffe K. et al. 2007) che sono state implicate nell'atrofia dell'ippocampo, nei disturbi cognitivi e affettivi (Lyons D.M. et al. 2004). Il risultato complessivo è un beneficio su diversi indici che influiscono sulla salute e il benessere come l'ansia, la depressione (con tassi di risposta dal 25% all'88%), il benessere generale e la qualità della vita (es. dolore corporeo, vitalità, funzionamento sociale, morale e qualità del sonno).

1.3 La resistenza anabolica

Un approfondimento va dedicato anche alla questione della resistenza anabolica. Il mantenimento della massa muscolare scheletrica si ottiene grazie al bilancio proteico netto giornaliero tra tassi di sintesi delle proteine muscolari e degradazione delle stesse. In caso di squilibrio negativo del turn over proteico, le proteine del muscolo scheletrico vengono perse irreversibilmente, come si osserva nell'invecchiamento: si assiste ad un rapporto di squilibrio tra sintesi e degradazione proteica con sbilancio a favore della degradazione. La perdita di proteine muscolari può avvenire principalmente a causa di tre meccanismi principali: l'aumento della degradazione proteica, la riduzione della sintesi proteica o la combinazione delle due vie. El Assar M. et al., elencando i fattori principali che possono contribuire a sviluppare la resistenza anabolica alla sintesi di proteine nei muscoli, includono la compromissione della digestione delle proteine e del conseguente assorbimento degli aminoacidi (limitando la disponibilità in circolo degli aminoacidi stessi derivati dalle proteine alimentari per la sintesi proteica muscolare, in parte causata anche da una maggiore quantità di aminoacidi ingeriti trattenuti nell'area splancnica dopo l'assorbimento intestinale). Viene coinvolta anche la perfusione del tessuto muscolare mediata dall'insulina (riduzioni del reclutamento capillare insulino-mediato e limitazioni nella perfusione del tessuto muscolare postprandiale). Riprendendo lo studio di Liguori et al., un ruolo importante lo riveste anche l'assorbimento degli aminoacidi nei muscoli e una quantità ridotta/stato di attivazione alterato delle principali proteine di segnalazione (per esempio mTORC1-p70S6K, con il muscolo che fatica a ricevere segnali; downregulation nel metabolismo glicolitico delle fibre muscolari, specialmente quelle di tipo II; diminuzione del GLUT4). I ricercatori riportano anche una diminuzione delle vie di sintesi proteica e un aumento dei fattori che inducono l'atrofia muscolare (resistenza all'insulina e dei ridotti livelli di IGF-1 per attivare mTOR; ridotta attività di scomposizione da parte del proteasoma dell'ubiquitina con conseguente accumulo di proteine danneggiate). Lo studio di Burd N.A. et al. del 2013 suggerisce che possono essere necessarie maggiori quantità di proteine alimentari per stimolare nel migliore dei modi la risposta di sintesi proteica negli anziani (influenza del rapporto

dose-risposta): infatti è possibile che si verifichi una sensibilità minore della sintesi proteica muscolare all'ingestione di quantità ridotte (<20 g) di proteine alimentari.

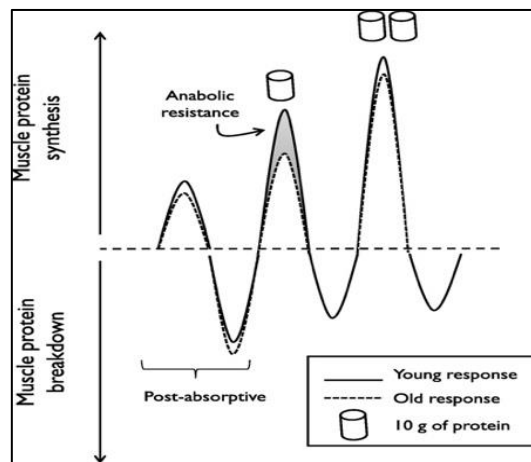


Figura 1: rappresentazione grafica della relazione dose-risposta in seguito all'assunzione proteica in giovani e anziani.

Paddon-Jones D et al. nel 2008 dimostrano che un ruolo importante per contrastare questa situazione lo ricopre sicuramente la nutrizione proteica, dato che questo macronutriente ha la più forte azione anabolizzante sul tessuto muscolare scheletrico (e risulta essere il macronutriente più suscettibile alla resistenza anabolica con l'invecchiamento). Infatti, dal loro studio si evince che la dose di proteine da assumere per gli anziani sia probabilmente superiore a quella attualmente raccomandata pari a $\sim 0,8$ g/kg/d e sarà più vicina a $\sim 1,2$ g/kg/d (o superiore). Inoltre, Børsheim E. et al. in uno studio del 2008 precisano che anche la qualità delle proteine è probabilmente un altro fattore importante per l'invecchiamento muscolare: in particolare, le proteine alimentari di qualità superiore sono generalmente più ricche di leucina in termini di contenuto totale di aminoacidi e, come tali, forniscono un segnale anabolico più potente al tessuto muscolare scheletrico. Anche la frequenza dei pasti giornalieri può essere una variabile importante che modula il bilancio proteico netto delle 24 ore. Tuttavia, l'assunzione di un integratore alimentare contenente aminoacidi può essere un approccio pratico per migliorare la massa muscolare e la forza negli anziani. Un altro fattore chiave ed efficace per combattere l'insensibilità agli aminoacidi per la sintesi proteica legata all'età è l'esercizio fisico. Burd N.A. et al. sostengono che quest'ultimo (in particolare RT), eseguito prima dell'assunzione di proteine, sembra aumentare drasticamente la sensibilità agli aminoacidi della dieta nella fase di recupero. Va sottolineato anche che l'esercizio di resistenza può aumentare la sensibilità delle risposte sintetiche delle proteine muscolari

all'apporto alimentare di amminoacidi per più giorni in seguito all'attività. Ciò che risulta essere particolarmente interessante sta nel fatto che già con una bassa intensità si hanno effetti positivi nell'abolire l'insulino-resistenza legata all'età della sintesi proteica muscolare. Inoltre, poiché uno stile di vita sedentario (compresi periodi di disuso muscolare) probabilmente tendono ad esacerbare ulteriormente gli effetti negativi descritti in precedenza, è consigliabile aumentare l'attività quotidiana al di fuori dell'esercizio fisico nel tempo libero.

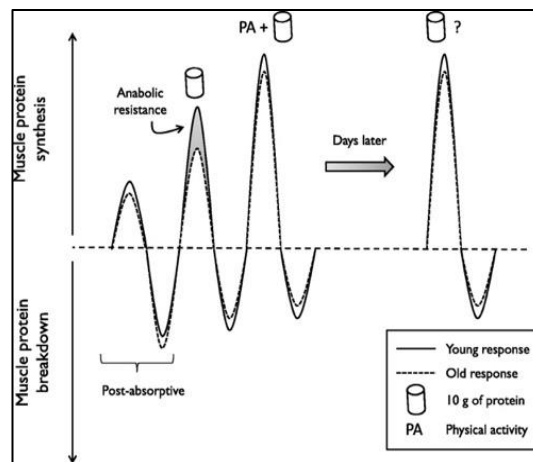


Figura 2: rappresentazione grafica della risposta all'assunzione di proteine in seguito ad una seduta di allenamento in giovani ed anziani.

CAPITOLO 2

MATERIALI E METODI

Come si evince dal titolo “Appetite”, l’obiettivo di questo studio, condotto in quattro paesi dell’Unione Europea (Italia, Germania, Francia e Irlanda), è quello di trovare una soluzione per il miglioramento dell’appetito in soggetti anziani che possono incorrere in un rischio di malnutrizione. I partecipanti ritenuti idonei per questo progetto sono soggetti over 65 di entrambi i sessi che non sono particolarmente attivi dal punto di vista fisico (sotto i 150 minuti a settimana di attività moderata), che presentano un livello di appetito considerato insufficiente e che non assumono farmaci interferenti con l’appetito stesso (es. benzodiazepine). Lo studio è stato condiviso alla popolazione di riferimento attraverso un’importante opera di volantinaggio e divulgazione in collaborazione con il comune di Padova, assieme ad un intervento in diretta televisiva su “TGR Veneto” effettuato dal professor Giuseppe De Vito, direttore del Campus Biomedico Vallisneri e docente di Fisiologia Umana presso il Dipartimento di Scienze Biomediche dell’Università di Padova. In questo studio multicentrico randomizzato e controllato, un disegno fattoriale due per due ha individuato come obiettivo il tentativo di definire l’impatto individuale e combinato di due condizioni di intervento: si tratta di dieta personalizzata e attività fisica. Nello specifico, i soggetti sono stati divisi in modo casuale in quattro gruppi differenti tra loro, tutti della durata di 12 settimane. Un percorso prevede lo svolgimento di attività fisica due volte alla settimana in un contesto sociale di gruppo (percorso PA), il secondo fornisce indicazioni nutrizionali personalizzate associate ad una supplementazione proteica (percorso PN), il terzo mette assieme entrambi gli interventi (nutrizionale e dell’attività fisica, percorso PA+PN) mentre l’ultimo suppone il mantenimento delle abitudini quotidiane di vita (percorso CTRL). Al termine del periodo di 12 settimane, indipendentemente dal percorso intrapreso, vengono ripetute le valutazioni iniziali sulla salute e sullo stato psicofisico.

2.1 Selezione dei partecipanti e criteri di inclusione ed esclusione

Successivamente alle richieste di partecipazione giunte all'Ateneo, si effettua uno screening per selezionare i soggetti ritenuti conformi ai criteri di inclusione stabiliti dal protocollo iniziale. Ogni possibile candidato viene contattato telefonicamente e sottoposto a specifiche domande e questionari per valutare l'opportunità di partecipare al progetto. All'inizio vengono poste delle domande sulle caratteristiche personali. Dopo l'analisi anagrafica, si valuta il grado di indipendenza nelle attività quotidiane (vita casalinga, preparazione dei pasti), la disponibilità a viaggiare fino all'Università di Padova per gli incontri, il vaccino per il Covid-19 e la disponibilità ad essere randomizzati in uno dei gruppi di intervento: in caso di risposta negativa i soggetti non possono essere inclusi. La risposta positiva ad eventuali traslochi di casa e ulteriori partecipazioni ad altri studi di ricerca porta all'esclusione. In seguito, vengono analizzati i livelli di appetito tramite il questionario SNAQ ("Simplified Nutritional Appetite Questionnaire"), utile per valutare l'inappetenza e il rischio di malnutrizione in individui anziani. Lau S. et al. nel 2020 suggeriscono un cut-off ottimale per lo SNAQ pari a ≤ 15 per la valutazione del rischio di malnutrizione. Questo questionario potrebbe significare una valida opportunità per individuare precocemente casi di rischio di malnutrizione in individui relativamente sani e, di conseguenza, portare ad una valutazione nutrizionale preventiva per scongiurare esiti avversi e consentire agli anziani di vivere in salute. Infatti, viene sottolineato anche come lo SNAQ sia significativamente associato alla fragilità sociale, alla mobilità e alla funzione muscolare. Inoltre, è stato associato a depressione, benessere emotivo, storia di perdita di peso, presenza di malattie respiratorie e basso apporto energetico (Nakatsu et al. 2015). Il questionario è progettato per essere semplice da utilizzare e comprende una serie di domande che mirano a raccogliere informazioni sull'appetito e sulla soddisfazione alimentare: in base alle risposte fornite dall'individuo viene calcolato il punteggio totale e i punteggi più bassi possono indicare una maggiore probabilità di problemi nutrizionali. Le domande sono strutturate come segue: al soggetto viene enunciata una frase che deve essere completata con una delle possibili risposte fornite dal ricercatore.

Appetite (SNAQ)	
Il mio appetito è....	a) Molto scarso (1) b) Povero (2) c) Nella media (3) d) Buono (4) e) Molto buono (5)
Quando mangio...	a) Mi sento sazio dopo aver mangiato solo pochi bocconi (1) b) Mi sento sazio dopo aver mangiato circa un terzo di un pasto (2) c) Mi sento sazio dopo aver mangiato più della metà di un pasto (3) d) Mi sento sazio dopo aver mangiato la maggior parte del pasto (4) e) Non mi sento quasi mai sazio (5)
Sapori del cibo...	a) Pessimo (1) b) Cattivo (2) c) Nella media (3) d) Buono (4) e) Molto buono (5)
Normalmente mangio....	a) Meno di un pasto al giorno (1) b) Un pasto al giorno (2) c) Due pasti al giorno (3) d) Tre pasti al giorno (4) e) Più di tre pasti al giorno (5)
SNAQ total score	

Tabella 1: Questionario SNAQ. Ad ogni risposta corrisponde un punteggio (da 1 a 5), sono stati considerati includibili i soggetti che hanno totalizzato un risultato totale (somma dei punteggi in base alla risposta) uguale o inferiore a 16 oppure che hanno risposto con a/b/c alla prima domanda. E' stato scelto 16 come cut off per prendere in considerazione tutti i soggetti che possono essere a rischio di malnutrizione oppure possono esserlo in un futuro ravvicinato.

Poi si esaminano i livelli di attività fisica, che non devono superare: le due sessioni regolari di RT a settimana e i 150 minuti di esercizio moderato o vigoroso (come nuoto, danza, jogging, bicicletta) settimanali. Con i dati forniti su peso e altezza, viene calcolato il BMI, che deve rientrare tra 20 e 30 per essere accettato. Inoltre, vengono esclusi coloro che hanno perso più del 5% del peso corporeo negli ultimi tre mesi, indagando anche eventuali perdite di peso negli ultimi sei mesi (quanti kg, per quanto tempo, se per scelta propria o meno). Si esegue anche uno screening medico per indagare la presenza di: Alzheimer, tumori, depressione, schizofrenia o disordini psicotici, interventi chirurgici programmati, interventi bariatrici o di riduzione dello stomaco, l'incapacità di camminare, fumo, perdita di gusto e

olfatto in seguito al Covid-19. Vengono raccolte informazioni anche riguardo altre condizioni mediche da tenere in considerazione, così come l'assunzione di farmaci. Altri criteri di esclusione sono rappresentati da diverse condizioni mediche, come per esempio: patologie del tratto gastrointestinale, patologie cardiovascolari, tumori, infiammazioni croniche, patologie del sistema immunitario, problematiche renali, patologie respiratorie, diabete (tipo 1 e 2), fratture ossee negli ultimi 6 mesi e patologie del sangue trasmissibili. Anche l'assunzione di alcuni farmaci è considerata criterio di esclusione, per esempio: antiinfiammatori, miorilassanti, farmaci con impatto ormonale o legati alla perdita di peso. È stata accettata l'assunzione di altri tipi di farmaci (es. antipertensivi) basta che sia cambiata la prescrizione nei tre mesi precedenti. Infine, anche alcune allergie come glutine, noci (mandorle), semi di soia e lattosio sono fattori per la mancata inclusione. L'obiettivo prefissato è quello di reclutare in ciascun centro europeo 60 anziani (240 in totale). Tuttavia, dopo una fase iniziale di screening, sono stati selezionati e reclutati 12 soggetti ritenuti idonei per la prima fase dello studio. È importante sottolineare che lo studio si articola in due fasi distinte tra il 2022 e il 2023: la prima si è svolta tra settembre 2022 e giugno 2023, mentre la seconda è programmata da settembre a dicembre sempre del 2023. È inoltre rilevante notare che altre università europee partecipano a questa iniziativa, suggerendo quindi che il numero totale dei soggetti coinvolti sarà inevitabilmente superiore. I 12 soggetti individuati dalla nostra università presentano un'età media di $72 \pm 4,9$ anni, con un peso medio di $66,5 \pm 15$ kg e un BMI di $25,2 \pm 3,8$.

2.2 Test e strumenti di misurazione utilizzati per valutare i parametri di interesse

Per quanto riguarda la fase iniziale di analisi condotta in questo studio, si eseguono misurazioni e valutazioni dettagliate sui soggetti al fine di acquisire una panoramica completa della loro salute e condizione fisica. Questa fase è suddivisa in tre incontri presso il Dipartimento di Fisiologia a Padova. In un primo momento si effettuano le misurazioni relative al peso corporeo (in chilogrammi utilizzando una bilancia calibrata, togliendo scarpe e indumenti pesanti) e all'altezza (misurata in centimetri utilizzando uno stadiometro, a piedi nudi e dopo aver effettuato un'inalazione completa con misurazione al culmine di essa), con

conseguente calcolo dell'indice di massa corporea (BMI). Successivamente, si compiono misurazioni specifiche della circonferenza dei fianchi, della vita e dei polpacci. La composizione corporea viene valutata tramite la BIA in tutti i siti; per ottenere ulteriori dettagli sulla composizione corporea, si utilizza la DXA per rilevare la percentuale di massa magra e massa grassa oltre alla costituzione delle ossa, garantendo una visione più accurata della salute. Per quanto riguarda le capacità fisiche, i soggetti svolgono il test SPPB (Short Physical Performance Battery), che comprende tre prove. Con la prima si indaga l'equilibrio (suddiviso a sua volta in tre momenti della durata di 10 secondi ciascuno: nel primo bisogna mantenere i piedi paralleli e vicini, nella seconda in semitandem con il tallone di un piede affiancato all'alluce dell'altro e nel terzo in tandem con il tallone di un piede davanti che tocca le punte delle dita dell'altro). Con la seconda si misura la camminata sui 4 metri per valutare la velocità di camminata (viene chiesto di camminare al ritmo abituale e vengono registrati due tempi mantenendo il più veloce). Nella terza si esegue il sit to stand test per analizzare la forza degli arti inferiori (la richiesta è di alzarsi e sedersi da una posizione seduta con le braccia incrociate sul petto per cinque volte, il più velocemente possibile mentre si registra il tempo impiegato). Inoltre, si registra il tempo impiegato per completare 400 metri di camminata (valutazione della fitness cardiorespiratoria). Viene misurata anche la massima contrazione volontaria sia dei muscoli estensori del ginocchio sia della presa della mano (tramite hand grip), utili per approfondire la possibilità di mantenere l'indipendenza e la qualità di vita nell'anziano. In seguito, sono stati somministrati alcuni questionari per approfondire altri aspetti della salute oltre allo SNAQ eseguito nella fase di reclutamento per rilevare eventuali deficit di appetito. I soggetti hanno completato l'MMSE (Mini Mental State Examination) per la valutazione della cognizione globale (strutturato con 11 domande per mettere alla prova cinque aree della funzione cognitiva: orientamento, registrazione, attenzione e calcolo, ricordo e linguaggio; il punteggio massimo è di 30 punti, dove i punteggi <24 sarebbero indicativi di disfunzione cognitiva). Inoltre, anche il PASE (Physical Activity Scale for the Elderly) per quantificare i livelli di attività fisica praticata e il CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale) per analizzare lo stato psicologico ed emotivo (è una misura di 20 item che valuta la frequenza con cui nell'ultima settimana un individuo ha manifestato sintomi associati alla depressione, come sonno irrequieto, scarso appetito e sensazione di solitudine; le opzioni di risposta vanno da 0 a 3 per ciascun elemento con 0 = raramente o nessuna volta, 1 = alcune o poco volte, 2 =

moderatamente o gran parte delle volte, 3 = quasi sempre o quasi; il totale va da 0 a 60, con punteggi alti che indicano sintomi depressivi maggiori, un risultato uguale o superiore a 16 è indicativo del rischio di depressione clinica). Sono state rilevate anche le variazioni nelle sensazioni soggettive dell'appetito utilizzando una scala analogica visiva (VAS) durante un pasto di prova (colazione e pranzo). La VAS è uno strumento scientificamente validato per valutare sensazioni soggettive come fame, sazietà e desiderio di mangiare. Su ciascuna linea della scala, lunga 100 millimetri, viene chiesto ai partecipanti di indicare il loro grado di sensazione di appetito (come fame, sazietà o desiderio di mangiare) posizionando un segno sulla scala in corrispondenza della loro percezione, da un'estrema sensazione all'altra (ad esempio, da "molta fame" a "nessuna fame"). Sempre per quanto riguarda l'aspetto nutrizionale, si richiede di compilare un diario alimentare (o registro dietetico) nel quale vengono segnati tutti gli alimenti assunti durante la giornata (colazione, spuntino, pranzo, spuntino, cena, spuntino) per tre giorni (due giorni feriali e un giorno del week end) tenendo in considerazione la quantità e in metodo di cottura: questo per permettere il calcolo delle calorie e macronutrienti giornalieri. L'insieme di queste misurazione e valutazioni fornisce una visione approfondita e dettagliata dello stato fisico, cognitivo e psicologico dei partecipanti, permettendo una maggiore comprensione del loro stato di salute e benessere complessivo. Gli stessi test e questionari sono ripetuti al termine delle 12 settimane di intervento.

2.3 Protocollo di allenamento e supplementazione proteica

L'attività fisica è stata svolta due volte a settimana supervisionata da un laureato in scienze motorie, il martedì e il giovedì, con una durata di 1 ora circa per sessione. Durante ogni sessione di allenamento, sono stati registrati gli esercizi eseguiti, il peso usato (se usato), le serie, le ripetizioni e la scala di Borg (per gli esercizi di forza). Al termine di ogni sessione viene registrata la durata media dell'allenamento e l'RPE (Rating of Perceived Exertion). L'RPE previsto per ogni settimana di allenamento era il seguente: prima settimana 10-11, seconda settimana 12-13, terza settimana 13-14, quarta settimana 15-16 (monitorare continuamente i livelli di intensità per garantire che un RPE di 15-16 venga mantenuto per tutto il resto del programma). Nelle prime fasi, gli esercizi sono stati eseguiti a corpo libero

e successivamente in modo graduale sono stati introdotti l'utilizzo dei pesi alle caviglie, iniziando con un peso basso (determinato dall'interventista). Tutti i tempi di recupero erano prestabiliti, ma se necessario il tempo veniva allungato. Se un esercizio non poteva essere completato dal partecipante per qualsiasi motivo (ad esempio infortunio), l'interventista poteva cambiarlo con un altro esercizio all'interno dello stesso gruppo, se applicabile.

Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5
Wide leg Squat	Standing leg curl	Knee extension	Seated rows	Seated shoulder press
	Hip Flexion		Bicep curls	Push-ups

Gli esercizi di equilibrio dovevano essere eseguiti al massimo livello di difficoltà possibile per quel partecipante e quel gruppo di esercizi. Se un partecipante riusciva a eseguire bene un gruppo di esercizi di livello 1, veniva incoraggiato a passare al livello 2, poi al 3 a salire. Erano ammessi errori, ma i partecipanti dovevano eseguire l'esercizio in modo efficiente e corretto 8 volte su 10 o 3 volte su 5 prima di passare a un livello di difficoltà superiore.

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5
Level 1	Hip circles	Calf raises with hold	Side step	Step forward with hold	Walk with head turn
Level 2		One leg stand	Side step with cross	Step backwards with hold	Step overs
Level 3		Standing leg curl with hold	Forward lunge	Step backwards and forwards	Cross over walk
Level 4			Side lunge	Tandem walking	Step & duck

In seguito, sono riportate alcuni esempi delle schede di allenamento. Le sessioni di esercizio fisico sono state programmate per essere diversificate in ogni allenamento settimanale.

Week 1 – Session 1			Notes
Introduction 5-10 mins	Rolling Ball game		While seated, roll ball to another participant and state your name While seated, roll ball to another participant and state their name
Warm up 5 mins	Walk in a large circle (left) Walk in a large circle (right) Fast walk Normal speed	30:30 x2 Rest 1 min	RPE <9
Balance 10-15 mins	Hip circles Calf raises with hold Sidestep Step forward with hold Walk with head turn	1x8 per exercise Rest 1 min	Perform all using a chair for support
Lower body exercises 10 mins	Wide leg squat Standing leg curl	2x8 Rest 1 min 2x8/8 Rest 1 min	
Upper body exercises 10 mins	Seated rows Seated shoulder press	2x8 Rest 1 min 2x8 Rest 1 min	
Cool Down: 3 mins	Cool down walk Chest & arm stretch Upper-back stretch	1 min 20-30 secs 20-30 secs	

Week 6 – Session 1			Notes
Warm up 5 mins	Walk in a large circle (left)	30:30 x2	RPE <9
	Walk in a large circle (right) Fast walk Normal speed	Rest 1 min	
Balance 10-15 mins	Hip circles	2x12 per exercise	
	Standing leg curl with hold Forward lunge Step backwards and forwards cross over walk	Rest 1 min	
Lower body exercises 10-15 mins	Wide leg squat	2x12 Rest 1 min	
	Standing leg curl	2x12/12 Rest 1 min	
	Knee extension	2x12/12 Rest 1 min	
Upper body exercises 10 mins	Seated rows	2x12 Rest 1 min	
	Shoulder press	2x12 Rest 1 min	
Cool Down: 3 mins	Cool down walk	1 min	
	Chest & arm stretch	20-30 secs	
	Upper-back stretch	20-30 secs	

Week 12 – Session 1			Notes
Warm up 5 mins	Walk in a large circle (left)	30:30 x2	RPE <9
	Walk in a large circle (right) Fast walk Normal speed	Rest 1 min	
Balance 10-15 mins	Hip circles	3x12 per exercise	
	Standing leg curl with hold Side lunge Tandem walking Step and duck	Rest 1 min	
Lower body exercises 10-15 mins	Wide leg squat	3x12 Rest 1 min	
	Standing leg curl	3x12/12 Rest 1 min	
	Knee extension	3x12/12 Rest 1 min	
Upper body exercises 10 mins	Seated rows	3x12 Rest 1 min	
	Shoulder press	3x12 Rest 1 min	
Cool Down: 3 mins	Cool down walk	1 min	
	Chest & arm stretch	20-30 secs	
	Upper-back stretch	20-30 secs	

Oltre alle due sessioni settimanali di gruppo, i soggetti avevano anche l'obiettivo di svolgere esercizi a casa focalizzati sull'aumento del tempo trascorso a camminare: in particolare la richiesta era quella di camminare lunedì 10 minuti, venerdì 2x10 minuti e sabato 15 minuti.

Per i soggetti inseriti nel gruppo in cui era previsto l'intervento nutrizionale, sono state fornite delle bustine contenenti un nuovo tipo di fibre proteiche vegetali (sviluppate e approvate in un progetto precedente e selezionate per la loro migliore miscela di aminoacidi, gusto e biodisponibilità tra sei alternative) con l'obiettivo di aiutare il partecipante a soddisfare le sue esigenze nutrizionali quotidiane. Inoltre, un nutrizionista ha fornito dei consigli su come integrare al meglio questi prodotti con la dieta ed è stato preparato anche un opuscolo contenente diverse idee di ricette per colazione, spuntini, pranzo e cena. La

supplementazione (una porzione è costituita da 25 grammi di prodotto, di cui 20g sono proteine e 5g sono fibre) doveva essere assunta due volte nell'arco della giornata in aggiunta ai pasti. All'inizio il loro gusto sarebbe potuto risultare impegnativo; per dare maggiore sapore ai cibi è stato suggerito di aggiungere al piatto qualche varietà di erbe e spezie, usare dei dolcificanti naturali, mischiare in un frullatore la polvere con frullati, frappè e/o spremute/succhi per assicurarsi che avessero una consistenza più liscia oppure di assumerle come un comune frullato proteico aggiungendo acqua o latte.

Per quanto riguarda il gruppo che praticava attività fisica e seguiva una dieta personalizzata, sono state fornite le seguenti indicazioni. Per la parte relativa all'esercizio fisico, l'impegno includeva due sessioni settimanali di allenamento (improntate su forza ed equilibrio) di gruppo supervisionato della durata di circa 1 ora (martedì e giovedì), e camminate in autonomi senza l'uso di attrezzatura aggiuntiva così suddivise nei giorni restanti: lunedì 10 minuti, venerdì 2x10 minuti e sabato 15 minuti (ovvero l'equivalente del gruppo che praticava solo l'attività fisica). Per l'aspetto nutritivo, i principi di base sono gli stessi indicati per il gruppo che seguiva solo la parte dietetica. Una parte fondamentale del percorso è costituita dalla fase di monitoraggio: ai soggetti è stato richiesto di completare un registro personalizzato molto semplice per l'alimentazione e l'attività fisica ogni giorno durante le 12 settimane di intervento.

The image shows a personal diary form titled "APPELITE" with the subtitle "Personalized nutrition and physical activity adherence log". It includes a field for "Participant ID" and "Week 1 Date Commences:". The main part of the form is a grid for recording data from Monday to Sunday for each of the 12 weeks. Each day's entry includes a "Sachet" field and a "Physical activity" field. An example row for Week 1 shows: Monday (Walking 10 min), Tuesday (Exercise session 40 min), Wednesday (Exercise session 40 min), Thursday (Walking 2x10 min), Friday (Walking 15 min), and Saturday (Walking 15 min). To the right of the grid is a separate section for "Missed sachet reasons (e.g., forget, not feeling well etc.) and date" with a note to keep all used sachets in the provided folders. The form is divided into two main sections by a vertical line.

Figura 3: diario personale.

Dopo aver consumato ogni bustina di proteine vegetali e fibre, andava barrata la casella indicata per quel giorno: le caselle da controllare quotidianamente erano due, una per ciascuna delle due bustine che dovevano essere consumate quotidianamente. Le bustine vuote dovevano essere conservate nell'apposita cartellina e restituite al termine

dell'intervento, comprese le eventuali bustine non utilizzate. Nel riquadro relativo all'attività fisica andava descritto il tipo di esercizio svolto. Le dimenticanze nell'assunzione dell'integratore o la perdita di una sessione di allenamento erano assolutamente comprese e tollerate, di conseguenza però era necessaria la sincerità di segnare nel registro solo le bustine assunte e gli esercizi completati. Altrettanto importante era non assumere una dose doppia nel tentativo di compensare le bustine dimenticate. Il registro andava portato ogni settimana durante gli allenamenti, in modo che il supervisore potesse stabilire ulteriori nuovi obiettivi.

Il quarto gruppo è designato come gruppo di controllo. I partecipanti in questo gruppo mantengono inalterata la loro dieta e costanti i livelli di attività fisica abituale, proseguendo nelle consuete abitudini quotidiane. Questo gruppo funge da punto di riferimento, consentendo di valutare se gli interventi applicati ai gruppi sperimentali hanno un impatto significativo o meno.

Dopo le analisi, i soggetti sono stati randomizzati nel seguente modo:

- gruppo PA: 3 soggetti;
- gruppo PN: 3 soggetti;
- gruppo PN+PA: 2 soggetti;
- gruppo CTRL: 4 soggetti.

CAPITOLO 3

RISULTATI

Nella sezione sottostante vengono presentati i dati ottenuti dopo 12 settimane di intervento. In seguito, si approfondisce gli aspetti più interessanti e significativi emersi dalle analisi.

3.1 Presentazione dei risultati

I 12 partecipanti allo studio presentano un'età media di 72 ± 5 anni. Dal punto di vista antropometrico i soggetti presentano un'altezza media di $1,62\pm 0,1$ m ed un peso medio iniziale di $66,6\pm 15$ kg; di conseguenza il BMI medio iniziale è di $25,2\pm 3,8$. Al termine delle 12 settimane di intervento il peso medio è sceso a $66,1\pm 15$ kg, con il BMI medio che diventa di $25,1\pm 4$. I dati riguardanti gli altri parametri valutati vengono presentati nella seguente tabella.

	<i>Pre intervento</i>	<i>Post intervento</i>
<i>Circonferenza vita (cm)</i>	94,6 \pm 11,7	91,2 \pm 13,1
<i>Circonferenza bacino (cm)</i>	100,9 \pm 5,4	99,2 \pm 4,7
<i>Circonferenza polpaccio (cm)</i>	34,4 \pm 2,9	34,3 \pm 2,8
<i>DXA % FFM</i>	60,9 \pm 6,6	61,1 \pm 7,2
<i>DXA % FM</i>	36,1 \pm 6,9	35,9 \pm 7,5
<i>MVC Handgrip (kg)</i>	30,4 \pm 10,4	29,1 \pm 10,5
<i>MVC Leg (Nm)</i>	105,5 \pm 30,7	127,1 \pm 34,4
<i>400m camminata (sec)</i>	291,1 \pm 29,7	283,5 \pm 13,6
<i>SPPB</i>	11,5 \pm 0,7	11,4 \pm 0,7
<i>SNAQ</i>	13,8 \pm 1,6	14,5 \pm 2,8
<i>MMSE</i>	28,3 \pm 1,6	28,9 \pm 1,3
<i>PASE</i>	126,8 \pm 55,2	151,5 \pm 47,2
<i>CES-D</i>	10,1 \pm 3,7	11,1 \pm 7,9

Tabella 2: risultati delle rilevazioni effettuate prima e dopo le 12 settimane di studio, comprendo tutti e 12 i soggetti indipendentemente dal gruppo di intervento di appartenenza. FFM Fat Free Mass; FM Fat Mass; MVC maximal voluntary contraction; SPPB Short Physical Performance Battery; SNAQ Simplified Nutritional Appetite Questionnaire; MMSE Mini Mental State Examination; PASE Physical Activity Scale for the Elderly; CES-D

Center for Epidemiologic Studies Depression Scale.

Suddividendo i dati dei partecipanti in base ai gruppi di intervento (tralasciando l'età e l'altezza, valori che non interessa prendere in considerazione), nelle analisi di partenza si rileva un peso e un BMI medio di:

- 64,2±9,4 kg, BMI 23,5±4 per il gruppo PA;
- 73,4±37,1 kg, BMI 26,1±7,6 per il gruppo PN+PA;
- 67,8±2,7 kg, BMI 29,2±1,4 per il gruppo PN;
- 66,4±3,4 kg, BMI 26±1,8 per il gruppo CTRL.

Nelle seguenti tabelle gli altri valori valutati.

	<i>Gruppo PA pre</i>	<i>Gruppo PA post</i>	<i>Gruppo PN+PA pre</i>	<i>Gruppo PN+PA post</i>
<i>Circonferenza vita (cm)</i>	89,5±6,4	87,0±5,7	101,0±30,4	96,0±35,4
<i>Circonferenza bacino (cm)</i>	99,6±9,8	98,5±10,6	98,1±8,3	96,5±4,9
<i>Circonferenza polpaccio (cm)</i>	35,2±5,4	33,0±2,8	33,0±1,1	33,5±3,5
<i>DXA % FFM</i>	63,5±16,3	4,7±16,1	60,6±7,9	60,9±7,3
<i>DXA % FM</i>	33,3±16,9	31,9±17	36,6±7,6	36,4±6,9
<i>MVC Handgrip (kg)</i>	34,1±10,5	32,7±13,9	37,9±12,1	35,6±8,9
<i>MVC Leg (Nm)</i>	105,9±11,3	121,2±27,1	115,5±60,2	177±0
<i>400m camminata (sec)</i>	278,5±54,5	289,5±19,1	326,5±19,1	277,0±21,1
<i>SPPB</i>	11,5±0,7	12±0	12±0	11,5±0,7
<i>SNAQ</i>	14,5±0,7	15,5±0,7	12±0	10,5±0,7
<i>MMSE</i>	28,5±0,7	30±0	27,0±4,2	27,5±2,1
<i>PASE</i>	135,8±14,2	155,4±0,9	142,8±21,8	127,2±34
<i>CES-D</i>	9,5±0,7	14,0±12,7	13,0±4,2	16,5±7,8

	<i>Gruppo PN pre</i>	<i>Gruppo PN post</i>	<i>Gruppo CTRL pre</i>	<i>Gruppo CTRL post</i>
<i>Circonferenza vita (cm)</i>	97,5±1,4	96,5±2,1	94,4±5,9	95,5±2,1
<i>Circonferenza bacino (cm)</i>	104,5±2,8	103,0±1,4	99,9±2,3	99,5±0,7
<i>Circonferenza polpaccio (cm)</i>	37,4±2,3	37,5±0,7	34,5±0,7	35,0±1,4
<i>DXA % FFM</i>	59,1±5,6	54,5±6,1	62,1±8,4	61,9±7,6
<i>DXA % FM</i>	38,6±5,2	42,8±6,2	34,8±8,3	34,9±7,6
<i>MVC Handgrip (kg)</i>	26,4±3,9	24,4±2,9	25,4±4,7	26,2±3,8
<i>MVC Leg (Nm)</i>	115,8±9,5	141,8±12,4	112,1±1,2	138,9±19,9
<i>400m camminata (sec)</i>	271,5±40,3	290,0±19,8	281,5±21,9	285,5±13,4
<i>SPPB</i>	11,5±0,7	11±0	11,5±0,7	11,5±0,7
<i>SNAQ</i>	15,5±2,1	16±0	13,0±1,4	17,0±1,4
<i>MMSE</i>	29±0	29,0±1,4	28,5±0,7	29±0
<i>PASE</i>	89,9±17,7	147,8±47,7	135,7±70,7	168,5±109,1
<i>CES-D</i>	11±5	7±4,2	7±3,5	16±14,9

Analizzando i risultati ottenuti dopo l'intervento, l'attenzione è stata posta sul BMI. Per valutare se ci fosse una differenza significativa tra i valori di BMI prima e dopo l'intervento, è stata effettuata un'analisi statistica, in particolare un Test t. Sono stati presi in considerazione i soggetti che hanno praticato attività fisica (gruppo AF= PA e PN+PA). L'analisi ha rivelato che i miglioramenti riscontrati nei partecipanti non sono dovuti al caso, ma sono statisticamente significativi ($p = 0,006$). In aggiunta, la differenza percentuale tra le medie dei valori del BMI prima e dopo le 12 settimane è risultata essere di -2,64%: coloro che hanno svolto esercizio fisico hanno avuto una riduzione del 2,64% dell'indice di massa corporea.

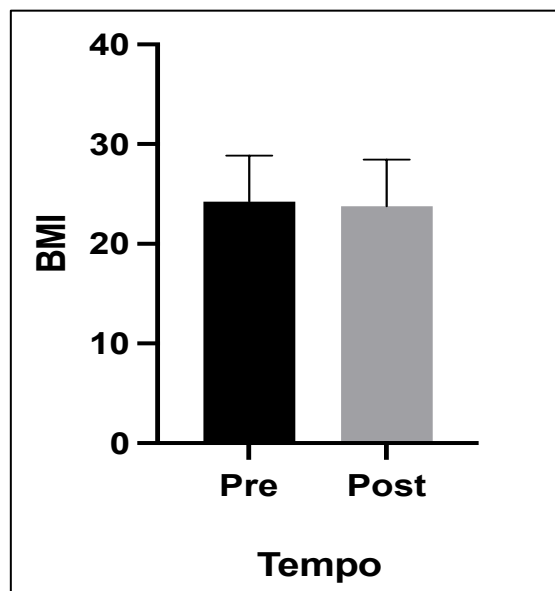


Grafico 1: variazione del BMI nei soggetti che hanno fatto attività fisica nelle 12 settimane di intervento. $P=0,006$.

Attraverso l'utilizzo dell'analisi della varianza (ANOVA), è emerso che ci sono miglioramenti statisticamente significativi ($p \leq 0,05$) con effetto tempo per quanto riguarda la massima contrazione volontaria (MVC) del quadricipite nei soggetti che hanno svolto l'esercizio fisico (gruppo AF= PA e PN+PA) e in coloro che non hanno praticato attività fisica, ma seguito soltanto le indicazioni nutrizionali (gruppo No AF= PN, escludendo il gruppo di controllo). La differenza tra le medie mostra come alla fine delle 12 settimane l'MVC del quadricipite è aumentato del 22,86%.

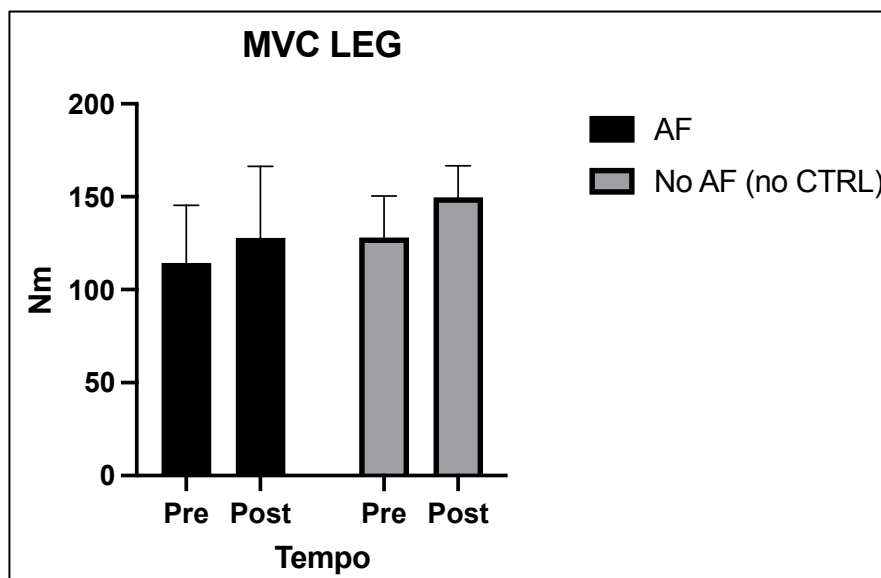


Grafico 2: variazione dell'MVC del quadricipite nel tempo per gruppo AF e non AF (senza CTRL). P=0,05.

3.2 Discussione dei risultati

Il miglioramento osservato nel BMI dopo l'intervento viene attribuito a una diminuzione significativa ($p=0,008$) del peso corporeo. Inizialmente, i partecipanti avevano un peso medio di $64,2\pm 9,4$ kg, sceso a $62,4\pm 9,8$ kg al termine dello studio, con una differenza percentuale di $-2,73\%$. Ciò potrebbe essere determinato da cambiamenti nella composizione corporea, come l'aumento della massa magra e la diminuzione della massa grassa. Infatti, statisticamente ci si avvicina alla significatività ($p=0,07$) per entrambi i valori: questo indica che non si può affermare con certezza assoluta che tali cambiamenti non siano dovuti totalmente al caso, ma emerge una tendenza che suggerisce una possibile relazione significativa. In altri termini, sebbene non sia possibile confermare con certezza, esiste una plausibile ipotesi di associazione tra le variabili prese in esame. Prendendo in considerazione le differenze tra le medie, nella FM si nota un calo del $4,1\%$, mentre per la FFM un aumento del 2% , in seguito al periodo di intervento. Per supportare l'interpretazione di questi cambiamenti, risulta utile in primis lo studio di Wewege et al. del 2022 dove viene evidenziato come dopo un programma di allenamento (RT) la percentuale di massa grassa (%), la massa grassa (kg) e il grasso viscerale siano diminuiti in una popolazione adulta.

Morton R.W. et al. in uno studio del 2020 sostengono come l'attività fisica (RT, 13±8 settimane di allenamento per 2 volte a settimana) comportino un aumento della FFM, con conseguente aumento anche della sezione trasversa del muscolo (CSA) delle fibre in soggetti anziani. Inoltre, hanno aggiunto che l'associazione con una supplementazione proteica ha incrementato ulteriormente l'aumento della FFM e la CSA delle fibre. Emerge anche un altro aspetto importante, ovvero il fatto che gli anziani, avendo una resistenza anabolica maggiore, richiedono dosi proteiche per pasto più elevate per raggiungere tassi di MPS più elevati. Questo studio sostiene l'importanza di assumere almeno 35g/die, avvalorando la proposta del progetto "Appetite" di integrare la dieta di alcuni dei partecipanti al progetto con 40g/die. Queste ricerche scientifiche presenti in letteratura supportano l'idea esposta in questa tesi, ovvero che l'attività fisica, in relazione a supplementazione proteica, possano contribuire a migliorare positivamente la salute degli anziani, in particolare apportando variazioni favorevoli per quanto riguarda la composizione corporea.

Per quanto riguarda i risultati ottenuti dall'analisi dell'MVC del quadricipite si rilevano miglioramenti statisticamente significativi nel corso del tempo in coloro che hanno praticato esercizio fisico, seguito solamente le indicazioni nutrizionali ed anche nei soggetti che hanno combinato entrambe queste variabili. Tali incrementi possono essere spiegati citando nuovamente lo studio di Morton R.W. et al., dove si sottolinea come un programma di allenamento (RT) determini un aumento della CSA delle fibre muscolari, in particolare di quelle a livello del femore. Quest'ultimo sostiene anche che l'integrazione con proteine risulti dare un ulteriore vantaggio nell'aumento della CSA del quadricipite. L'aumento della forza nel quadricipite negli anziani è un processo che si verifica dopo una serie di adattamenti fisiologici sia a livello neurale (tramite il miglioramento della coordinazione neurale e della sincronizzazione delle contrazioni muscolari) che muscolare (grazie all'aumento del tessuto delle fibre muscolari o all'ipertrofia) (Zhang Y. et al. 2021). Questi adattamenti determinano in modo considerevole a migliorare la salute e la funzionalità degli anziani e possono avere un impatto positivo su diversi aspetti della loro vita. Prima di tutto, secondo Pahor M. et al. (2014) l'aumento della forza nel quadricipite può ridurre significativamente la disabilità motoria, migliorando la capacità di eseguire attività quotidiane come alzarsi da una sedia o camminare senza difficoltà. In seguito, può rivelarsi un fattore determinante nel ridurre il rischio di cadute, poiché muscoli più forti migliorano l'equilibrio e la stabilità (Gill T.M. et

al. 2016). Inoltre, questi miglioramenti nei muscoli estensori del ginocchio possono influenzare positivamente le prestazioni fisiche, mentali e funzionali degli anziani. L'equilibrio e la forza migliorati possono consentire loro di svolgere attività quotidiane senza problemi, migliorando la loro indipendenza. Infine, possono portare a una migliore qualità di vita, riducendo la dipendenza da altri e contribuendo a una maggiore autonomia. Ciò può anche tradursi in un significativo risparmio dei costi della sanità pubblica (Talar K. et al. 2021).

CAPITOLO 4

FUTURE DIREZIONI DI RICERCA

Ritengo che sarebbe interessante approfondire e comprendere le cause sottostanti la poca attività fisica negli anziani nel territorio di pertinenza per sviluppare interventi efficaci volti a promuovere uno stile di vita più attivo in questa fascia di età. Bashkireva A.S. et al. nel loro studio del 2018 individuano quali possono essere le possibili cause principali di inattività fisica nell'età avanzata: malattie, paura di infortuni e cadute, mancanza di energia e debolezza, mancanza di partner o amici per attività comuni, scarsa motivazione e mancanza di un luogo sicuro dove esercitarsi. Ma questo rimane da valutare nella popolazione del territorio padovano.

4.1 Possibili sfide e strategie per promuovere l'adesione all'attività fisica negli anziani

La promozione dell'adesione all'attività fisica tra gli anziani costituisce una sfida di notevole rilevanza nell'ottica del movimento e del benessere. Ci sono alcune possibili strategie che possono essere adottate per favorire la partecipazione ad attività fisica. Secondo Ciddio P. (2003), un ostacolo può essere dovuto a limitazioni fisiche legate all'età (come artrite, patologie cardiovascolari o ridotte capacità muscolari). Per affrontare queste problematiche, è essenziale personalizzare gli esercizi in base alle capacità individuali, promuovendo programmi su misura che tengano conto delle condizioni fisiche e delle esigenze specifiche di ciascun anziano. Risulta anche essere necessario stabilire degli obiettivi (clinici funzionali) a breve-lungo termine inclini alle possibilità della persona. Un aspetto importante da tenere in considerazione è il senso di autoefficacia cioè la convinzione personale di poter svolgere un dato compito con successo. Nel campo dell'attività motoria in riferimento agli anziani, l'autoefficacia gioca un ruolo chiave sia nell'avvicinare le persone verso l'esercizio sia nel mantenerle nel lungo termine (Ciddio P. 2003). Inoltre, il concetto dell'autoefficacia è trasferibile: la fiducia acquisita nel fare un certo esercizio si estende naturalmente a compiti

della vita quotidiana, contribuendo così a migliorare l'autonomia personale del soggetto (Bandura A. 1997). Un'altra sfida deriva dalle barriere di natura psicologica e comportamentale, come la mancanza di motivazione e l'isolamento sociale. Il concetto di "supporto sociale" si riferisce alle risorse presenti nella rete sociale di un individuo e, soprattutto, alla percezione che l'individuo ha di queste risorse (Helgeson V.S., 2003). Nel contesto dell'attività fisica, il supporto sociale svolge un ruolo cruciale nell'influenzare la probabilità di aderire con continuità a programmi di allenamento (Bauman A.E. et al. 2002; O'Brien Cousins S. 1995). Esistono diverse forme di supporto sociale: dalla semplice approvazione verbale fino al supporto pratico attraverso azioni concrete che agevolano lo svolgimento dell'attività prescelta (Helgeson V.S., 2003). La ricerca ha enfatizzato il ruolo del supporto sociale tra gli anziani, in particolare quello proveniente dal personale sanitario e dalla famiglia (Stahl T. et al. 2001). In questo contesto, le strategie possono includere la creazione di programmi di esercizio di gruppo che favoriscano l'interazione tra gli anziani, rendendo l'attività fisica più piacevole e coinvolgente. Infine, il fatto di trovarsi in un gruppo offre l'opportunità di condividere sfide e preoccupazioni, rendendo così più agevole il loro superamento degli ostacoli. In altri termini, il gruppo può diventare una fonte di quel supporto sociale, che abbiamo visto essere così importante in questa fascia d'età (Deforche B. et al. 2000). Un altro aspetto cruciale su cui puntare è l'educazione alla salute. Informare gli anziani e i loro caregiver sugli innumerevoli benefici dell'attività fisica per il benessere è fondamentale. Le campagne informative possono chiarire i miti e le paure associate all'esercizio e spiegare come questo possa migliorare in modo significativo la qualità della vita. Molte persone anziane mostrano infatti diffidenza all'idea di poter migliorare la propria salute attraverso il movimento (Ciddio P. 2003). Va aggiunto che i medici rappresentano una risorsa primaria e altamente rispettata per quanto riguarda le informazioni relative alla salute, grazie alla loro autorevolezza. Lo studio di Logsdon D.N. et al. del 1989 sull'efficacia dell'azione di counseling da parte dei medici di medicina generale, nel promuovere l'attività fisica tra i propri pazienti, ha evidenziato un aumento del 40% del tasso di adesione ad un programma di attività fisica da parte del gruppo sperimentale rispetto al gruppo di controllo. Ecco, quindi, che la loro figura può svolgere un ruolo davvero determinante nel tentativo di aumentare la partecipazione all'esercizio in questa fascia d'età. Infine, un'altra iniziativa interessante potrebbe essere quella di coinvolgere anche i familiari durante le sessioni di esercizio fisico. Sviluppare programmi di allenamento che includano anche figli o nipoti

potrebbe essere opportunità per incoraggiare la partecipazione degli anziani, e consentire loro di trascorrere del tempo assieme ai propri cari. Questa visione fa riferimento al concetto di “modelling” (possibilità di frequentare, conoscere o osservare persone fisicamente attive da prendere come modelli). In questo senso, il semplice fatto di vedere intorno a sé persone (familiari) che fanno del movimento può spingere anche gli anziani stessi a diventare più attivi, grazie ad aumento della motivazione (Deforche B. et al. 2000).

4.2 Limiti dello studio

Uno studio con una dimensione del campione ridotta presenta dei limiti che possono in parte alterare la validità dei risultati. La scarsa numerosità del campione può influire sulla rappresentatività dei partecipanti rispetto alla popolazione di riferimento. Inoltre, una dimensione del campione limitata aumenta la probabilità di errori casuali e, di conseguenza, può portare a risultati non significativi o erranei. Il motivo per cui è stato incluso un numero così limitato di soggetti dipende principalmente dalla presenza di numerosi criteri di esclusione visti in precedenza. Questi criteri sono stati inseriti per garantire una selezione rigorosa dei partecipanti e per ridurre al minimo i fattori di confondimento, consentendo di ottenere risultati più accurati e significativi. Quindi, sebbene il campione sia stato limitato, l’approccio mirato alla selezione dei soggetti ha contribuito a certificare la solidità e la validità degli esiti dello studio. Va ricordato però che il progetto, una volta completato, presenterà un numero di soggetti sicuramente maggiore e che questa tesi per una questione di tempo prende in considerazione soltanto i partecipanti della prima parte della ricerca presso l’Università di Padova, tralasciando la seconda fase e i soggetti reclutati nelle altre università europee.

CAPITOLO 5

CONCLUSIONI

Nel corso di questa tesi, è stata posta l'attenzione su due aspetti fondamentali: l'attività fisica e l'appetito negli anziani. Come dimostrato dalla letteratura scientifica questi due fattori sono dei punti cardine per un invecchiamento positivo. Con il passare degli anni si assiste ad un inesorabile decadimento fisiologico dell'organismo, che coinvolge in modo significativo diversi sistemi del corpo, tra cui in particolare l'apparato muscoloscheletrico, cardiocircolatorio, respiratorio, il sistema nervoso ed endocrino. Questi cambiamenti spesso comportano una tendenza verso uno stile di vita più sedentario, con una progressiva perdita dell'indipendenza nell'esecuzione delle attività quotidiane e una crescente necessità di supporto e assistenza da parte di caregiver o familiari. Allo stesso modo l'invecchiamento è spesso accompagnato da un aumento di probabilità di sviluppare patologie croniche come ipertensione, artrite e diabete che necessitano di cure mediche costanti e possono avere un impatto imporrante sulle vite degli anziani. Non vanno trascurate nemmeno le possibili problematiche legate alla salute mentale (decadimento cognitivo piuttosto che depressione), e di frequente sperimentano la perdita delle relazioni sociali a causa di isolamento o limitazioni fisiche. Tuttavia, è innegabile che l'esercizio fisico, quando sorretto da una corretta e adeguata dieta strutturata in modo da garantire un sufficiente apporto proteico giornaliero, generi un impatto straordinario e importanti miglioramenti sulla salute e sul benessere degli anziani. Come descritto nel corso di questa tesi, emerge chiaramente l'importanza inequivocabile dell'attività fisica (in tutte le sue forme). I numerosi benefici riscontrati nella letteratura scientifica, e in seguito dimostrati anche attraverso la prima parte dello studio "Appetite", sottolineano come l'esercizio sia un fattore chiave per un invecchiamento positivo. Un ruolo altrettanto importante viene ricoperto dalla quantità di proteine assunte quotidianamente: questo macronutriente si rivela protagonista nel potenziare l'efficacia dell'attività fisica, tra le altre cose, nel mantenimento e miglioramento della forza e della massa muscolare, così come nel processo di ricomposizione corporea. Gli aspetti più rilevanti e considerevoli che emergono dall'analisi dei dati ottenuti dopo le 12 settimane di intervento rispecchiano proprio queste considerazioni. Coloro che hanno praticato l'attività fisica hanno riscontrato un significativo miglioramento del BMI attraverso

un calo ponderale giustificato in parte da un aumento della massa magra e una diminuzione della massa grassa. Anche la variazione significativa per quanto riguarda la massima contrazione volontaria del quadricipite supporta le osservazioni fatte in precedenza. I soggetti coinvolti nell'allenamento e nella supplementazione proteica hanno manifestato un incremento di forza nei muscoli estensori del ginocchio: questo si può tradurre in implicazioni positive nella vita quotidiana, come una riduzione del rischio di cadute e perdita di indipendenza, ma contribuisce in maniera sostanziale alla salute generale e al benessere psicofisico degli anziani. In conclusione, questa tesi illustra e riporta quali siano le giuste strategie da adottare per invecchiare in salute e vivere bene anche nella terza età.

BIBLIOGRAFIA

1. American College of Sports Medicine; Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, Skinner JS. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009.
2. Bamman MM, Hill VJ, Adams GR, Haddad F, Wetzstein CJ, Gower BA, Ahmed A, Hunter GR. Gender differences in resistance-training-induced myofiber hypertrophy among older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003.
3. Bandura A. *Self-efficacy: The exercise of control.* New York, W.H. Freeman and Co. 1997.
4. Bashkireva AS, Bogdanova DY, Bilyk AY, Shishko AV, Kachan EY, Arutyunov VA. Quality of life and physical activity among elderly and old people. *Adv Gerontol.* 2018.
5. Batsis JA, Mackenzie TA, Barre LK, Lopez-Jimenez F, Bartels SJ. Sarcopenia, sarcopenic obesity and mortality in older adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Eur J Clin Nutr.* 2014.
6. Bauman AE, Sallis JF, Dzewaltowski DA, Owen N. Toward a better understanding of the influences on physical activity: the role of determinants, correlates, causal variables, mediators, moderators, and confounders. *Am J Prev Med.* 2002.
7. Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA, Craighead WE, Herman S, Khatri P, Waugh R, Napolitano MA, Forman LM, Appelbaum M, Doraiswamy PM, Krishnan KR. Effects of exercise training on older patients with major depression. *Arch Intern Med.* 1999.
8. Børsheim E, Bui QU, Tissier S, Kobayashi H, Ferrando AA, Wolfe RR. Effect of amino acid supplementation on muscle mass, strength and physical function in elderly. *Clin Nutr.* 2008.

9. Boskey AL, Coleman R. Aging and bone. *J Dent Res*. 2010.
10. Burd NA, Gorissen SH, van Loon LJ. Anabolic resistance of muscle protein synthesis with aging. *Exerc Sport Sci Rev*. 2013.
11. Chen HI, Kuo CS. Relationship between respiratory muscle function and age, sex, and other factors. *J Appl Physiol* (1985), 1989.
12. Ciddio P. Differences in Self-Efficacy Level between Active and Inactive Older People. *J Nutr Health & Aging* 2003.
13. Ciddio P, Schena F. L'influenza della continuità dell'attività fisica nell'anziano sullo stato di salute e di benessere. *Salute e Società* 2003.
14. Ciddio P. Motivations and expectations toward physical activity in elderly and relations to psychophysical health state. Abstract Book – ECSM 8th Congress European College of Sport Science – Salzburg, 2003.
15. Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci*. 2003.
16. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010.
17. da Costa JP, Vitorino R, Silva GM, Vogel C, Duarte AC, Rocha-Santos T. A synopsis on aging-Theories, mechanisms and future prospects. *Ageing Res Rev*. 2016.

18. Deforche B, De Bourdeaudhuij I. Differences in psychosocial determinants of physical activity in older adults participating in organised versus non-organised activities. *J Sports Med Phys Fitness*. 2000.
19. DeSouza CA, Shapiro LF, Clevenger CM, Dinunno FA, Monahan KD, Tanaka H, Seals DR. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. *Circulation*. 2000.
20. Donato AJ, Machin DR, Lesniewski LA. Mechanisms of Dysfunction in the Aging Vasculature and Role in Age-Related Disease. *Circ Res*. 2018.
21. Dos Santos L, Cyrino ES, Antunes M, Santos DA, Sardinha LB. Sarcopenia and physical independence in older adults: the independent and synergic role of muscle mass and muscle function. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017.
22. El Assar M, Álvarez-Bustos A, Sosa P, Angulo J, Rodríguez-Mañas L. Effect of Physical Activity/Exercise on Oxidative Stress and Inflammation in Muscle and Vascular Aging. *Int J Mol Sci*. 2022.
23. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, Roberts SB, Kehayias JJ, Lipsitz LA, Evans WJ. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med*. 1994.
24. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, Abellan van Kan G, Andrieu S, Bauer J, Breuille D, Cederholm T, Chandler J, De Meynard C, Donini L, Harris T, Kannt A, Keime Guibert F, Onder G, Papanicolaou D, Rolland Y, Rooks D, Sieber C, Souhami E, Verlaan S, Zamboni M. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2011.
25. Fleg JL, Lakatta EG. Role of muscle loss in the age-associated reduction in VO₂ max. *J Appl Physiol* (1985), 1988.

26. Fleg JL, Morrell CH, Bos AG, Brant LJ, Talbot LA, Wright JG, Lakatta EG. Accelerated longitudinal decline of aerobic capacity in healthy older adults. *Circulation*. 2005.
27. Fleg JL. Aerobic exercise in the elderly: a key to successful aging. *Discov Med*. 2012.
28. Gill TM, Pahor M, Guralnik JM, McDermott MM, King AC, Buford TW, Strotmeyer ES, Nelson ME, Sink KM, Demons JL, Kashaf SS, Walkup MP, Miller ME; LIFE Study Investigators. Effect of structured physical activity on prevention of serious fall injuries in adults aged 70-89: randomized clinical trial (LIFE Study). *BMJ*. 2016.
29. Gómez-Cabello A, Ara I, González-Agüero A, Casajús JA, Vicente-Rodríguez G. Effects of training on bone mass in older adults: a systematic review. *Sports Med*. 2012.
30. Harber MP, Konopka AR, Udem MK, Hinkley JM, Minchev K, Kaminsky LA, Trappe TA, Trappe S. Aerobic exercise training induces skeletal muscle hypertrophy and age-dependent adaptations in myofiber function in young and older men. *J Appl Physiol* (1985), 2012.
31. Harber MP, Konopka AR, Udem MK, Hinkley JM, Minchev K, Kaminsky LA, Trappe TA, Trappe S. Aerobic exercise training induces skeletal muscle hypertrophy and age-dependent adaptations in myofiber function in young and older men. *J Appl Physiol* (1985), 2012.
32. Helgeson VS. Social support and quality of life. *Qual Life Res*. 2003.
33. Hepple RT, Rice CL. Innervation and neuromuscular control in ageing skeletal muscle. *J Physiol*. 2016.
34. Hunter SK, Pereira HM, Keenan KG. The aging neuromuscular system and motor performance. *J Appl Physiol* (1985). 2016.

35. Jackson AS, Sui X, Hébert JR, Church TS, Blair SN. Role of lifestyle and aging on the longitudinal change in cardiorespiratory fitness. *Arch Intern Med*. 2009.
36. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*. 2002.
37. Kramer AF, Erickson KI, Colcombe SJ. Exercise, cognition, and the aging brain. *J Appl Physiol (1985)*. 2006.
38. Landi F, Calvani R, Picca A, Tosato M, Martone AM, D'Angelo E, Serafini E, Bernabei R, Marzetti E. Impact of habitual physical activity and type of exercise on physical performance across ages in community-living people. *PLoS One*. 2018.
39. Lau S, Pek K, Chew J, Lim JP, Ismail NH, Ding YY, Cesari M, Lim WS. The Simplified Nutritional Appetite Questionnaire (SNAQ) as a Screening Tool for Risk of Malnutrition: Optimal Cutoff, Factor Structure, and Validation in Healthy Community-Dwelling Older Adults. *Nutrients*. 2020.
40. Lexell J, Downham DY. The occurrence of fibre-type grouping in healthy human muscle: a quantitative study of cross-sections of whole vastus lateralis from men between 15 and 83 years. *Acta Neuropathol*. 1991.
41. Li CW, Yu K, Shyh-Chang N, Jiang Z, Liu T, Ma S, Luo L, Guang L, Liang K, Ma W, Miao H, Cao W, Liu R, Jiang LJ, Yu SL, Li C, Liu HJ, Xu LY, Liu RJ, Zhang XY, Liu GS. Pathogenesis of sarcopenia and the relationship with fat mass: descriptive review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022.
42. Liao CD, Tsao JY, Huang SW, Ku JW, Hsiao DJ, Liou TH. Effects of elastic band exercise on lean mass and physical capacity in older women with sarcopenic obesity: A randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2018.

43. Liguori I, Russo G, Aran L, Bulli G, Curcio F, Della-Morte D, Gargiulo G, Testa G, Cacciatore F, Bonaduce D, Abete P. Sarcopenia: assessment of disease burden and strategies to improve outcomes. *Clin Interv Aging*. 2018.
44. Logsdon DN, Lazaro CM, Meier RV. The feasibility of behavioral risk reduction in primary medical care. *Am J Prev Med*. 1989.
45. Lucia Galluzzo, Claudia Gandin, Silvia Ghirini ed Emanuele Scafato. Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma. Lyons DM, Yang C, Eliez S, Reiss AL, Schatzberg AF. Cognitive correlates of white matter growth and stress hormones in female squirrel monkey adults. *J Neurosci*. 2004.
46. McPhee JS, French DP, Jackson D, Nazroo J, Pendleton N, Degens H. Physical activity in older age: perspectives for healthy ageing and frailty. *Biogerontology*. 2016.
47. Mikael LR, Paiva AMG, Gomes MM, Sousa ALL, Jardim PCBV, Vitorino PVO, Euzébio MB, Sousa WM, Barroso WKS. Vascular Aging and Arterial Stiffness. *Arq Bras Cardiol*. 2017.
48. Morton RW, Murphy KT, McKellar SR, et al. A systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of protein supplementation on resistance training-induced gains in muscle mass and strength in healthy adults. *British Journal of Sports Medicine*. 2018.
49. Nakatsu N, Sawa R, Misu S, Ueda Y, Ono R. Reliability and validity of the Japanese version of the simplified nutritional appetite questionnaire in community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2015.
50. O'Brien CS, Social support for exercise among elderly women in Canada, *Health Promotion International*, Volume 10, Issue 4, December 1995.

51. Okazaki K, Iwasaki K, Prasad A, Palmer MD, Martini ER, Fu Q, Arbab-Zadeh A, Zhang R, Levine BD. Dose-response relationship of endurance training for autonomic circulatory control in healthy seniors. *J Appl Physiol* (1985). 2005.
52. Paddon-Jones D, Short KR, Campbell WW, Volpi E, Wolfe RR. Role of dietary protein in the sarcopenia of aging. *Am J Clin Nutr*. 2008.
53. Pahor M., Guralnik J.M., Ambrosius W.T., Blair S., Bonds D.E., Church T.S., Espeland M.A., Fielding R.A., Gill T.M., Groessl E.J., et al. Effect of Structured Physical Activity on Prevention of Major Mobility Disability in Older Adults: The LIFE Study Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014.
54. Porter NM, Landfield PW. Stress hormones and brain aging: adding injury to insult? *Nat Neurosci*. 1998.
55. Roblin J, Les dépressions du sujet âgé : du diagnostic à la prise en charge, NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie, 2015.
56. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr*. 1997.
57. Rossi A, Ganassini A, Tantucci C, Grassi V. Aging and the respiratory system. *Aging (Milano)*. 1996.
58. Roth SM, Ivey FM, Martel GF, Lemmer JT, Hurlbut DE, Siegel EL, Metter EJ, Fleg JL, Fozard JL, Kostek MC, Wernick DM, Hurley BF. Muscle size responses to strength training in young and older men and women. *J Am Geriatr Soc*. 2001.
59. Sánchez-Sánchez JL, Mañas A, García-García FJ, Ara I, Carnicero JA, Walter S, Rodríguez-Mañas L. Sedentary behaviour, physical activity, and sarcopenia among older adults in the TSHA: isotemporal substitution model. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019.

60. Schönknecht P, Pantel J, Kruse A, Schröder J. Prevalence and natural course of aging-associated cognitive decline in a population-based sample of young-old subjects. *Am J Psychiatry*. 2005.
61. Shou, J., Chen, PJ. & Xiao, WH. Mechanism of increased risk of insulin resistance in aging skeletal muscle. *Diabetol Metab Syndr*, 2020.
62. Stahl T, Rütten A, Nutbeam D, Bauman A, Kannas L, Abel T, Lüschen G, Rodriguez DJ, Vinck J, van der Zee J. The importance of the social environment for physically active lifestyle--results from an international study. *Soc Sci Med*. 2001.
63. Stefanacci R.G., Jefferson College of Population Health. Manuale MSD: Cambiamenti nell'organismo associati all'invecchiamento, 2022.
64. Talar K., Hernández-belmonte A., Vetrovsky T., Steffl M., Kałamacka E., Courel-ibáñez J. Benefits of Resistance Training in Early and Late Stages of Frailty and Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J. Clin. Med*. 2021.
65. Tanaka H, Dineno FA, Monahan KD, Clevenger CM, DeSouza CA, Seals DR. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation*. 2000.
66. Villa-Forte A., Cleveland Clinic, Manuale MSD: Cambiamenti nell'organismo associati all'invecchiamento, 2022.
67. Wewege, M.A., Desai, I., Honey, C. et al. The Effect of Resistance Training in Healthy Adults on Body Fat Percentage, Fat Mass and Visceral Fat: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med*. 2022.
68. World Health Organization.

69. Wu S, Ning HT, Xiao SM, Hu MY, Wu XY, Deng HW, Feng H. Effects of vibration therapy on muscle mass, muscle strength and physical function in older adults with sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Aging Phys Act.* 2020.
70. Yaffe K, Haan M, Blackwell T, Cherkasova E, Whitmer RA, West N. Metabolic syndrome and cognitive decline in elderly Latinos: findings from the Sacramento Area Latino Study of Aging study. *J Am Geriatr Soc.* 2007.
71. Zehnacker CH, Bemis-Dougherty A. Effect of weighted exercises on bone mineral density in post-menopausal women. A systematic review. *J Geriatr Phys Ther.* 2007.
72. Zhang Y, Zou L, Chen ST, Bae JH, Kim DY, Liu X, Song W. Effects and Moderators of Exercise on Sarcopenic Components in Sarcopenic Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021.