

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:

Effetti della supplementazione di leucina e resistance training per contrastare la sarcopenia

Relatore:

Prof.ssa Moro Tatiana

***Laureando:* Tommasini Enrico**

***Matricola:* 1242183**

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

Riassunto	3
Introduzione	6
Scopo della tesi	7
Criteri di ricerca	7
1. SARCOPENIA	9
1.1 definizioni e diagnosi	9
1.2 Epidemiologia	12
1.3 Eziopatogenesi	13
1.4 fattori di rischio ed effetti sulla qualità di vita	14
2. RESISTENZA ANABOLICA	17
2.1 turnover proteico	17
2.2 differenti stimoli anabolici	18
2.3 resistenza anabolica	21
3. STRATEGIE PER PREVENIRE LA SARCOPENIA	23
3.1 esercizio fisico	23
3.2 alimentazione	26
3.3 esercizio fisico e supplementi di aminoacidi	28
4. IL RUOLO DELLA LEUCINA	30
4.1 AA essenziali e AA limitante	30
4.2 AA ramificati	31
4.3 leucine threshold	32
4.4 leucina e esercizio fisico negli anziani	34
5. CONCLUSIONI	36
BIBLIOGRAFIA	38

Riassunto

Con il termine sarcopenia si intende una sindrome caratterizzata da una progressiva e generalizzata perdita di massa muscolare scheletrica e di forza, con aumento del rischio di caduta, fratture ossee e disabilità fisiche. Nonostante l'incidenza sia del 10% per i soggetti che vivono in comunità, raggiungendo il 30% nei contesti di degenza a lungo termine, non viene ancora gestita in modo ottimale dai sistemi sanitari. Questa condizione si presenta nei soggetti in cui i processi catabolici sono superiori a quelli di sintesi, e tra i fattori di rischio principali vi è l'inattività fisica, la scarsa assunzione di proteine e le alterazioni ormonali che si verificano con l'invecchiamento. Poiché a livello basale i tassi di sintesi proteica tra i soggetti giovani e quelli anziani sono simili, quello che si verifica con l'invecchiamento è una diminuzione della risposta agli stimoli anabolici, la quale viene definita resistenza anabolica.

Nel corso degli anni si sono individuate delle strategie per prevenire e contrastare la sarcopenia, basate sull'esercizio fisico e la supplementazione di aminoacidi per massimizzare la sintesi proteica muscolare e favorire il mantenimento del tessuto muscolare. L'esercizio fisico si è dimostrato efficace nel mantenere e/o migliorare la prestazione e la funzionalità fisica, e contribuisce a preservare le caratteristiche strutturali del muscolo scheletrico. Il resistance training rappresenta la tipologia di allenamento che contribuisce maggiormente all'aumento della massa magra e alla diminuzione della massa grassa, inoltre comporta un importante aumento nella produzione di IGF-1.

Per quanto riguarda la componente nutrizionale, è particolarmente rilevante il ruolo degli aminoacidi ramificati; tra questi, la leucina, attiva direttamente il complesso ed è quindi il trigger dell'intero processo anabolico. Negli anni è stata ipotizzata una "leucine threshold", suggerendo che la quantità di leucina necessaria a stimolare una buona risposta anabolica aumenta con l'età, e che siano necessari quindi 3 grammi di leucina nei soggetti anziani per massimizzare i tassi di sintesi.

Combinando il resistance training con la supplementazione di leucina è possibile quindi aumentare la sintesi proteica muscolare, migliorare la composizione corporea e aumentare la forza espressa. In particolare, rispetto al solo resistance training, con l'integrazione di leucina si è osservato un calo significativo del grasso intramuscolare, migliorando la densità e la qualità della massa muscolare.

In conclusione è consigliato per i soggetti anziani svolgere 2-3 sedute di allenamento a settimana, con particolare importanza al resistance training, e associare fonti proteiche ricche di leucina al fine di preservare la massa muscolare e contrastare il decorso della sarcopenia.

ABSTRACT

The word sarcopenia refers to a syndrome characterized by a progressive and generalized loss of skeletal muscle mass and strength, with an increased risk of falls, bone fractures and physical disabilities. Although the incidence is 10% for people living in communities, reaching 30% in long-term hospitalization settings, it is still not managed optimally by health systems. This condition occurs in subjects in which the catabolic processes are higher than those of synthesis, and among the main risk factors there is physical inactivity, low protein intake and hormonal alterations that occur with aging. Since at baseline the protein synthesis rates between young and elderly subjects are similar, what occurs with aging is a decrease in the response to anabolic stimuli, which is defined as anabolic resistance.

Over the years, strategies have been identified to prevent and counteract sarcopenia, based on physical exercise and amino acid supplementation to maximize muscle protein synthesis and promote muscle tissue maintenance. Exercise has been shown to be effective in maintaining and/or improving physical performance and function, and helps to preserve the structural characteristics of skeletal muscle. Resistance training is the type of training that mostly contributes to the increase in lean mass and decrease in fat mass, and also involves a significant increase in the production of IGF-1. The intake of BCAAs leads to an increase in the amount of protein synthesis and slows down the loss of muscle mass. Leucine, one of the three BCAAs, plays a key role in starting protein synthesis by directly activating the mTORC1 complex. Furthermore, the presence of a "leucine threshold" has been theorized, suggesting that the amount of leucine necessary to stimulate a good anabolic response increase with age, and that 3 grams of leucine are therefore necessary in elderly subjects to maximize the rates of synthesis.

By combining resistance training with leucine supplementation it's possible to increase muscle protein synthesis, improve body composition and increase the muscle strength. In particular, compared to resistance training alone, a significant decrease in intramuscular fat

was observed with the integration of leucine, improving the density and quality of muscle mass.

In conclusion, 2-3 training sessions per week, with particular importance to resistance training, associate with protein sources rich in leucine is recommended for elderly subjects in order to preserve muscle mass and counteract the course of sarcopenia.

Introduzione

La sarcopenia è una condizione che riguarda una buona parte della popolazione e viene definita come la perdita massa, forza e funzione muscolare che si verifica con l'invecchiamento. Sebbene i dati presenti in letteratura non siano uniformi per via delle diverse definizioni presenti e i diversi metodi di rilevamento utilizzati, così come rispettivi valori di cut-off, la sarcopenia sembra interessare il 30% della popolazione con età maggiore di 65 anni, impattando negativamente sulla qualità di vita. Essa può comportare lo sviluppo di deficit fisici e motori, e in casi estremi, portare alla morte. Le informazioni presenti in letteratura non danno ancora una risposta certa sulle cause che portano alla sarcopenia, tuttavia sono stati individuati fattori di rischio e fattori aggravanti che contribuiscono al suo insorgere: l'inattività fisica, uno stile di vita sedentario e un'alimentazione non sufficiente sembrano essere le cause principali che contribuiscono allo sviluppo della patologia.

Di fatto, il fenomeno che si verifica con l'invecchiamento è definito "resistenza anabolica": i soggetti giovani e quelli anziani hanno tassi di sintesi e di breakdown proteico simili in condizioni di riposo, tuttavia in seguito ad uno stimolo anabolico, come l'esercizio fisico, la risposta nei soggetti anziani è attenuata rispetto ai giovani.

Sono state individuate inoltre delle strategie che possono aiutare sia nella prevenzione che nel trattamento della patologia: l'esercizio fisico, in particolare il resistance training, è ritenuto essere il principale stimolo anabolico che contribuisce all'aumento della massa e al mantenimento del tessuto muscolare; anche gli aminoacidi rappresentano un importante stimolo anabolico e risultano fondamentali per la sintesi delle nuove proteine. La leucina, uno dei tre AA ramificati, sembra avere un ruolo chiave nell'avvio della sintesi proteica. Nonostante l'esercizio fisico e gli accorgimenti nutrizionali siano considerati utili nella popolazione anziana, non ci sono prove evidenti e concordanti che identifichino un protocollo di allenamento ed un intervento nutrizionale maggiormente efficace rispetto ad altri per il trattamento della sarcopenia.

Lo scopo della tesi è quindi quello di esaminare gli studi presenti in letteratura per valutare la risposta all'esercizio di forza nei soggetti sarcopenici e confrontarlo con altre tipologie di esercizio, mettere in luce gli effetti dei vari interventi nutrizionali, anche combinati con l'esercizio, e chiarire il ruolo della leucina nei soggetti anziani con sarcopenia.

Scopo della tesi

Lo scopo della tesi è quello di riassumere le informazioni presenti in letteratura riguardanti la sarcopenia e di identificare gli interventi nutrizionali e di esercizio fisico che possono essere utilizzati nel suo trattamento.

Si andrà quindi a delineare le definizioni di sarcopenia, la sua epidemiologia, metodi e criteri utilizzati per la sua identificazione, le possibili cause, fattori di rischio e predisposizioni.

Inoltre si discuterà dei vari stimoli anabolici, con l'intento di evidenziare le differenze tra soggetti anziani e soggetti giovani, e di come la risposta venga alterata con l'invecchiamento, i tassi di turnover proteico in seguito all'esercizio fisico e/o l'assunzione di supplementi di aminoacidi.

Inoltre in questo elaborato si cercherà di fornire informazioni relative alla "resistenza anabolica" che compare con l'invecchiamento e alla teoria della "leucine threshold".

In particolare si vuole indagare sull'effetto dell'esercizio di forza sul tessuto muscolare e il ruolo della leucina nella sintesi proteica muscolare nei soggetti anziani, per delineare possibili strategie per il trattamento e la prevenzione della sarcopenia nei soggetti anziani.

Criteri di ricerca

Le fonti bibliografiche di questa tesi sono state ricercate attraverso il motore di ricerca PubMed, in cui sono state inserite le seguenti parole chiave: sarcopenia, elderly, protein turnover, MPS, MPB, leucine, AA, EAA, BCAA, physical activity, resistance training, anabolic resistance, muscle mass.

Sono stati presi in considerazione articoli scientifici, review e meta-analisi. Sono stati esclusi gli studi in cui i partecipanti, definiti anziani, avevano un'età inferiore ai 65, considerando questa soglia come valore di cut-off per discriminare i soggetti adulti da quelli anziani. Inoltre sono stati esclusi gli studi che valutavano l'effetto cronico dell'esercizio fisico in cui la durata dell'intervento fosse inferiore a 12 settimane e il numero di sedute inferiore alle 2 settimanali.

In totale sono stati individuati circa 200 studi relativi alla sarcopenia e alle possibili strategie di intervento, ma applicando i criteri di esclusione se ne sono considerati 71.

18 articoli sono stati utilizzati per le definizioni, epidemiologia, fattori di rischio e metodi di rilevamento della sarcopenia; da 24 studi sono state ricavate le informazioni relative al

turnover proteico, stimoli anabolici e resistenza anabolica; 11 studi relativi all'efficacia dell'esercizio fisico nei soggetti anziani; 12 studi relativi all'efficacia delle supplementazioni di aminoacidi; 9 studi per descrivere gli EAA e i BCC; 15 studi per discutere il ruolo della leucina, leucine threshold, e l'effetto combinato di esercizio fisico con integrazione di leucina.

1. SARCOPENIA

Generalmente quando si parla di Sarcopenia ci si riferisce ad una progressiva diminuzione della quantità e/o qualità della massa muscolare associata all'invecchiamento. Non a caso, questa patologia caratterizza buona parte della popolazione più anziana, diminuendone le capacità fisiche, e conseguentemente anche la capacità di svolgere le attività quotidiane, ripercuotendosi sulla qualità di vita. Poiché la popolazione sta aumentando di anno in anno, così come la percentuale anziana all'interno del numero globale, la Sarcopenia rappresenta quindi un problema di entità crescente per i vari sistemi sanitari, impattando su morbilità, mortalità e spese sanitarie. Nonostante essa rappresenti quindi una condizione sempre più frequente, non viene ancora riconosciuta e gestita in modo ottimale dal punto di vista clinico (Gupta S. 2018). Questo dipende anche dal fatto che non sono ancora del tutto chiari i meccanismi fisiopatologici che ne stanno alla base, e non ci sono dei precisi marker clinici o biologici per la sua identificazione (Cruz-Jentoft AJ 2010).

1.1 definizioni e diagnosi

Negli anni '90 l'attenzione era focalizzata principalmente sulla quantità di massa muscolare, non dando molto valore alla forza muscolare espressa e ai deficit motori. Il termine Sarcopenia deriva infatti da due parole greche "sarx" - "penia" che significano rispettivamente "carne" - "mancanza", descrivendo una progressiva riduzione della massa muscolare associata all'invecchiamento (Rosenberg 1997).

Nel 1998 Baumgartner e colleghi utilizzarono la formula matematica $(\text{massa scheletrica appendicolare})/(\text{altezza})^2$ per determinare la presenza di una carenza muscolare, ritenendo il soggetto sarcopenico se il risultato fosse stato di due deviazioni standard inferiore alla media di un gruppo di riferimento giovanile (Baumgartner et al 1998).

Successivamente Janssen e colleghi utilizzarono l'indice di massa muscolare scheletrica, ottenuto da $(\text{massa muscolare scheletrica})/(\text{massa corporea}) \times 100$ per indagare sulla prevalenza di sarcopenia nella popolazione americana. Crearono inoltre due differenti classi di sarcopenia in base all'entità della variazione rispetto ai giovani adulti, una più grave ed una meno grave (Janssen et al 2002).

Negli anni seguenti alcuni criticarono le metodiche utilizzate sino ad ora poiché troppo vincolate al BMI (indice di massa corporea), alterando il risultato in modo particolare per donne e obesi, suggerendo di considerare maggiormente la differenza tra massa magra e massa grassa nel calcolo della massa corporea (Newman et al 2003).

Nel 2010 la EWGSOP (European working Group on Sarcopenia in Older People) ha dato importanza alla qualità della massa muscolare e alla forza da essa espressa, definendo la patologia come una sindrome caratterizzata da una progressiva e generalizzata perdita di massa muscolare scheletrica e di forza con aumentato rischio di disabilità fisiche, deficit motori e, nei casi più estremi, la morte.

Sono state create varie classificazioni. Si definisce “primaria” la sarcopenia età correlata senza altra causa scatenante, “secondaria” se causata da altre cause. Si distinguono quindi una sarcopenia secondaria correlata all’inattività fisica, una associata a fattori nutrizionali, un’altra associata ad altre patologie che compromettono la funzione di uno o più organi. Inoltre è possibile identificare uno stadio di “presarcopenia” quando si ha una perdita di massa muscolare senza che questa alteri negativamente l’espressione di forza o la performance del soggetto; uno stadio “severo” se il soggetto presenta sia una diminuzione di forza che una diminuzione della prestazione a seguito al calo della massa magra (Cruz-Jentoft AJ 2010).

La sarcopenia infine può essere definita “acuta”, riferendosi ad una condizione di insufficienza muscolare causata da una diminuzione della funzione e/o quantità della massa muscolare nei sei mesi seguenti ad un evento stressogeno (Welch C et al 2020).

Nel 2019 l’EWGSOP si è riunita nuovamente con l’intento di formulare un miglior algoritmo di diagnosi: inizialmente si considera la scarsa forza muscolare come elemento principale per la diagnosi, successivamente si verifica la massa muscolare come conferma, sia in termini di quantità che di qualità. Inoltre viene indicata la valutazione della performance fisica per discriminare le condizioni lievi da quelle di sarcopenia gravi (Cruz-Jentoft AJ 2019).

Per valutare questi parametri si utilizzano alcuni strumenti che valutano la quantità di massa muscolare, la forza e la performance fisica del soggetto.

Al giorno d’oggi è possibile conoscere la composizione corporea di un soggetto misurando direttamente o indirettamente la massa magra e la massa grassa. Le tecniche più utilizzate

sono la bioimpedenziometria (BIA), la tomografia computerizzata (CT), l'assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA) e la risonanza magnetica (MRI) (Lee SY 2008).

Per valutare la forza del soggetto sono presenti svariati metodi. Uno tra i più usati in ambito clinico per via della sua semplicità è l'hand grip test (HGT): viene chiesto al soggetto di sviluppare la massima forza di prensione manuale rilevata mediante un dinamometro. Questo test è da anni considerato un indicatore generale della massima forza volontaria espressa dal soggetto, e ben correlata con i picchi di forza generati dai muscoli degli arti inferiori (Lauretani F 2003). Secondo i valori di cut-off proposti dall'EWGSOP vi è un deficit di forza se il dinamometro registra risultati inferiori ai 27 kg per il sesso maschile e 16 kg per il sesso femminile.

Poiché il declino della forza tra compartimento superiore e quello inferiore può avvenire in tempi ed entità diverse, se possibile, sarebbe più opportuno valutarli entrambi. Per gli arti inferiori viene spesso valutata la forza di estensione e/o flessione del ginocchio con specifici macchinari. Qualora non si disponesse di tali strumenti, il *sit to stand to sit 5* è un test molto utilizzato per valutare la forza degli arti inferiori, specialmente nei soggetti fragili e/o con rischio di caduta elevato. Si chiede al soggetto di passare dalla posizione seduta a quella eretta per cinque, volte senza alcun tipo di supporto e senza l'utilizzo degli arti superiori. Se il tempo impiegato supera i 15 secondi totali al soggetto si attribuisce un deficit di forza.

Infine, un altro aspetto considerato nelle diagnosi di sarcopenia è la performance del soggetto. Ci sono molti test o metodologie di valutazione delle capacità fisiche, che possono evidenziare deficit motori anche senza un vero e proprio calo della massa muscolare, ribadendo che anche la qualità del tessuto gioca un ruolo fondamentale nell'espressione poi di forza, così come la componente nervosa che interviene nel reclutamento delle unità motorie. Uno dei parametri maggiormente considerati nella valutazione della prestazione in soggetti anziani è la velocità di camminata, misurata in m/s. Se la velocità per compiere 4 metri piani scende al di sotto di 0.8 m/s la performance si ritiene insufficiente. Un altro test molto citato in letteratura è il TUG (time up and go test): esso valuta l'agilità e l'equilibrio dinamico, spesso utilizzato anche per valutare il rischio di caduta, viene chiesto al soggetto di alzarsi dalla sedia e camminare velocemente fino a raggiungere un cono posto a 3 metri da essa, per poi tornare nuovamente a sedersi. La prestazione si ritiene insufficiente se il tempo necessario supera i 20 secondi. Infine, un

altro test molto utilizzato per la valutazione della performance fisica è la SPPB (short physical performance battery) contenenti una serie di task, da eseguire singolarmente, che valutano l'equilibrio sia statico che dinamico, la forza muscolare e la velocità di camminata, alla quale viene assegnato un punteggio (Sánchez-Tocino ML 2022). In questa tabella (Tabella 1) sono riportati i valori di cut-off proposti dalla EWGSOP2 nella valutazione della forza muscolare, della massa muscolare e della performance.

EWGSOP2 sarcopenia cut-off points

Test	Cut-off points for men	Cut-off points for women	References
EWGSOP2 sarcopenia cut-off points for low strength by chair stand and grip strength			
Grip strength	<27 kg	<16 kg	Dodds (2014)
Chair stand	>15 s for five rises		Cesari (2009)
EWGSOP2 sarcopenia cut-off points for low muscle quantity			
ASM	<20 kg	<15 kg	Studenski (2014)
ASM/height ²	<7.0 kg/m ²	<5.5 kg/m ²	Gould (2014)
EWGSOP2 sarcopenia cut-off points for low performance			
Gait speed	≤0.8 m/s		Cruz-Jentoft (2010) Studenski (2011)
SPPB	≤8 point score		Pavasini (2016) Guralnik (1995)
TUG	≥20 s		Bischoff (2003)
400 m walk test	Non-completion or ≥6 min for completion		Newman (2006)

Tabella 1 (presa da Cruz-Jentoft, Alfonso J et al. "Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis." *Age and ageing* vol. 48,1 (2019): 16-31. doi:10.1093/ageing/afy169)

1.2 epidemiologia

La sarcopenia riguarda circa il 10% dei soggetti con età compresa tra i 65 e i 94 che vivono in comunità (Bianchi L 2015), raggiungendo il 30% se si considerano solo i soggetti residenti in strutture di assistenza a lungo termine (Yalcin A 2016), senza evidenziare significative differenze tra il genere maschile e quello femminile.

Un recente studio eseguito nella Geriatrics Department of Wroclaw University Hospital da Pachołek K e colleghi hanno esaminato le differenze di forza, massa corporea e performance tra soggetti sarcopenici e non sarcopenici, con l'intenzione di determinarne la prevalenza all'interno della popolazione considerata. Sono stati valutati 101 soggetti (76 donne e 25 uomini) con un'età media di 78 anni e senza condizioni acute di patologie e/o disabilità, seguendo le linee guida fornite dalla EWGSOP2. Tra questi, 16 soggetti hanno dimostrato una condizione di sarcopenia, con deficit di forza e ridotta quantità muscolare (16.8%), tra cui 6 gravi presentando anche scarse prestazioni fisiche (5.9%). Se si va a considerare la differenza di sesso, dai dati raccolti in questo studio la sarcopenia sembra essere più diffusa tra la popolazione maschile (28% contro i 13.2% delle donne), sia per la forma meno grave che per quella considerata severa (Pachelok k 2022).

In realtà, le informazioni presenti in letteratura relative alla frequenza e alla distribuzione della sarcopenia sono abbastanza differenti per alcuni motivi. Non vi è una definizione ritenuta ufficiale e universale di sarcopenia, inoltre sono presenti differenze significative tra gli individui per quanto riguarda i picchi di massa muscolare, l'età in cui inizia il declino delle capacità fisiche e la perdita progressiva della massa magra e la velocità con cui questo processo progredisce nel tempo (Cruz-Jentoft AJ 2010). Di conseguenza i criteri utilizzati nelle diagnosi e nelle rilevazioni dei dati possono fornire valori difficilmente confrontabili con quelli ottenuti in altri studi.

Una revisione sistematica e meta-analisi eseguita nel 2019 ha considerato i dati di 41 studi, i quali utilizzavano definizioni e metodi di rilevazione differenti tra loro, per un totale di 35000 partecipanti. Hanno concluso che la prevalenza della sarcopenia negli individui che vivono indipendentemente nella propria abitazione è dell'11% negli uomini e 9% nelle donne, tra gli anziani nelle case di cura è del 51% per gli uomini e 31% nelle donne, mentre tra gli individui ricoverati è del 23% per i maschi e 24% per le donne (Papadopoulou 2020). Infine sembra che la prevalenza si più alta tra i soggetti non asiatici rispetto a quelli asiatici (Shafiee G 2017).

1.3 eziopatogenesi

Le cause che portano allo sviluppo della sarcopenia sono multifattoriali. Il tessuto muscolare è soggetto a vari stimoli positivi che favoriscono la sintesi proteica, così come segnali negativi che comportano la sua degradazione. Pertanto, un aumento dei segnali

ipertrofici e un'inibizione di quelli catabolici porterà ad un bilancio positivo per quanto riguarda i processi anabolici. Viceversa, un aumento dei segnali catabolici e una diminuzione di quelli promotori della sintesi proteica comporterà un aumento dei processi catabolici rispetto a quelli anabolici (Rizzoli R 2013). Con l'invecchiamento vi è una serie di danni a livello cellulare, in particolare compare instabilità genomica, attrito dei telomeri, alterazione epigenetica e alterazioni nei processi di proteostasi. Questo comporta un aumento dei processi di proteolisi, un aumento dello stress ossidativo, minor numero di cellule satellite e minor capacità rigenerativa. Inoltre con l'avanzare dell'età vi è un calo dei livelli di ormoni con azione anabolizzante e la diminuzione del numero delle unità motorie, oltre che ad una redistribuzione del tipo di fibre, e all'aumento degli adipociti intramuscolari (Wiedmer P 2020).

1.4 Fattori di rischio ed effetti sulla qualità di vita

Se da un lato vi è un inevitabile declino delle capacità fisiche dipendente dai processi di invecchiamento, ci sono diversi fattori di rischio che possono influire sulla quantità di massa muscolare, la forza e la performance fisica del soggetto. Questi fattori possono quindi influenzare il grado di sarcopenia o alimentare i presupposti per cui questa condizione deficitaria inizi a comparire, ripercuotendosi in modo diretto sulla qualità di vita.

La mancanza di esercizio fisico e uno stile di vita sedentario sono considerati i principali fattori di rischio. Gli studi hanno dimostrato che il declino del numero di fibre muscolari e della forza, che inizia a circa 50 anni, è accelerato in soggetti poco attivi rispetto a quelli più attivi. Anche i soggetti con un buon passato sportivo mostrano un declino rallentato con l'invecchiamento. Ciò dimostrerebbe che raggiungere e mantenere un buon livello di performance fisica mediante l'esercizio fisico contribuisce a rallentare i processi che portano ad atrofia muscolare, debolezza e affaticamento, ma di certo non può interromperli (Faulkner JA 2007).

Le alterazioni ormonali età correlate rappresentano un altro fattore di rischio poiché possono riflettersi anche sull'ormone della crescita, ormoni tiroidei e testosterone. Vi è

inoltre una diminuzione dei segnali anabolici ed un aumento dei segnali catabolici mediata da possibili alterazioni nei livelli di citochine pro-infiammatorie, tra cui TNF- α e IL-6 (Ryall JG 2008). C'è da aggiungere che le modificazioni ormonali non sono uguali tra maschi e femmine: la popolazione femminile, caratterizzata da livelli inferiori di testosterone rispetto a quella maschile, vede un considerevole calo degli ormoni sessuali intorno ai 50 anni d'età in seguito alla menopausa. I maschi invece, hanno una diminuzione nella produzione di testosterone molto più dilatata nel tempo, con una "andropausa" che inizia dopo i 30 anni e consiste in una diminuzione della produzione di testosterone di circa l'1% l'anno (Singh P. 2013). Inoltre la presenza di patologie croniche rappresenta un ulteriore fattore di rischio in quanto possono portare, oltre che ad un aumento dello status infiammatorio, ad una diminuzione della capacità fisica dei soggetti, limitando il movimento, l'intensità e/o il volume del carico fisico. Questo si ripercuote direttamente sulla massa muscolare in modo negativo, e spesso il soggetto si ritrova in condizioni di ricovero ospedaliero, allettamento e/o immobilizzazione.

Se già vi è una ridotta capacità del corpo a sintetizzare nuove proteine, una dieta scorretta con un inadeguato apporto calorico e proteico contribuisce negativamente al mantenimento del tessuto muscolare. Ulteriori fattori di aggravanti sono inoltre la diminuzione della percezione del gusto e dell'olfatto, la diminuzione del senso dell'appetito, la scarsa salute orale e le alterazioni gastro-intestinali (Dumic I 2019).

In questa immagine sono riassunti i principali fattori di rischio che possono portare a sviluppare una condizione sarcopenica e i principali effetti negativi sulla vita quotidiana (Figura 1).

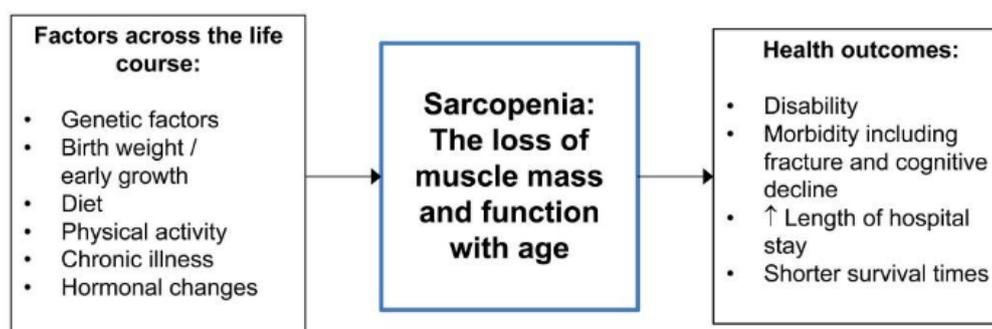


Figura 2 (Preso da Dodds RM, Roberts HC, Cooper C, Sayer AA. *The Epidemiology of Sarcopenia. J Clin Densitom.* 2015;18(4):461-466. doi:10.1016/j.jocd.2015.04.012)

Una revisione sistematica e meta-analisi del 2017 (Beaudart C 2017) ha esaminato 17 articoli scientifici con l'intento di valutare le conseguenze cliniche e socio-economiche della sarcopenia mettendo in luce alcuni aspetti interessanti relativi alla mortalità. Secondo gli studi considerati esiste un'elevata relazione tra sarcopenia e mortalità, per essere più precisi, un soggetto sarcopenico presenta un rischio di mortalità maggiore di 4 volte rispetto a un soggetto non sarcopenico, indipendentemente dalla definizione di sarcopenia utilizzata dagli autori degli articoli considerati. Inoltre è stato evidenziato che l'età superiore o uguale ai 79 anni comporta un ulteriore aumento di tale rischio. Il rischio invece di sviluppare un declino funzionale o disabilità è di circa 3 volte maggiore per i soggetti con sarcopenia (Beaudart C 2017).

2. RESISTENZA ANABOLICA

Gli anziani presentano stessi livelli di turnover proteico a riposo di soggetti giovani, ma non hanno la stessa risposta in seguito a stimolazioni anaboliche (Cuthbertson D 2005). Questo è in buona parte dovuto alla diminuzione correlata con l'età degli ormoni anabolizzanti, una quantità insufficiente o una scorretta assunzione di proteine, una diminuzione delle cellule satelliti e l'aumentato quadro infiammatorio associato all'invecchiamento.

2.1 turnover proteico

Il nostro organismo degrada continuamente proteine e ne sintetizza di nuove: questo processo prende il nome di turnover delle proteine. Fortunatamente il corpo umano è in grado di riciclare gli aminoacidi dalle proteine degradate per formarne di nuove. Di conseguenza, la quantità e la qualità della massa muscolare è mantenuta dall'equilibrio tra vie che favoriscono la sintesi proteica e altre che ne favoriscono la degradazione. La via anabolica principale responsabile della sintesi della massa muscolare vede l'attivazione della fosfoinositide 3-chinasi (PI3K) tramite fosforilazione, la quale comporta l'attivazione della proteina AKT (proteinchinasi B) che, fosforilando vari substrati, porta all'azione di mTOR (mechanistic target of rapamycin), producendo un effetto su rpS6K (un enzima contribuente alla sintesi proteica) e 4EBP1 (il fattore di inizio della traduzione eucariotica), responsabili dei processi di rimodellamento, mantenimento e di crescita muscolare. Insulina, ormoni come il fattore di crescita IGF-1, aminoacidi ramificati (BCAA) e l'esercizio fisico sono stimoli promotori di questa via. Allo stesso tempo, questi fattori inibiscono l'apoptosi e la degradazione delle proteine che costituiscono il muscolo scheletrico, limitando l'espressione dell'E3 ubiquitina, la quale marca le proteine da degradare (Liguori I 2018). Nella figura 2 viene schematizzata la via anabolica PI3K/AKT/mTOR.

La scomposizione delle proteine muscolari avviene principalmente attraverso i proteasomi, dei complessi ATP dipendenti che degradano le proteine negate dall'ubiquitina. Il fattore TGF Beta (Transforming growth factor β) e la miostatina (ormone secreto del tessuto muscolare e del tessuto adiposo) agiscono a livello locale come

regolatori negativi della via PI3K/Akt/mTOR, inducendo la proteolisi delle proteine da parte del proteasoma e la diminuzione del numero di cellule satelliti, fondamentali per il mantenimento del tessuto muscolare (Ali S 2014). Inoltre ci sono altre vie contribuenti alla diminuzione della massa muscolare, le quali comportano un aumento dell'apoptosi muscolare e dell'attività lisosomiale, e una diminuzione dell'attività mitocondriale (Kang C 2013).

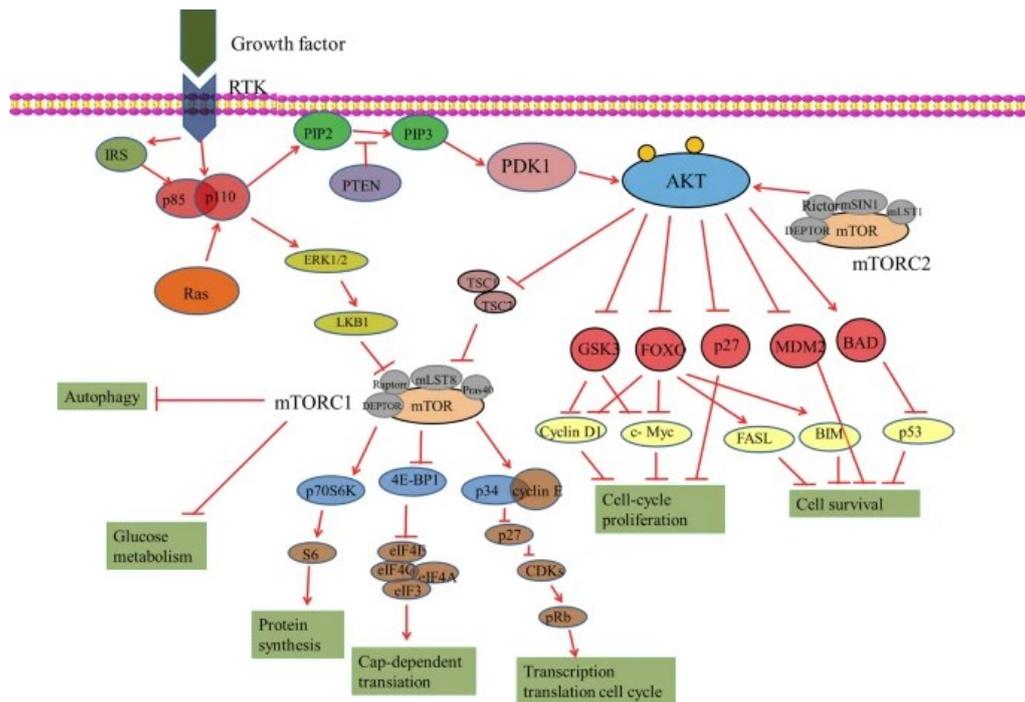


Figura 2 presa da Xu, F., Na, L., Li, Y. et al. *RETRACTED ARTICLE: Roles of the PI3K/AKT/mTOR signalling pathways in neurodegenerative diseases and tumours. Cell Biosci 10, 54 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13578-020-00416-0>*

Sebbene questi processi non siano del tutto chiari, sembrerebbe che il sistema del proteasoma-ubiquitina contribuisca sensibilmente all'atrofia muscolare e sia quindi coinvolto nei processi responsabili della sarcopenia.

2.2 differenti stimoli anabolici

Gli ormoni contribuiscono alla comunicazione tra diversi sistemi fisiologici responsabili della modulazione della crescita cellulare. Il testosterone è l'androgeno principalmente coinvolto nello sviluppo del tessuto muscolare. Esso è sintetizzato a partire dal colesterolo dalle cellule di Leydig dei testicoli, la cui produzione è regolata dall'asse ipotalamo-

ipofisi-gonadi. Inoltre esso viene sintetizzato anche nella corteccia surrenale, nelle ovaie e nel muscolo scheletrico (Sato K 2015). Il testosterone induce dei meccanismi anabolici e anticatabolici coinvolti nella crescita, nel mantenimento e nel rimodellamento del tessuto muscolare, ma non solo. Esso contribuisce allo sviluppo del tessuto osseo e di altri tessuti connettivi, e influenza in sistema nervoso aumentando la quantità di neurotrasmettitori rilasciati, rigenerare nervi e aumentare le dimensioni del corpo cellulare e la dimensione dei dendriti (Hoffman JR 2010). È stato dimostrato che gli androgeni, nello specifico, vanno ad aumentare la sezione trasversale del muscolo scheletrico, la forza espressa, stimolano la sintesi del glicogeno muscolare, aumentano la sintesi proteica, aumentano la proliferazione, la mobilitazione e la differenziazione delle cellule satelliti nel muscolo scheletrico (White JP 2012).

Un altro ormone molto importante per la sintesi proteica è l'ormone della crescita (GH). La maggior parte degli studi relativi all'effetto anabolico del GH sul muscolo scheletrico affermano che esso non comporti un vero e proprio aumento del metabolismo proteico in condizioni basali, sembrerebbe che la sua funzione si esprima al meglio in seguito ad uno stress (es. esercizio fisico) e/o durante i periodi di digiuno. Queste funzioni anaboliche possono aumentare la sintesi proteica e diminuire la disgregazione proteica e/o l'ossidazione degli aminoacidi (Møller N 2009). Più precisamente, esso stimola il rilascio degli acidi grassi liberi (FFA) e la loro ossidazione, con conseguente diminuzione del consumo di glucosio e delle proteine, conservando quindi la massa magra (LBM).

L'IGF-1 (insulin-like growth factor-1) è un fattore di crescita che gioca un ruolo chiave nella regolazione della sintesi delle proteine muscolari. Questa famiglia di ormoni simili all'insulina aumentano la MPS attivando la via PI3K/Akt/mTOR, e al tempo stesso possono inibire la trascrizione delle ligasi dell'ubiquitina e modulare quindi la degradazione delle proteine. Inoltre IGF-1 sembra ridurre l'effetto catabolico di miostatina e citochine pro-infiammatorie (Yoshida T. 2020).

Un ulteriore stimolo anabolico è rappresentato dagli aminoacidi ed in particolare dalla leucina (Saxton RA 2016). È stato riscontrato infatti che anche piccole dosi di EAA possono aumentare la sintesi delle proteine muscolari (Moro T 2018), inoltre, la leucina sembra avere un ruolo chiave nell'avvio della sintesi proteica attivando il complesso mTORC1 e promuovendo la MPS (Wolfson RL 2015).

Le proteine sono costituite da 20 aminoacidi disposti in varie combinazioni e legati tra loro da legami peptidici. Tra questi si possono distinguere 9 aminoacidi considerati essenziali in quanto non possono essere sintetizzati dall'organismo da altri precursori, e 11 definiti non essenziali poiché possono essere sintetizzati dal nostro organismo. A tal proposito è fondamentale che le proteine assunte contengano livelli sufficienti di EAA ed uno spettro amminoacidico completo: se le proteine assunte non contengono sufficienti valori di uno o più EAA, nonostante la quantità totale di EAA sia sufficiente, la sintesi proteica viene limitata (Lopez MJ 2022).

Mentre a digiuno vengono degradate più proteine di quelle che ne vengono sintetizzate, nello stadio postprandiale, 30-45 minuti dopo il consumo di un pasto ricco di proteine gli AA raggiungono la circolazione sistemica e la disponibilità di EAA aumenta inducendo uno stato anabolico con picco massimo dei tassi di sintesi tra le 1.5 e le 3 ore in seguito all'assunzione (Atherton PJ 2010).

L'European Union Geriatric Medicine Society raccomanda un consumo giornaliero di almeno 1.0g/kg di AA per i soggetti con età maggiore a 65 anni, che aumentano a 1.5g/kg di AA nei soggetti anziani più attivi (Bauer J 2013).

Infine, la spartizione degli aminoacidi assunti nell'arco della giornata si dimostra un fattore determinante, specialmente per i soggetti più anziani: si suggerisce di assumere le fonti proteiche con intervalli di 4-5 ore e una dose da assumere prima del sonno notturno (Trommelen J 2016, Kerksick CM 2018).

Un altro importante stimolo anabolico è dato dall'attività fisica, ed in particolare il resistance training, poiché si produce una tensione meccanica sul tessuto muscolare che stimola le stesse vie di segnale legate alla sintesi proteica (Joanisse S 2020), dipendenti ed indipendenti da mTOR. Inoltre, è stato dimostrato che l'esercizio fisico può agire a livello post-trascrizionale, regolando direttamente la sintesi di RNA (McGlory C 2017).

La letteratura scientifica afferma che il resistance training comporta un'alterazione nei tassi di turnover proteico, modificando sia la sintesi proteica che il breakdown in acuto in cronico, ma lo stesso avviene con le altre tipologie di esercizio (ad esempio training aerobico o stretching), seppur con una risposta minore. Parametri dell'esercizio come durata, intensità, frequenza e modalità di allenamento hanno un ruolo chiave nel modulare la risposta anabolica (Kumar V. 2009).

In seguito ad una seduta di resistance training i tassi di sintesi ed i tassi di breakdown proteico subiscono un aumento per favorire la riparazione del tessuto muscolare: uno studio ha evidenziato come l'esercizio di resistenza abbia indotto un aumento significativo dei tassi di MPS rispetto alle condizioni basali fino alle 48 ore successive alla seduta di allenamento (3 ore = 112%, 24 ore = 65%, 48 ore = 34%). Anche il MPB è stato aumentato dall'esercizio di resistenza (3 ore = 31% e 24 ore = 18%) e sono tornati a livelli basali entro le 48 ore. Inoltre, il bilancio netto muscolare (MPS-MPB) è aumentato significativamente nelle ore seguenti l'esercizio fisico, favorendo l'aumento della massa muscolare (Phillips SM 1997).

Infine va precisato che con l'invecchiamento si verifica una diminuzione della risposta anabolica in seguito all'attività fisica con conseguente calo della MPS (Walker DK 2011), ripercuotendosi specialmente nella componente miofibrillare, impattando maggiormente la popolazione anziana femminile rispetto a quella maschile (Kumar V 2009).

2.3 resistenza anabolica

Durante l'attività fisica il tessuto muscolare viene sottoposto ad un carico meccanico, che, unito ad una corretta alimentazione, funge da stimolo per la MPS e promuovere quindi il mantenimento e/o l'aumento della massa muscolare. Negli anni sono stati svolti parecchi studi con l'intento di quantificare i tassi di MPS e MPB tra soggetti giovani e soggetti anziani per giustificare il calo di massa muscolare che si verifica con l'invecchiamento e comprendere quindi le cause e i meccanismi che portano alla sarcopenia. Diversamente da come ci si potrebbe aspettare, sono molti gli studi presenti in letteratura che dimostrano come a livello basale i tassi di MPS nel periodo di post assorbimento e i valori di MPB postprandiali sono sovrapponibili tra le varie fasce d'età (Burd NA 2013)(Volpi E 2001)(Cuthbertson D 2004). Nasce quindi l'ipotesi di una "resistenza anabolica" per giustificare la progressione della sarcopenia correlata all'avanzare dell'età. Questa incapacità del tessuto muscolare di rispondere adeguatamente alle stimolazioni anaboliche può essere giustificata da una ridotta attività degli mRNA, una diminuzione della quantità di aminoacidi che vengono trasportati all'interno del muscolo, insulino-resistenza, capacità digestiva e di assorbimento degli aminoacidi ridotta, diminuzione dell'apporto sanguigno al muscolo e conseguente riduzione dei nutrienti che effettivamente giungono al tessuto

(Shad BJ 2016). Bisogna precisare che queste condizioni possono essere il prodotto dell'inattività fisica e/o la progressiva diminuzione dei carichi e dei volumi allenamenti, oltre che una fisiologica conseguenza dei processi di invecchiamento.

Un team di ricerca costituito da Walker DK e colleghi ha dimostrato che in seguito ad un allenamento di forza, comprendente esercizi con i pesi, la risposta acuta tra i soggetti giovani era maggiore che quella rilevata nel gruppo anziano. In particolare si è notata una minor capacità di attivare mTORC1 nelle 24 ore seguenti alla sessione di esercizio (Walker DK 2011).

Un altro studio eseguito da Kosek DJ e altri colleghi hanno sottoposto dei gruppi sperimentali ad un programma di allenamento di forza, con tre sedute alla settimana, per 4 mesi. Dai risultati emerge che sia i giovani che i gruppi anziani hanno riscontrato un'ipertrofia muscolare in seguito al percorso proposto, ma l'entità della risposta si è dimostrata significativamente maggiore tra i giovani (Kosek DJ 2011).

In conclusione si può affermare che, indipendentemente dall'età, il resistance training permette di migliorare il profilo muscolare dei soggetti, così come la forza esprimibile, sia in acuto che in cronico. Tuttavia con l'invecchiamento avviene una diminuzione della risposta anabolica all'esercizio di forza, rendendo le metodiche utilizzate, le variabili dell'esercizio e gli aspetti nutrizionali sempre più importanti per ottimizzare la sintesi proteica muscolare.

3. STRATEGIE PER PREVENIRE LA SARCOPENIA

La sarcopenia, ossia la perdita di massa e funzione muscolare conseguente all'atrofia e alla diminuzione della dimensione delle fibre, è una condizione intrinseca ai fisiologici processi di invecchiamento. Tuttavia, la variazione individuale nei tassi di declino, oltre che da una base genetica, dipendono in gran parte da fattori comportamentali modificabili (Wiedmer P 2020). Per questo motivo dieta e accorgimenti nutrizionali, uniti ad uno stile di vita sano e fisicamente attivo, oltre che influire sull'eziologia della patologia, rappresentano parametri utilizzabili sia nella prevenzione che nel trattamento della sarcopenia. Infatti, nonostante i processi fisiologici che stanno alla base della sarcopenia non siano ancora del tutto compresi, si sono individuate delle strategie per preservare la quantità e la qualità della massa muscolare. La letteratura scientifica mostra prove evidenti sull'efficacia l'integrazione proteica insieme l'esercizio fisico, specialmente quello contro resistenza, sugli aumenti della forza e della massa muscolare (Kim H.K. 2012) (Tieland M. 2012), suggerendo che l'esercizio può consentire un maggior utilizzo di AA ingeriti che effettivamente vengono impegnati nella sintesi proteica muscolare (Moore DR 2009).

3.1 esercizio fisico

L'esercizio fisico è uno dei principali strumenti a disposizione per contrastare e prevenire la sarcopenia, andando a stimolare la sintesi proteica muscolare, favorendo così il mantenimento del tessuto muscolare e della prestazione fisica (C.K. Liu 2014) (Chen HT 2017) (Vikberg S 2019).

Lui e colleghi nel 2014 hanno riportato in uno studio l'efficacia di un intervento di attività fisica nel lungo termine in una popolazione di anziani con sarcopenia di età compresa tra 70 e 90 anni. I partecipanti sono stati divisi in due gruppi: al primo gruppo è stato prescritto un programma di allenamento che comprendeva attività aerobica, resistance training, equilibrio, stretching e mobilità articolare; il secondo gruppo invece ha seguito un programma di educazione all'invecchiamento, consistente in consigli e indicazioni per adottare uno stile di vita sano e favorire un invecchiamento in salute. Le sedute di allenamento prevedevano prevalentemente attività di camminata unite ad una seconda parte in cui venivano praticate le altre tipologie di esercizio. Queste sedute sono state proposte per 3 volte alla settimana in un primo periodo, seguito da un secondo periodo di 2

volte la settimana. Al raggiungimento della settimana numero 24 i soggetti non sono più stati seguiti dal team dello studio ma incitati a mantenere lo stile di vita adottato. Dopo 12 mesi dall'intervento i soggetti appartenenti ad entrambi i gruppi sono stati testati con la SPPB ed il gruppo dei soggetti a cui era stato somministrato esercizio fisico ha dimostrato punteggi migliori rispetto a quelli del programma di educazione, in particolare nella velocità di camminata. Da questo studio si può quindi affermare che nel lungo termine l'attività fisica può migliorare la performance dei soggetti anziani sarcopenici (C.K. Liu 2014).

Un altro studio conferma il fatto che l'attività fisica regolare può attenuare la perdita strutturale e funzionale del muscolo scheletrico conseguente ai processi d'invecchiamento. Nel 2015 Zampieri e altri ricercatori hanno diviso una popolazione in 3 differenti gruppi: il primo gruppo era composto da soggetti anziani fisicamente attivi ed allenati (con età media di 70 anni); un secondo gruppo di soggetti anziani fisicamente sedentari (con età media di 70 anni); terzo gruppo di soggetti giovani (con età media di 27 anni) e fisicamente attivi e che sostenevano 3-5 allenamenti a settimana. Esaminando e testando il tessuto muscolare i ricercatori hanno evidenziato che gli anziani allenati rispetto ai coetanei sedentari hanno maggior forza e funzione isometrica massima, miglior conservazione della morfologia delle fibre muscolari, maggiori dimensioni delle fibre muscolari, maggior attività di re-innervazione delle unità motorie e diminuzione dei processi responsabili dell'autofagia (Zampieri S 2015). Da questo studio si può quindi affermare che il muscolo scheletrico degli anziani sportivi è in realtà più simile a quello dei soggetti giovani che a quello dei coetanei non allenati; inoltre le vie di segnalazione che regolano la massa muscolare e il metabolismo vengono modulate in modo diverso negli individui anziani e fisicamente attivi per garantire il mantenimento della struttura muscolare scheletrica, della sua funzione e delle caratteristiche bioenergetiche.

A differenza dei precedenti studi quello svolto da Vikberg S. nel 2019 ha registrato i cambiamenti della composizione corporea in un gruppo di soggetti pre-sarcopenici sottoposto regolarmente ad allenamenti di resistance training. Il gruppo, composto da maschi e da femmine con età media di 70 anni, è stato sottoposto a 10 settimane di intervento con esercizi di pesistica e a corpo libero che coinvolgessero i grandi gruppi muscolari, con un aumento progressivo del carico, del numero di serie e di ripetizioni durante le varie sedute. Inoltre è stato formato un altro gruppo di controllo composto da

soggetti di pari a cui non è stato prescritto l'allenamento di forza. I risultati ottenuti mostrano miglioramenti significativamente maggiori per il gruppo di allenamento rispetto al gruppo di controllo in tutte le misure della composizione corporea esaminati. Ad esempio, la massa magra è aumentata in media di $1,15 \pm 2,82$ kg e la massa grassa totale è diminuita in media di $5,53 \pm 2,25$ kg (Vikberg S 2019).

Un grande contributo nel comprendere gli effetti dell'esercizio fisico nel trattamento della sarcopenia è stato fornito da uno studio del 2017 in cui è stato confrontato l'intervento di diverse tipologie di esercizio in una popolazione di soggetti anziani con obesità sarcopenica: un gruppo (RT) ha partecipato ad un programma di resistance training di 60 minuti a sessione, per due volte la settimana; il gruppo (AT) ha partecipato a 60 minuti di allenamento aerobico per due volte la settimana; il gruppo (CT) ha eseguito un allenamento che combinasse insieme il RT e l'AT, andando a svolgere 10 minuti di stretching dinamico, 40 minuti di AT, 10 minuti di defaticamento una volta la settimana, la seconda sessione settimanale invece vedeva 40 minuti di RT in sostituzione all'AT; infine è stato formato un gruppo di controllo (CON). Al termine delle 12 settimane di intervento i soggetti appartenenti ai gruppi RT, AT e CT hanno mostrato aumenti significativi per massa muscolare scheletrica e massa scheletrica appendicolare, e una diminuzione nel BMI, massa grassa e tessuto adiposo viscerale. Infatti, in media, la massa dei soggetti non è variata in queste settimane di intervento ma nei tre gruppi di esercizio fisico la percentuale di grasso corporeo è diminuita del 3.4% e la massa magra aumentata di 2.0kg. Evidenziando le differenze tra le varie tipologie di esercizio, nel gruppo di allenamento aerobico, oltre che ai miglioramenti relativi alla composizione corporea, c'è stato un considerevole miglioramento dei parametri cardiopolmonari. Il resistance training ha mostrato un importante aumento della forza e massa muscolare dei soggetti già dopo 8 settimane di intervento; alla 12esima settimana il gruppo RT ha dimostrato ulteriori miglioramenti rispetto alla settimana 8, ed il gruppo CT ha mostrato miglioramenti maggiori rispetto al gruppo AT. Inoltre i livelli di IGF-1 erano più elevati nel gruppo RT e CT rispetto agli altri (Chen HT 2017).

Questi studi testimoniano quindi l'efficacia dell'esercizio fisico nel prevenire e contrastare la sarcopenia: l'esercizio misto, composto da attività aerobica, resistance training, equilibrio e mobilità articolare, sembra essere particolarmente efficace nel mantenere e/o migliorare la prestazione e la funzionalità fisica (C.K. Liu 2014) e preservare le

caratteristiche strutturali del muscolo scheletrico (Zampieri S 2015); il resistance training si è dimostrato particolarmente efficace nell'aumento della massa muscolare e nella diminuzione della massa grassa, nell'aumento della forza e nell'innalzare i livelli di IGF-1 (Vikberg S 2019) (Chen HT 2017).

Una pratica curiosa e non ancora particolarmente diffusa negli anziani è quella del blood flow restriction: l'allenamento a bassa intensità con una restrizione del flusso sanguigno (LI-BFR) è stato suggerito da vari studi come una strategia efficace per aumentare la risposta anabolica all'esercizio di forza per quei soggetti ai quali non è possibile somministrare esercizi ad alte intensità (Rodrigo-Mallorca D 2021). Le prove ad oggi sugli effetti di questa pratica nei soggetti sarcopenici sono ancora scarse, tuttavia una meta-analisi del 2019 ha evidenziato come il LI-BFR nei soggetti anziani promuova un'ipertrofia simile all'alto carico ma guadagni di forza inferiori, inoltre applicando il BFR alla camminata si sono evidenziati aumenti maggiori sia nella forza che nella massa muscolare degli arti inferiori (Centner C. 2019). Ciò suggerisce la possibilità di utilizzare il BFR per massimizzare gli stress indotti dall'esercizio nei soggetti anziani, ed il LI-BFR in quelli in cui non è possibile praticare esercizio ad alta intensità.

3.2 alimentazione

Con l'avanzare dell'età avviene un calo significativo e progressivo dell'assunzione di cibo per varie motivazioni (Malafarina V. 2013). In primo luogo vi è una reale diminuzione del fabbisogno energetico giornaliero, sia perché vi è un normale calo del lavoro fisico, sia perché vi è meno tessuto metabolicamente attivo rispetto ai soggetti giovani e una predominanza dei processi catabolici su quelli anabolici (Otsuka R. 2016). In secondo luogo vi sono una serie di cambiamenti fisiologici, psicologici e sociali che possono direttamente influire l'assunzione di cibo: con l'invecchiamento vi è un'alterata percezione di gusto, odore e informazioni visive; modificazioni sulla motilità gastrointestinale e nella capacità di assorbimento; variazioni nella secrezione e nell'attività di ormoni responsabili del senso di appetito e di sazietà; presenza di patologie croniche che limitano la possibilità di preparazione dei pasti e/o l'accesso al cibo (Nieuwenhuizen W.F. 2010).

La popolazione anziana quindi è soggetta ad un basso consumo di cibo e a diete monotone con livelli di macronutrienti non sufficienti: secondo le stime, infatti, circa due terzi della

popolazione a medio-alto reddito si trova in condizioni di malnutrizione e si può quindi affermare che la sarcopenia nelle classi più anziane coesiste frequentemente con un'alimentazione scorretta (Kaiser MJ 2010). A tal proposito ci dovrebbe essere alla base dei sistemi sanitari un miglior screening dello stato nutrizionale dei soggetti: uno studio ha evidenziato come in Europa nel 2005 circa un terzo degli anziani con età maggiore di 80 non sia mai stato pesato dal proprio medico di base, e non gli sono mai stati forniti consigli e/o indicazioni sul piano alimentare (Börsch-Supan A. 2005).

Poiché il calo dell'assunzione di cibo in età avanzata contribuisce alla perdita di massa magra e diminuzione di forza e funzione fisica, è fondamentale individuare quali interventi nutrizionali sono efficaci per preservare la massa muscolare e garantire un invecchiamento di qualità.

Uno dei fattori che maggiormente viene preso in considerazione sul piano nutrizionale è la quota proteica: con l'invecchiamento vi è una diminuzione della risposta anabolica, e diventa quindi necessario nei soggetti anziani assumere un ottimale quantitativo di AA per ottimizzare la risposta agli stimoli anabolici (Wall B.T. 2015). Uno studio eseguito da Houston DK e colleghi avvalorava queste affermazioni: è stato riscontrato che in 3 anni di follow-up di una determinata popolazione i soggetti che avevano subito diminuzioni maggiori sia di massa che di forza erano quelli che assumevano livelli proteici più bassi. Se si considerano i dati ottenuti si osserva che i soggetti con elevati livelli di AA assunti (1.2 ± 0.4 g/kg) avevano subito una diminuzione di massa e forza del 40% inferiore rispetto ai soggetti con scarso apporto proteico (0.8 ± 0.3 g/kg) (Houston DK 2008). Da queste evidenze si può quindi dedurre che l'integrazione proteica rappresenta una strategia efficace per rallentare e prevenire la sarcopenia andando a diminuire la perdita di massa muscolare e forza muscolare nel tempo, particolarmente efficace nelle classi di anziani con scarsa assunzione di AA giornalieri.

Oltre alla quantità di AA da assumere è doveroso porre attenzione sul tipo di AA assunti: è stato dimostrato che i BCAA aumentano la sintesi proteica muscolare e l'assunzione di leucina, isoleucina e valina, oltre che avere un effetto positivo sulla performance, sembrano rallentare la perdita muscolare. In particolare, l'integrazione di leucina sembra aumentare significativamente i tassi di sintesi muscolare nei soggetti più anziani, e diminuire nel lungo termine la perdita della massa magra (Borack MS 2016).

Un'ulteriore strada per prevenire e trattare la sarcopenia è quella del β -idrossi- β -metilbutirrato (HMB), un metabolita della leucina. I risultati di uno studio hanno dimostrato che i valori di HMB endogeno diminuiscono con l'invecchiamento, e una diminuzione di questi livelli comporta ad una riduzione di forza e massa muscolare (Wilkinson DJ 2013). In un altro studio eseguito su soggetti anziani sani, Deutz e colleghi hanno simulato un ricovero ospedaliero sottoponendoli ad un allettamento di 10 giorni. I soggetti a cui è stato somministrato quotidianamente il HMB hanno preservato la massa muscolare in modo significativo rispetto ai soggetti a cui non è stato integrato nel piano nutrizionale (Deutz NE 2013).

Il HMB può essere considerato uno strumento utile nel prevenire l'atrofia muscolare e aumentare i tassi di sintesi proteica muscolare nei soggetti anziani, ma sono necessari ulteriori studi per determinare i suoi effetti sulla forza e sulla capacità fisica (Wu H 2015). A tal proposito, secondo la "Society for Sarcopenia, Cachexia and Wasting" le raccomandazioni per l'assunzione e/o l'integrazione di AA dovrebbero prevedere un consumo giornaliero di 1.0 - 1.5 g di proteine per kilo di peso corporeo e includano fonti proteiche ricche di leucina (Morley JE 2010).

3.3 esercizio fisico e supplementi di aminoacidi

Vista l'efficacia dell'esercizio fisico nel trattamento della sarcopenia (Chen HT 2017) e l'importanza del tipo e della quantità di proteine assunte quotidianamente per consentire e favorire un aumento della sintesi proteica muscolare (Houston DK 2008) (Borack MS 2016), non mancano in letteratura prove relative all'efficacia dell'esercizio fisico combinato a supplementi di AA (Kim H.K. 2012) (Tieland M. 2012).

Uno studio condotto nel 2012 da Kim H.K. e colleghi ha esaminato l'effetto della supplementazione di AA unita all'esercizio fisico sulla massa muscolare, sulla forza e sulla velocità di deambulazione in donne sarcopeniche con età superiore a 75 anni. Sono stati creati 4 gruppi: un gruppo ha praticato solo esercizio fisico (EF); un altro gruppo ha ricevuto supplementi di AA (AA); il terzo gruppo ha praticato esercizio ed ha ricevuto i supplementi di AA (EF+AA); il quarto gruppo rappresentava il controllo. Le sedute di esercizio fisico, che prevedevano attività di camminata unita all'allenamento della forza, dell'equilibrio e della mobilità, si sono svolte due volte la settimana per 60 minuti ciascuna, mentre le supplementazioni di AA prevedevano 2 dosi giornaliere da 3g di una

miscela di AA essenziali (42.0% leucina, 14.0% lisina, 10.5% valina, 10.5% isoleucina, 10.5% treonina, 7.0% fenilalanina, e 5.5% di altri AA). I ricercatori hanno individuato dopo 3 mesi di intervento un aumento della velocità di deambulazione sovrapponibile nei gruppi EF, EF+AA e AA; la forza di estensione del ginocchio era aumentata solo nel gruppo EF+AA; la massa muscolare è aumentata significativamente per il gruppo EE+AA e in misura minore anche per il gruppo EF (Kim H.K. 2012).

In un altro studio guidato da Tieland sono stati valutati gli effetti dei supplementi di AA in un gruppo di anziani sottoposti ad un programma di resistance training. I soggetti hanno aderito ad un programma di allenamento supervisionato e composto da esercizi per gli arti superiori e inferiori con l'utilizzo di macchinari da palestra. Oltre all'esercizio fisico ai partecipanti è stato chiesto di assumere quotidianamente dopo la colazione e dopo il pranzo un integratore alimentare. A metà dei partecipanti è stato fornito un supplemento di 30g di AA al giorno, mentre all'altra metà una bevanda priva di AA. Al termine della settimana numero 24 i soggetti a cui era stato somministrato il supplemento di AA hanno aumentato in media la massa magra da 47.2 a 48.5 Kg, con un aumento particolare per la massa appendicolare (da 20.1 kg a 21kg); il gruppo placebo invece non ha evidenziato guadagni di massa magra, ha mostrato invece un piccolo calo della massa magra appendicolare; per la forza espressa nella leg-extension e nella leg-press è migliorata in entrambi i gruppi in modo simile, e lo stesso vale per il punteggio ottenuto nel SPPB test (Tieland M. 2012). In questi studi (Kim H.K. 2012) (Tieland M. 2012) è stato quindi concluso che l'esercizio fisico e l'integrazione di AA sono strategie efficaci per contrastare la sarcopenia: in particolare, 2-3 sedute a settimana di resistance training e l'assunzione di supplementi di AA suddivisi in due dosi giornaliere sembra essere la strategia più efficace nei guadagni di massa muscolare e di forza nei soggetti anziani.

4 RUOLO DELLA LEUCINA

4.1 AA essenziali e AA limitante

Ogni giorno consumiamo proteine che vengono digerite, assorbite e infine utilizzate per la sintesi delle proteine nelle nostre cellule (Watford M. 2018). Le proteine sono polimeri di amminoacidi legati da legami peptidici, e dei 20 amminoacidi presenti, 9 sono considerati essenziali nell'essere umano perché il corpo non è in grado di sintetizzarli. Questi 9 amminoacidi sono leucina, valina, isoleucina, istidina, lisina, metionina, treonina, triptofano e fenilalanina. Gli altri, definiti non essenziali sono glutammato, glutamina, aspartato, asparagina, serina, glicina, prolina e alanina, possono essere tutti sintetizzati dal glucosio; la cisteina deriva dalla metionina e la tirosina deriva dalla fenilalanina (Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation 2007). Pertanto, nell'assunzione di proteine alimentari si deve considerare non solo la quantità ma anche la qualità, ossia il rapporto di amminoacidi essenziali. In questa tabella sono riportati i valori giornalieri di EAA, espressi in mg/kg e suddivisi per ogni AA, secondo l'Organizzazione mondiale della sanità (Tabella 2).

Tabella 2 – quantità di EAA giornalieri raccomandati

	mg/kg per day
Histidine	10
Isoleucine	20
Leucine	39
Lysine	30
Methionine + cysteine	15
<i>Methionine</i>	10
<i>Cysteine</i>	4
Phenylalanine + tyrosine	25
Threonine	15
Tryptophan	4
Valine	26
Total indispensable amino acids	184

Preso da: Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation on Protein and Amino Acid Requirements in Human Nutrition (2002 : Geneva, Switzerland)

Inoltre, un fenomeno che può compromettere la sintesi proteica è quello dell'AA limitante: il fattore che determina la qualità della proteina alimentare è l'AA caratterizzato dal maggior deficit rispetto alla proteina di riferimento (solitamente viene utilizzata quella dell'uovo), che viene definito appunto limitante. Quindi, anche se le proteine assunte soddisfano la quantità di AA necessari alla sintesi proteica, ma presentano scarsi valori di almeno uno dei EAA, la sintesi delle proteine muscolari viene limitata dall'AA limitante (Lopez M.J. 2022).

4.2 AA ramificati

Con il termine “amminoacidi ramificati” (branched-chain amino acid) si identificano tre dei nove EAA, ossia leucina isoleucina e valina. Sono definiti ramificati poiché la loro struttura forma delle ramificazioni, e costituiscono il 35% degli EAA presenti nelle proteine muscolari (Shimomura Y. 2014).

L'assorbimento di questi AA è molto efficiente, infatti i livelli circolanti di BCAA dopo un pasto ricco di proteine aumentano di circa 2-3 volte e ritornano ai valori basali in circa 3 ore, mentre la cinetica di assorbimento varia a seconda della fonte proteica assunta (Boirie Y. 1997).

Per produrre nuove proteine la sintesi proteica muscolare necessita sia di un segnale anabolico che degli elementi costitutivi, ossia gli aminoacidi. È doveroso precisare che i BCAA, e in particolare la leucina, contribuiscono al segnale anabolico: la perfusione del tessuto muscolare isolato con BCAA stimola la sintesi proteica con un'efficienza sovrapponibile a quella generata da una miscela completa di aminoacidi e, al contrario, la perfusione muscolare con una miscela di aminoacidi non contenenti BCAA non riesce a promuovere la sintesi (May M.E. 1989).

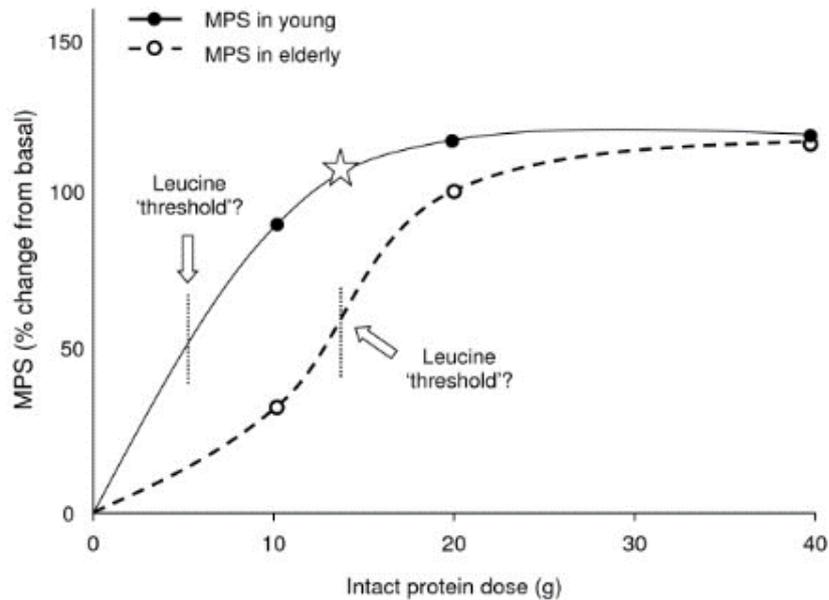
È importante sottolineare che in vivo altri segnali anabolici (come l'insulina) devono accompagnare la leucina per promuovere la sintesi proteica. Ad esempio, la somministrazione orale di leucina porta ad un aumento dell'insulina plasmatica e stimola la sintesi proteica, ma quando i livelli plasmatici di insulina vengono mantenuti a livelli di digiuno dall'infusione di somatostatina, la sintesi proteica viene inibita (Anthony J.C. 2002).

Inoltre uno studio eseguito in Corea ha evidenziato una correlazione positiva tra l'assunzione di BCAA e forza espressa nell'hand grip test, suggerendo che il consumo di BCAA, in particolare di leucina, attraverso una buona varietà di cibi e/o integratori alimentari può contribuire nel mantenimento del tessuto muscolare e favorisce l'espressione della forza muscolare (Park S. 2021).

4.3 leucine threshold

Oltre al ruolo strutturale e metabolico i BCAA hanno anche importanti effetti di segnalazione e regolazione allosterica. Alcuni processi cellulari, compresa la sintesi proteica e la crescita cellulare, sono regolati dal complesso mTORC1 e la leucina è il principale attivatore della via anabolica (Wolfson R.L. 2015). Il ruolo della leucina sulla regolazione della sintesi proteica fu individuato negli anni '70, durante degli studi sugli effetti della leucina sulla sintesi proteica muscolare in vitro (Buse M.G. 1975). Ad oggi è stato appreso che la leucina, ma non gli altri BCAA, comporta l'attivazione di mTORC1 legandosi a Sestrin2 (un regolatore negativo di mTORC1). In assenza di leucina Sestrin2 si lega a GATOR2 (un regolatore positivo di mTORC1) e lo inibisce; quando invece la leucina è presente in quantità rilevanti Sestrin2 si slega da GATOR2 e promuove l'attivazione di mTORC1, il quale favorisce la sintesi proteica e inibisce l'autofagia (Saxton R.A. 2016).

Figura 3 - leucine threshold



Preso da: Breen L, Phillips SM. Skeletal muscle protein metabolism in the elderly: Interventions to counteract the 'anabolic resistance' of ageing. *Nutr Metab (Lond)*. 2011 Oct 5;8:68. doi: 10.1186/1743-7075-8-68. PMID: 21975196; PMCID: PMC3201893.

Con l'invecchiamento la MPS nei soggetti giovani subisce un rapido incremento già a basse dosi di AA (5-10g), mentre nei soggetti anziani una bassa quantità di AA assunta comporta una risposta di sintesi minore (Breen L 2011). Nonostante il meccanismo che sta alla base di questa resistenza anabolica non sia ancora del tutto compreso, alcuni autori hanno ipotizzato la presenza di una "leucine threshold" (Figura 3) che deve essere superata per generare una risposta anabolica importante (Burd N.A. 2009, Rieu I. 2006, Norton L.E. 2009). Questa soglia non è assoluta: il tessuto muscolare dei soggetti giovani è altamente sensibile alla stimolazione anabolica indotta dalla leucina poiché 1g circa di leucina è sufficiente a stimolare un buon aumento della MPS; gli anziani invece sono meno sensibili all'azione anabolica della leucina perché sembrano essere necessari almeno 2g di leucina (presenti in circa 20g di proteine del siero del latte) per aumentare i tassi di sintesi muscolare rispetto alle condizioni basali (Moore D.R. 2009). Queste conclusioni suggeriscono che l'assunzione di fonti proteiche rapidamente digeribili e ricche di leucina incrementino la leucinemia, fondamentale per consentire una robusta risposta sulla sintesi delle proteine muscolari.

In un ulteriore studio a conferma di quanto riportato sulla resistenza anabolica e la "leucine threshold" ha cercato di dimostrare il ruolo della leucina nei tassi di sintesi proteica e le differenze tra giovani e anziani: sono stati formati 4 gruppi sperimentali, due di soggetti

giovani e due di soggetti anziani, ai quali è stata fornita o una bevanda contenente 6.7g di EAA con il 26% di leucina, o la stessa quantità di EAA ma con il 41% di leucina. Dai risultati ottenuti, nei soggetti giovani la MPS è aumentata in entrambi i casi, senza aumento significativo per il gruppo con il 41% di leucina rispetto a quello con 26%; per quanto riguarda i due gruppi anziani, solo in quello con la percentuale di leucina più alta la MPS è aumentata significativamente, mentre la quantità di leucina presente nell'altra miscela di EAA si è dimostrata insufficiente per promuovere la sintesi proteica (Katsanos C.S. 2006). In conclusione l'aumento della percentuale di leucina contenuta negli EAA assunti attraverso la dieta o mediante integratori può aumentare la risposta anabolica che fisiologicamente viene inibita dai processi alla base della sarcopenia e dell'invecchiamento (Breen L 2011).

4.4 leucina e esercizio fisico negli anziani

L'esercizio fisico come terapia per contrastare la perdita di massa muscolare e di forza che si verifica con l'invecchiamento e che caratterizza i soggetti sarcopenici ha dimostrato effetti positivi. Sebbene si sappia meno sugli interventi nutrizionali, l'assunzione di proteine di alta qualità e ricche di leucina sembra essere una strategia efficace per migliorare la condizione fisica degli anziani (Pahor M. 2014). Alcuni studi hanno evidenziato che gli effetti sinergici dell'esercizio contro resistenza e dell'ingestione di proteine per aumentare la sintesi proteica muscolare (Tipton KD 2007). Inoltre sembra che l'assunzione di vitamina D aumenti l'effetto anabolico della leucina in risposta all'esercizio fisico (Salles J 2013).

Uno studio condotto nel 2019 ha sottoposto un gruppo di soggetti anziani a tre sessioni di allenamento a settimana per 6 mesi, comprendenti camminata, resistance training per gli arti inferiori, mobilità e equilibrio. I partecipanti sono stati suddivisi in due gruppi, al gruppo di controllo è stata somministrata una bevanda priva di AA e vitamina D, mentre al gruppo studio è stata somministrata una bevanda contenente 20g di AA (con circa 2g di leucina), 800 IU di vitamina D e 350 mg di calcio, da assumerne una volta al giorno. La composizione corporea alla fine del trattamento non è cambiata significativamente tra i due gruppi, entrambi hanno evidenziato una diminuzione della massa grassa e aumenti della CSA nei muscoli della coscia. C'è da sottolineare che il gruppo che ha ricevuto l'integratore alimentare ha mostrato una maggior diminuzione del grasso intramuscolare (-

12% rispetto al -5%), e un maggiore aumento della densità muscolare (+6% rispetto al +1%). Per quanto riguarda la massa e la forza muscolare entrambi i gruppi hanno aumentato significativamente la forza e la potenza degli arti inferiori, senza mostrare differenze significative (Englund D.A. 2019).

In un precedente studio condotto su volontari anziani si è riscontrato che il grasso intramuscolare nei soggetti anziani aumenta nel tempo se si adotta uno stile di vita sedentario e sprovvisto di attività fisica; uno stile di vita attivo con due sedute di attività fisica a settimana invece ha visto contribuire nel lungo termine a mantenere un livello di grasso intramuscolare costanti nel tempo. Paragonando questi risultati con lo studio di Englund, in cui i soggetti anziani avevano riscontrato un'importante diminuzione del grasso intramuscolare, sembrerebbe che il supplemento nutrizionale di BCAA ricco di leucina non vada ad aumentare il guadagno di massa e la forza muscolare indotto dall'esercizio ma a migliorare la densità del muscolo diminuendo il grasso intramuscolare (Goodpaster B.H. 2008).

Per quanto riguarda il ruolo della sola leucina combinata all'esercizio gli studi presenti non riescono ancora a dare una risposta chiara e i risultati degli studi sono sotto alcuni aspetti discordanti: in uno studio è stato confrontato l'effetto del resistance training rispetto alla combinazione di resistance training e supplementazioni di leucina, senza evidenziare differenze chiare tra i due gruppi di soggetti anziani (Yamamoto Y. 2020); anche nello studio di Amasene M. il resistance training ha portato benefici nella composizione corporea, massa muscolare e forza, ma non sono stati riscontrati ulteriori miglioramenti con l'aggiunta della leucina (Amasene M. 2019).

Sei mesi di attività fisica strutturata può generare nei soggetti anziani miglioramenti significativi nella composizione corporea, nel tessuto adiposo sottocutaneo, grasso intramuscolare, CSA dei muscoli allenati con resistance training, aumentare forza e potenza muscolare. Ulteriore beneficio è dato dall'integrazione di AA ricchi di leucina e supplementi di vitamina D che sembrerebbero efficaci nel diminuire la massa grassa intramuscolare e aumentare la densità muscolare, ma non sembrano fornire guadagni maggiori di forza e di massa muscolare rispetto al solo esercizio fisico.

5 CONCLUSIONI

La sarcopenia è definita come una sindrome caratterizzata da una progressiva e generalizzata perdita di massa muscolare scheletrica, calo della forza e della performance fisica, con un aumento del rischio di sviluppare disabilità fisiche e deficit motori, fino alla morte nei casi più rigidi (Cruz-Jentoft AJ 2019). Nonostante questa questo fenomeno sembra interessare il 30% dei soggetti con età maggiore di 65 anni (Bianchi L 2015), i dati presenti in letteratura sono vari e molto spesso sono presenti valori discordanti: questo accade perché non vi è una definizione universale di sarcopenia e i metodi di selezione, inclusione ed esclusione dei gruppi di lavoro hanno un impatto evidente sui risultati che si ottengono. Inoltre, anche la grande variabilità individuale che contraddistingue la fascia anziana della popolazione contribuisce a questa differenza nei risultati degli studi e nelle stime statistiche.

Le cause che portano allo sviluppo della sarcopenia non sono ancora del tutto chiare, ma oltre ad una predisposizione genetica, fattori come una scorretta alimentazione, in particolare l'insufficiente quota proteica giornaliera, e l'inattività fisica sembrano avere un impatto importante (Ryall JG 2008).

Con l'invecchiamento si verifica una "resistenza anabolica" per via della diminuzione dei segnali anabolici (Singh P 2013). A livello basale e in condizioni di riposo i tassi di sintesi proteica muscolare tra soggetti giovani e anziani è sovrapponibile, in condizioni di buona nutrizione, invece in seguito a stimolazioni mediate dall'esercizio fisico il tessuto muscolare nei soggetti anziani risponde in maniera limitata rispetto ai giovani (Cuthbertson D 2005). Serve inoltre un maggior apporto di EAA in seguito all'esercizio rispetto ai giovani per innescare una risposta anabolica importante (Wall B.T. 2015).

Per prevenire e contrastare la sarcopenia l'esercizio fisico si è rivelato il principale stimolo anabolico per favorire la sintesi proteica. In particolare, il resistance training ha dimostrato essere più efficace nei guadagni di massa muscolare e forza rispetto alle altre modalità di esercizio, seppur quest'ultime siano particolarmente efficaci nel mantenere una buona funzione e capacità fisica (C.K. Liu 2014) (Chen HT 2017) (Vikberg S 2019).

Indipendentemente dal tipo di attività fisica praticato, sembra che nel lungo termine i soggetti anziani allenati presentino caratteristiche strutturali simili a quelle presenti nei muscoli dei soggetti giovani allenati rispetto ai coetanei inattivi (Zampieri S 2015)

Inoltre, l'integrazione con supplementi di AA, oltre che rappresentare un vero e proprio stimolo anabolico, possono ottimizzare i processi di sintesi aumentando la risposta agli stimoli anabolici (Kim H.K. 2012) (Tieland M. 2012).

Un ruolo chiave nella sintesi delle proteine muscolare è detenuto dalla leucina, la quale può attivare direttamente la via anabolica di mTOR e promuovere i processi di sintesi rispetto a quelli catabolici, che ha portato gli studiosi ad ipotizzare la presenza di una "leucine threshold" oltre la quale la sintesi proteica muscolare aumenta radicalmente (Burd N.A. 2009, Rieu I. 2006, Norton L.E. 2009).

In conclusione, avere uno stile di vita attivo e praticare 2-3 sedute di allenamento a settimana, dando priorità al resistance training, sembra portare a grandi benefici alla composizione corporea e alla qualità del tessuto muscolare nella popolazione anziana.

Risulta però fondamentale associare agli stimoli anabolici, un'adeguata assunzione di AA ricchi di BCAA e leucina, contenenti valori sufficienti di tutti i 9 EAA, affinché i soggetti sarcopenici possano godere di significativi guadagni di forza e/o misurare ulteriori aumenti della massa magra (Englund D.A. 2019).

BIBLIOGRAFIA

Ali S, Garcia JM. Sarcopenia, cachexia and aging: diagnosis, mechanisms and therapeutic options - a mini-review. *Gerontology*. 2014;60(4):294-305. doi:10.1159/000356760

Amasene M, Besga A, Echeverria I, Urquiza M, Ruiz JR, Rodriguez-Larrad A, Aldamiz M, Anaut P, Irazusta J, Labayen I. Effects of Leucine-Enriched Whey Protein Supplementation on Physical Function in Post-Hospitalized Older Adults Participating in 12-Weeks of Resistance Training Program: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2019 Oct 1;11(10):2337. doi: 10.3390/nu11102337. PMID: 31581591; PMCID: PMC6835698.

Anthony JC, Lang CH, Crozier SJ, Anthony TG, MacLean DA, Kimball SR, Jefferson LS. Contribution of insulin to the translational control of protein synthesis in skeletal muscle by leucine. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002 May;282(5):E1092-101. doi: 10.1152/ajpendo.00208.2001. PMID: 11934675.

Atherton PJ, Etheridge T, Watt PW, Wilkinson D, Selby A, Rankin D, Smith K, Rennie MJ. Muscle full effect after oral protein: time-dependent concordance and discordance between human muscle protein synthesis and mTORC1 signaling. *Am J Clin Nutr*. 2010 Nov;92(5):1080-8. doi:10.3945/ajcn.2010.29819. Epub 2010 Sep 15. PMID: 20844073.

Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, Phillips S, Sieber C, Stehle P, Teta D, Visvanathan R, Volpi E, Boirie Y. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc*. 2013 Aug;14(8):542-59. doi:10.1016/j.jamda.2013.05.021. Epub 2013 Jul 16. PMID: 23867520.

Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, Garry PJ, Lindeman RD. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998 Apr 15;147(8):755-63. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009520. Erratum in: *Am J Epidemiol* 1999 Jun 15;149(12):1161. PMID: 9554417.

Beaudart C, Zaaria M, Pasleau F, Reginster JY, Bruyère O. Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169548. Published 2017 Jan 17. doi:10.1371/journal.pone.0169548.

Bianchi L, Ferrucci L, Cherubini A, Maggio M, Bandinelli S, Savino E, Brombo G, Zuliani G, Guralnik JM, Landi F, Volpato S. The Predictive Value of the EWGSOP Definition of Sarcopenia: Results From the InCHIANTI Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016 Feb;71(2):259-64. doi: 10.1093/gerona/glv129. Epub 2015 Sep 2. PMID: 26333772; PMCID: PMC4723661.

Boirie Y, Dangin M, Gachon P, Vasson MP, Maubois JL, Beaufrère B. Slow and fast dietary proteins differently modulate postprandial protein accretion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Dec 23;94(26):14930-5. doi: 10.1073/pnas.94.26.14930. PMID: 9405716; PMCID: PMC25140.

Borack MS, Volpi E. Efficacy and Safety of Leucine Supplementation in the Elderly. *J Nutr*. 2016 Dec;146(12):2625S-2629S. doi: 10.3945/jn.116.230771. Epub 2016 Nov 9. PMID: 27934654; PMCID: PMC5118760.

Börsch-Supan A, Brügiavini A, Jürges H, Mackenbach J, Siegrist J, Weber G. Health, ageing and retirement in Europe – First results from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe. Mannheim Mannheim Res Inst Econ Aging (MEA) 2005

Breen L, Phillips SM. Skeletal muscle protein metabolism in the elderly: Interventions to counteract the 'anabolic resistance' of ageing. *Nutr Metab (Lond)*. 2011 Oct 5;8:68. doi: 10.1186/1743-7075-8-68. PMID: 21975196; PMCID: PMC3201893.

Burd NA, Gorissen SH, van Loon LJ. Anabolic resistance of muscle protein synthesis with aging. *Exerc Sport Sci Rev*. 2013 Jul;41(3):169-73. doi: 10.1097/JES.0b013e318292f3d5. PMID: 23558692.

Burd NA, Tang JE, Moore DR, Phillips SM. Exercise training and protein metabolism: influences of contraction, protein intake, and sex-based differences. *J Appl Physiol* (1985). 2009 May;106(5):1692-701. doi: 10.1152/jappphysiol.91351.2008. Epub 2008 Nov 26. PMID: 19036897.

Buse MG, Reid SS. Leucine. A possible regulator of protein turnover in muscle. *J Clin Invest*. 1975 Nov;56(5):1250-61. doi: 10.1172/JCI108201. PMID: 1237498; PMCID: PMC301988.

C.K. Liu, X. Leng, F.C. Hsu, S.B. Kritchevsky, J. Ding, C.P. Earnest, et al. Centner C, Wiegel P, Gollhofer A, König D. Effects of Blood Flow Restriction Training on Muscular Strength and Hypertrophy in Older Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med*. 2019 Jan;49(1):95-108. doi: 10.1007/s40279-018-0994-1. Erratum in: *Sports Med*. 2018 Nov 9;: PMID: 30306467; PMCID: PMC6349784.

Chen HT, Chung YC, Chen YJ, Ho SY, Wu HJ. Effects of Different Types of Exercise on Body Composition, Muscle Strength, and IGF-1 in the Elderly with Sarcopenic Obesity. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Apr;65(4):827-832. doi: 10.1111/jgs.14722. Epub 2017 Feb 15. PMID: 28205203.

Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-423. doi:10.1093/ageing/afq034.

Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan 1;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169. Erratum in: *Age Ageing*. 2019 Jul 1;48(4):601. PMID: 30312372; PMCID: PMC6322506.

Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinková E, Michel JP. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010 Jan;13(1):1-7. doi: 10.1097/MCO.0b013e328333c1c1. PMID: 19915458.

Cuthbertson D, Smith K, Babraj J, Leese G, Waddell T, Atherton P, Wackerhage H, Taylor PM, Rennie MJ. Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance of wasting, aging muscle. *FASEB J*. 2005 Mar;19(3):422-4. doi: 10.1096/fj.04-2640fje. Epub 2004 Dec 13. PMID: 15596483.

Cuthbertson D, Smith K, Babraj J, Leese G, Waddell T, Atherton P, Wackerhage H, Taylor PM, Rennie MJ. Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance of wasting, aging muscle. *FASEB J*. 2005 Mar;19(3):422-4. doi: 10.1096/fj.04-2640fje. Epub 2004 Dec 13. PMID: 15596483.

Deutz NE, Pereira SL, Hays NP, Oliver JS, Edens NK, Evans CM, Wolfe RR. Effect of β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) on lean body mass during 10 days of bed rest in older adults. *Clin Nutr*. 2013 Oct;32(5):704-12. doi: 10.1016/j.clnu.2013.02.011. Epub 2013 Mar 4. PMID: 23514626.

Dirks ML, van der Zwaluw N, Verdijk LB, van de Rest O, de Groot LC, van Loon LJ. Protein supplementation increases muscle mass gain during prolonged resistance-type exercise training in frail elderly people: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2012 Oct;13(8):713-9. doi: 10.1016/j.jamda.2012.05.020. Epub 2012 Jul 6. PMID: 22770932.

Drummond MJ, Dreyer HC, Pennings B, Fry CS, Dhanani S, Dillon EL, Sheffield-Moore M, Volpi E, Rasmussen BB. Skeletal muscle protein anabolic response to resistance exercise and essential amino acids is delayed with aging. *J Appl Physiol*. 2008;104(5):1452-61

Dumic I, Nordin T, Jecmenica M, Stojkovic Lalosevic M, Milosavljevic T, Milovanovic T. Gastrointestinal Tract Disorders in Older Age. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan 17;2019:6757524. doi: 10.1155/2019/6757524. PMID: 30792972; PMCID: PMC6354172.

Englund DA, Kirn DR, Koochek A, Zhu H, Trivison TG, Reid KF, von Berens Å, Melin M, Cederholm T, Gustafsson T, Fielding RA. Nutritional Supplementation With Physical Activity Improves Muscle Composition in Mobility-Limited Older Adults, The VIVE2 Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017 Dec 12;73(1):95-101. doi: 10.1093/gerona/glx141. Erratum in: *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019 Nov 13;74(12):1993. PMID: 28977347; PMCID: PMC6555188.

Faulkner JA, Larkin LM, Claflin DR, Brooks SV. Age-related changes in the structure and function of skeletal muscles. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007 Nov;34(11):1091-6. doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04752.x. PMID: 17880359.

Goodpaster BH, Chomentowski P, Ward BK, Rossi A, Glynn NW, Delmonico MJ, Kritchevsky SB, Pahor M, Newman AB. Effects of physical activity on strength and skeletal muscle fat infiltration in older adults: a randomized controlled trial. *J Appl Physiol* (1985). 2008 Nov;105(5):1498-503. doi: 10.1152/jappphysiol.90425.2008. Epub 2008 Sep 25. PMID: 18818386; PMCID: PMC2584841.

Gupta S, Dhillon RJS, Hasni S. Sarcopenia: A Rheumatic Disease? *Rheum Dis Clin North Am*. 2018 Aug;44(3):393-404. doi: 10.1016/j.rdc.2018.03.001. Epub 2018 Jun 12. PMID: 30001782; PMCID: PMC6047534.

Hoffman JR, Kraemer WJ, Bhasin S, Storer T, Ratamess NA, Haff GG, Willoughby DS, Rogol AD. Position stand on androgen and human growth hormone use. *J Strength Cond Res*. 2009 Aug;23(5 Suppl):S1-S59. doi: 10.1519/JSC.0b013e31819df2e6. Erratum in: *J Strength Cond Res*. 2010 Feb;24(2):585. PMID: 19620932.

Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, Harris TB, Tylavsky FA, Newman AB, Lee JS, Sahyoun NR, Visser M, Kritchevsky SB; Health ABC Study. Dietary protein intake is associated

with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Clin Nutr.* 2008 Jan;87(1):150-5. doi: 10.1093/ajcn/87.1.150. PMID: 18175749.

Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc.* 2002 May;50(5):889-96. doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50216.x. PMID: 12028177.

Joanisse S, Lim C, McKendry J, Mcleod JC, Stokes T, Phillips SM. Recent advances in understanding resistance exercise training-induced skeletal muscle hypertrophy in humans. *F1000Res.* 2020 Feb 24;9:F1000 Faculty Rev-141. doi: 10.12688/f1000research.21588.1. PMID: 32148775; PMCID: PMC7043134.

Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation. Protein and amino acid requirements in human nutrition. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2007;(935):1-265, back cover. PMID: 18330140.

Kaiser MJ, Bauer JM, Rämisch C, Uter W, Guigoz Y, Cederholm T, Thomas DR, Anthony PS, Charlton KE, Maggio M, Tsai AC, Vellas B, Sieber CC; Mini Nutritional Assessment International Group. Frequency of malnutrition in older adults: a multinational perspective using the mini nutritional assessment. *J Am Geriatr Soc.* 2010 Sep;58(9):1734-8. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.03016.x. PMID: 20863332.

Kang C, Chung E, Diffie G, Ji LL. Exercise training attenuates aging-associated mitochondrial dysfunction in rat skeletal muscle: role of PGC-1 α . *Exp Gerontol.* 2013 Nov;48(11):1343-50. doi: 10.1016/j.exger.2013.08.004. Epub 2013 Aug 30. PMID: 23994518.

Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Aarsland A, Wolfe RR. A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006

Aug;291(2):E381-7. doi: 10.1152/ajpendo.00488.2005. Epub 2006 Feb 28. PMID: 16507602.

Kerksick CM, Wilborn CD, Roberts MD, Smith-Ryan A, Kleiner SM, Jäger R, Collins R, Cooke M, Davis JN, Galvan E, Greenwood M, Lowery LM, Wildman R, Antonio J, Kreider RB. ISSN exercise & sports nutrition review update: research & recommendations. *J Int Soc Sports Nutr.* 2018 Aug 1;15(1):38. doi: 10.1186/s12970-018-0242-y. PMID: 30068354; PMCID: PMC6090881.

Kim HK, Suzuki T, Saito K, Yoshida H, Kobayashi H, Kato H, Katayama M. Effects of exercise and amino acid supplementation on body composition and physical function in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2012 Jan;60(1):16-23. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03776.x. Epub 2011 Dec 5. Erratum in: *J Am Geriatr Soc.* 2012 Mar;60(3):605. PMID: 22142410.

Kosek DJ, Kim JS, Petrella JK, Cross JM, Bamman MM. Efficacy of 3 days/wk resistance training on myofiber hypertrophy and myogenic mechanisms in young vs. older adults. *J Appl Physiol (1985).* 2006 Aug;101(2):531-44. doi: 10.1152/jappphysiol.01474.2005. Epub 2006 Apr 13. PMID: 16614355.

Kumar V, Atherton P, Smith K, Rennie MJ. Human muscle protein synthesis and breakdown during and after exercise. *J Appl Physiol (1985).* 2009 Jun;106(6):2026-39. doi: 10.1152/jappphysiol.91481.2008. Epub 2009 Jan 22. PMID: 19164770.

Kumar V, Atherton P, Smith K, Rennie MJ. Human muscle protein synthesis and breakdown during and after exercise. *J Appl Physiol (1985).* 2009 Jun;106(6):2026-39. doi: 10.1152/jappphysiol.91481.2008. Epub 2009 Jan 22. PMID: 19164770.

Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di Iorio A, Corsi AM, Rantanen T, Guralnik JM, Ferrucci L. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol (1985).* 2003 Nov;95(5):1851-60. doi: 10.1152/jappphysiol.00246.2003. PMID: 14555665.

Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(5):566-572. doi:10.1097/MCO.0b013e32830b5f23.

Liguori I, Russo G, Aran L, et al. Sarcopenia: assessment of disease burden and strategies to improve outcomes. *Clin Interv Aging*. 2018;13:913-927. Published 2018 May 14. doi:10.2147/CIA.S149232

Lopez MJ, Mohiuddin SS. Biochemistry, Essential Amino Acids. 2022 Mar 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32496725.

Malafarina V, Uriz-Otano F, Gil-Guerrero L, Iniesta R. The anorexia of ageing: physiopathology, prevalence, associated comorbidity and mortality. A systematic review. *Maturitas*. 2013 Apr;74(4):293-302. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.01.016. Epub 2013 Feb 13. PMID: 23415063.

May ME, Buse MG. Effects of branched-chain amino acids on protein turnover. *Diabetes Metab Rev*. 1989 May;5(3):227-45. doi: 10.1002/dmr.5610050303. PMID: 2656154.

McGlory C, Devries MC, Phillips SM. Skeletal muscle and resistance exercise training; the role of protein synthesis in recovery and remodeling. *J Appl Physiol (1985)*. 2017 Mar 1;122(3):541-548. doi: 10.1152/jappphysiol.00613.2016. Epub 2016 Oct 14. PMID: 27742803; PMCID: PMC5401959.

Møller N, Jørgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev*. 2009 Apr;30(2):152-77. doi: 10.1210/er.2008-0027. Epub 2009 Feb 24. PMID: 19240267.

Moore DR, Robinson MJ, Fry JL, Tang JE, Glover EI, Wilkinson SB, Prior T, Tarnopolsky MA, Phillips SM. Ingested protein dose response of muscle and albumin protein synthesis after resistance exercise in young men. *Am J Clin Nutr*. 2009 Jan;89(1):161-8. doi: 10.3945/ajcn.2008.26401. Epub 2008 Dec 3. PMID: 19056590.

Moore DR, Tang JE, Burd NA, Rerечich T, Tarnopolsky MA, Phillips SM. Differential stimulation of myofibrillar and sarcoplasmic protein synthesis with protein ingestion at rest and after resistance exercise. *J Physiol*. 2009 Feb 15;587(Pt 4):897-904. doi: 10.1113/jphysiol.2008.164087. Epub 2009 Jan 5. PMID: 19124543; PMCID: PMC2669978.

Morley JE, Argiles JM, Evans WJ, Bhasin S, Cella D, Deutz NE, Doehner W, Fearon KC, Ferrucci L, Hellerstein MK, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, MacDonald N, Mulligan K, Muscaritoli M, Ponikowski P, Posthauer ME, Rossi Fanelli F, Schambelan M, Schols AM, Schuster MW, Anker SD; Society for Sarcopenia, Cachexia, and Wasting Disease. Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2010 Jul;11(6):391-6. doi: 10.1016/j.jamda.2010.04.014. PMID: 20627179; PMCID: PMC4623318.

Moro T, Brightwell CR, Deer RR, Graber TG, Galvan E, Fry CS, Volpi E, Rasmussen BB. Muscle Protein Anabolic Resistance to Essential Amino Acids Does Not Occur in Healthy Older Adults Before or After Resistance Exercise Training. *J Nutr*. 2018 Jun 1;148(6):900-909. doi: 10.1093/jn/nxy064. Erratum in: *J Nutr*. 2018 Oct 1;148(10):1699. PMID: 29796648; PMCID: PMC6251608.

Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick E, Goodpaster B, Nevitt M, Kritchevsky SB, Tylavsky FA, Rubin SM, Harris TB; Health ABC Study Investigators. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. *J Am Geriatr Soc*. 2003 Nov;51(11):1602-9. doi: 10.1046/j.1532-5415.2003.51534.x. PMID: 14687390.

Nieuwenhuizen WF, Weenen H, Rigby P, Hetherington MM. Older adults and patients in need of nutritional support: review of current treatment options and factors influencing nutritional intake. *Clin Nutr*. 2010 Apr;29(2):160-9. doi: 10.1016/j.clnu.2009.09.003. Epub 2009 Oct 13. PMID: 19828215.

Norton LE, Layman DK, Bunpo P, Anthony TG, Brana DV, Garlick PJ. The leucine content of a complete meal directs peak activation but not duration of skeletal muscle protein synthesis and mammalian target of rapamycin signaling in rats. *J Nutr*. 2009 Jun;139(6):1103-9. doi: 10.3945/jn.108.103853. Epub 2009 Apr 29. PMID: 19403715.

Otsuka R, Kato Y, Nishita Y, Tange C, Tomida M, Nakamoto M, Imai T, Ando F, Shimokata H. Age-related Changes in Energy Intake and Weight in Community-dwelling Middle-aged and Elderly Japanese. *J Nutr Health Aging*. 2016 Apr;20(4):383-90. doi: 10.1007/s12603-016-0715-0. PMID: 26999237.

Pachołek K, Sobieszczńska M. Sarcopenia Identification during Comprehensive Geriatric Assessment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19(1):32.

Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, Blair S, Bonds DE, Church TS, Espeland MA, Fielding RA, Gill TM, Groessl EJ, King AC, Kritchevsky SB, Manini TM, McDermott MM, Miller ME, Newman AB, Rejeski WJ, Sink KM, Williamson JD; LIFE study investigators. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Jun 18;311(23):2387-96. doi: 10.1001/jama.2014.5616. PMID: 24866862; PMCID: PMC4266388.

Papadopoulou SK, Tsintavis P, Potsaki P, Papandreou D. Differences in the Prevalence of Sarcopenia in Community-Dwelling, Nursing Home and Hospitalized Individuals. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(1):83-90. doi: 10.1007/s12603-019-1267-x. PMID: 31886813.

Park S, Chae M, Park H, Park K. Higher Branched-Chain Amino Acid Intake Is Associated with Handgrip Strength among Korean Older Adults. *Nutrients*. 2021 Apr 30;13(5):1522. doi: 10.3390/nu13051522. PMID: 33946360; PMCID: PMC8146867.

Petra Wiedmer, Tobias Jung, José Pedro Castro, Laura C.D. Pomatto, Patrick Y. Sun, Kelvin J.A. Davies, Tilman Grune, Sarcopenia – Molecular mechanisms and open questions, *Ageing Research Reviews*, Volume 65, 2021, 101200, ISSN 1568-1637. doi: 10.1016/j.arr.2020.101200.

Phillips SM, Tipton KD, Aarsland A, Wolf SE, Wolfe RR. Mixed muscle protein synthesis and breakdown after resistance exercise in humans. *Am J Physiol*. 1997 Jul;273(1 Pt 1):E99-107. doi: 10.1152/ajpendo.1997.273.1.E99. PMID: 9252485.

Rieu I, Balage M, Sornet C, Giraudet C, Pujos E, Grizard J, Mosoni L, Dardevet D. Leucine supplementation improves muscle protein synthesis in elderly men independently of hyperaminoacidaemia. *J Physiol*. 2006 Aug 15;575(Pt 1):305-15. doi: 10.1113/jphysiol.2006.110742. Epub 2006 Jun 15. PMID: 16777941; PMCID: PMC1819434.

Rizzoli R, Reginster JY, Arnal JF, et al. Quality of life in sarcopenia and frailty. *Calcif Tissue Int*. 2013;93(2):101-120. doi:10.1007/s00223-013-9758-y

Rodrigo-Mallorca D, Loaiza-Betancur AF, Monteagudo P, Blasco-Lafarga C, Chulvi-Medrano I. Resistance Training with Blood Flow Restriction Compared to Traditional Resistance Training on Strength and Muscle Mass in Non-Active Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Oct 30;18(21):11441. doi: 10.3390/ijerph182111441. PMID: 34769957; PMCID: PMC8583588.

Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr*. 1997;127(5 Suppl):990S–991S.

Ryall JG, Schertzer JD, Lynch GS. Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness. *Biogerontology*. 2008 Aug;9(4):213-28. doi: 10.1007/s10522-008-9131-0. Epub 2008 Feb 26. PMID: 18299960.

Salles J, Chanet A, Giraudet C, Patrac V, Pierre P, Jourdan M, Luiking YC, Verlaan S, Migné C, Boirie Y, Walrand S. 1,25(OH)₂-vitamin D₃ enhances the stimulating effect of leucine and insulin on protein synthesis rate through Akt/PKB and mTOR mediated pathways in murine C2C12 skeletal myotubes. *Mol Nutr Food Res*. 2013 Dec;57(12):2137-46. doi: 10.1002/mnfr.201300074. Epub 2013 Aug 9. PMID: 23929734.

Sánchez-Tocino ML, Miranda-Serrano B, Gracia-Iguacel C, et al. Sarcopenia assessed by 4-step EWGSOP2 in elderly hemodialysis patients: Feasibility and limitations. *PLoS One*. 2022;17(1):e0261459. Published 2022 Jan 13. doi:10.1371/journal.pone.0261459.

Sato K, Iemitsu M. Exercise and sex steroid hormones in skeletal muscle. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015 Jan;145:200-5. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.03.009. Epub 2014 Apr 3. PMID: 24704257.

Saxton RA, Knockenhauer KE, Wolfson RL, Chantranupong L, Pacold ME, Wang T, Schwartz TU, Sabatini DM. Structural basis for leucine sensing by the Sestrin2-mTORC1 pathway. *Science*. 2016 Jan 1;351(6268):53-8. doi: 10.1126/science.aad2087. Epub 2015 Nov 19. PMID: 26586190; PMCID: PMC4698039.

Shad BJ, Thompson JL, Breen L. Does the muscle protein synthetic response to exercise and amino acid-based nutrition diminish with advancing age? A systematic review. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2016 Nov 1;311(5):E803-E817. doi: 10.1152/ajpendo.00213.2016. Epub 2016 Aug 23. PMID: 27555299.

Shafiee G, Keshtkar A, Soltani A, Ahadi Z, Larijani B, Heshmat R. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta- analysis of general population studies. *J Diabetes Metab Disord*. 2017 May 16;16:21. doi: 10.1186/s40200-017-0302-x. PMID: 28523252; PMCID: PMC5434551.

Shimomura Y, Murakami T, Nakai N, Nagasaki M, Harris RA. Exercise promotes BCAA catabolism: effects of BCAA supplementation on skeletal muscle during exercise. *J Nutr*. 2004 Jun;134(6 Suppl):1583S-1587S. doi: 10.1093/jn/134.6.1583S. PMID: 15173434.

Singh P. Andropause: Current concepts. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013 Dec;17(Suppl 3):S621-9. doi: 10.4103/2230-8210.123552. PMID: 24910824; PMCID: PMC4046605.

The impact of sarcopenia on a physical activity intervention: the Lifestyle Interventions and Independence for Elders Pilot Study (LIFE-P) *J Nutr Health Aging*, 18 (2014), pp. 59-64

Tipton KD, Elliott TA, Cree MG, Aarsland AA, Sanford AP, Wolfe RR. Stimulation of net muscle protein synthesis by whey protein ingestion before and after exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007 Jan;292(1):E71-6. doi: 10.1152/ajpendo.00166.2006. Epub 2006 Aug 8. PMID: 16896166.

Trommelen J, van Loon LJ. Pre-Sleep Protein Ingestion to Improve the Skeletal Muscle Adaptive Response to Exercise Training. *Nutrients.* 2016 Nov 28;8(12):763. doi: 10.3390/nu8120763. PMID: 27916799; PMCID: PMC5188418.

Vikberg S, Sörlén N, Brandén L, Johansson J, Nordström A, Hult A, Nordström P. Effects of Resistance Training on Functional Strength and Muscle Mass in 70-Year-Old Individuals With Pre-sarcopenia: A Randomized Controlled Trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2019 Jan;20(1):28-34. doi: 10.1016/j.jamda.2018.09.011. Epub 2018 Nov 7. PMID: 30414822.

Volpi E, Sheffield-Moore M, Rasmussen BB, Wolfe RR. Basal muscle amino acid kinetics and protein synthesis in healthy young and older men. *JAMA.* 2001 Sep 12;286(10):1206-12. doi: 10.1001/jama.286.10.1206. PMID: 11559266; PMCID: PMC3183815.

Walker DK, Dickinson JM, Timmerman KL, Drummond MJ, Reidy PT, Fry CS, Gundersen DM, Rasmussen BB. Exercise, amino acids, and aging in the control of human muscle protein synthesis. *Med Sci Sports Exerc.* 2011 Dec;43(12):2249-58. doi: 10.1249/MSS.0b013e318223b037. PMID: 21606874; PMCID: PMC3289515.

Wall BT, Gorissen SH, Pennings B, Koopman R, Groen BB, Verdijk LB, van Loon LJ. Aging Is Accompanied by a Blunted Muscle Protein Synthetic Response to Protein Ingestion. *PLoS One*. 2015 Nov 4;10(11):e0140903. doi: 10.1371/journal.pone.0140903. PMID: 26536130; PMCID: PMC4633096.

Watford M, Wu G. Protein. *Adv Nutr*. 2018 Sep 1;9(5):651-653. doi: 10.1093/advances/nmy027. PMID: 30060014; PMCID: PMC6140426.

Welch C, Greig C, Masud T, Wilson D, Jackson TA. COVID-19 and Acute Sarcopenia. *Aging Dis*. 2020 Dec 1;11(6):1345-1351. doi: 10.14336/AD.2020.1014. PMID: 33269092; PMCID: PMC7673845.

White JP, Gao S, Puppa MJ, Sato S, Welle SL, Carson JA. Testosterone regulation of Akt/mTORC1/FoxO3a signaling in skeletal muscle. *Mol Cell Endocrinol*. 2013 Jan 30;365(2):174-86. doi: 10.1016/j.mce.2012.10.019. Epub 2012 Oct 29. PMID: 23116773; PMCID: PMC3529800.

Wilkinson DJ, Hossain T, Hill DS, Phillips BE, Crossland H, Williams J, Loughna P, Churchward-Venne TA, Breen L, Phillips SM, Etheridge T, Rathmacher JA, Smith K, Szewczyk NJ, Atherton PJ. Effects of leucine and its metabolite β -hydroxy- β -methylbutyrate on human skeletal muscle protein metabolism. *J Physiol*. 2013 Jun 1;591(11):2911-23. doi: 10.1113/jphysiol.2013.253203. Epub 2013 Apr 3. PMID: 23551944; PMCID: PMC3690694.

Wilkinson SB, Phillips SM, Atherton PJ, Patel R, Yarasheski KE, Tarnopolsky MA, Rennie MJ. Differential effects of resistance and endurance exercise in the fed state on signalling molecule phosphorylation and protein synthesis in human muscle. *J Physiol*. 2008 Aug 1;586(15):3701-17. doi: 10.1113/jphysiol.2008.153916. Epub 2008 Jun 12. PMID: 18556367; PMCID: PMC2538832.

Wolfe RR. Branched-chain amino acids and muscle protein synthesis in humans: myth or reality? *J Int Soc Sports Nutr.* 2017 Aug 22;14:30. doi: 10.1186/s12970-017-0184-9. PMID: 28852372; PMCID: PMC5568273.

Wolfson RL, Chantranupong L, Saxton RA, Shen K, Scaria SM, Cantor JR, Sabatini DM. Sestrin2 is a leucine sensor for the mTORC1 pathway. *Science.* 2016 Jan 1;351(6268):43-8. doi: 10.1126/science.aab2674. Epub 2015 Oct 8. PMID: 26449471; PMCID: PMC4698017.

Wu H, Xia Y, Jiang J, Du H, Guo X, Liu X, Li C, Huang G, Niu K. Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on muscle loss in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2015 Sep-Oct;61(2):168-75. doi: 10.1016/j.archger.2015.06.020. Epub 2015 Jul 3. PMID: 26169182.

Yalcin A, Aras S, Atmis V, Cengiz OK, Varli M, Cinar E, Atli T. Sarcopenia prevalence and factors associated with sarcopenia in older people living in a nursing home in Ankara Turkey. *Geriatr Gerontol Int.* 2016 Aug;16(8):903-10. doi: 10.1111/ggi.12570. Epub 2015 Aug 5. PMID: 26245888.

Yamamoto Y, Nagai Y, Kawanabe S, Hishida Y, Hiraki K, Sone M, Tanaka Y. Effects of resistance training using elastic bands on muscle strength with or without a leucine supplement for 48 weeks in elderly patients with type 2 diabetes. *Endocr J.* 2021 Mar 28;68(3):291-298. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0550. Epub 2020 Oct 17. PMID: 33071273.

Yoshida T, Delafontaine P. Mechanisms of IGF-1-Mediated Regulation of Skeletal Muscle Hypertrophy and Atrophy. *Cells.* 2020 Aug 26;9(9):1970. doi: 10.3390/cells9091970. PMID: 32858949; PMCID: PMC7564605.

Zampieri S, Pietrangelo L, Loeffler S, Fruhmann H, Vogelauer M, Burggraf S, Pond A, Grim-Stieger M, Cvecka J, Sedliak M, Tirpáková V, Mayr W, Sarabon N, Rossini K, Barberi L, De Rossi M, Romanello V, Boncompagni S, Musarò A, Sandri M, Protasi F, Carraro U, Kern H. Lifelong physical exercise delays age-associated skeletal muscle

decline. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015 Feb;70(2):163-73. doi:
10.1093/gerona/glu006. Epub 2014 Feb 18. PMID: 24550352.