



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Specialistica in
MEDICINA E CHIRURGIA

Sensibilità gustativa e funzionalità masticatoria in
soggetti anziani: effetti sullo stato nutrizionale

Relatore: Chiar.ma

Prof.ssa Arianna Vignini

Tesi di laurea di:

Mirco Quondamatteo

Correlatore: Chiar.mo

Prof. Giorgio Rappelli

Anno Accademico 2019-2020

INDICE

1. INTRODUZIONE

1.1 IL SOGGETTO ANZIANO.....	p.7
1.1.1 PATOLOGIE DEL SOGGETTO ANZIANO.....	p.7
1.1.1.1 Osteoporosi.....	p.7
1.1.1.2 Sarcopenia.....	p.12
1.1.1.2.1 Identificazione della sarcopenia nella pratica clinica e nella ricerca.....	p.14
1.1.1.2.2 Misurazione dei parametri della Sarcopenia Sviluppo della sarcopenia.....	p.15
1.1.1.2.3 Sviluppo della sarcopenia.....	p.18
1.1.1.2.4 Categorie di sarcopenia e condizioni simil-sarcopenia.....	p.19
1.1.1.2.5 Obesità sarcopenica.....	p.20
1.1.1.2.6 Sarcopenia associata a malnutrizione.....	p.20
1.1.1.3 Alterazioni cardiovascolari.....	p.20
1.1.1.4 Alterazioni polmonari.....	p.21
1.1.1.4.1 COVID-19 e anziani.....	p.22
1.1.1.5 Alterazioni renali.....	p.26
1.1.1.6 Alterazione sistema immunitario.....	p.27
1.1.1.7 Disturbi cognitivi.....	p.28
1.1.1.8 Patologie orali.....	p.28

1.1.1.8.1 Carie dentale.....	p.29
1.1.1.8.2 Malattia parodontale.....	p.30
1.1.1.8.3 Edentulismo.....	p.31
1.1.1.8.4 Iposcialia e xerostomia.....	p.31
1.1.1.8.5 Carcinoma orale.....	p.32
1.1.2 IL SOGGETTO ANZIANO ISTITUZIONALIZZATO.....	p.33
1.1.2.1Fragilità.....	p.34
1.2 IL SISTEMA GUSTATIVO.....	p.37
1.2.1 CODIFICA DI QUALITÀ NEI PRIMI NEURONI DELLA VIA DEL GUSTO.....	p.41
1.2.2 I RILEVATORI: CODIFICA DELLA QUALITÀ DEL GUSTO NELLE CELLULE DELLE PAPILLE GUSTATIVE.....	p.44
1.2.3 PERCEZIONE DEL SAPORE.....	p.46
1.2.4 IMPORTANZA DELLA PERCEZIONE DEL SAPORE.....	p.47
1.2.5 AMPLIAMENTO DELLA NOSTRA CONCEZIONE DI GUSTO.....	p.47
1.2.6 ORIGINE DELLE PREFERENZE DI SAPORE.....	p.49
1.2.7 APPRENDIMENTO DEL GUSTO: VITA PRENATALE.....	p.50
1.2.8 APPRENDIMENTO DEL GUSTO POSTNATALE ATTRAVERSO LA FORMULA PER NEONATI.....	p.50
1.2.9 APPRENDIMENTO DEL GUSTO POSTNATALE ATTRAVERSO IL LATTE MATERNO.....	p.52
1.2.10 IL SISTEMA GUSTATIVO NELL'ANZIANO.....	p.54

1.2.10.1 Ageusia.....	p.54
1.2.10.1.1Epidemiologia.....	p.55
1.2.10.1.2 Fisiopatologia.....	p.55
1.2.10.2 L'influenza dell'età sul declino sensoriali.....	p.56
2. SCOPO DELLA TESI.....	p.59
3. MATERIALI E METODI.....	p.63
3.1 CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI DELLA RSA.....	p.64
3.2 VALUTAZIONE DELLO STATO NUTRIZIONALE ATTRAVERSO IL MINI NUTRITIONAL ASSESSMENT (MNA®).....	p.65
3.3 ANALISI BIOIMPEDENZIOMETRICA (BIA).....	p.68
3.4 METODI PER LA DIAGNOSI DI SARCOPENIA.....	p.70
3.5 TASTE STRIPS TEST.....	p.70
3.6 ESAME DEL CAVO ORALE.....	p.72
3.7 ANALISI STATISTICA.....	p.73
4. RISULTATI.....	p.74
5. DISCUSSIONE.....	p.87
6. CONCLUSIONE.....	p.97
7. BIBLIOGRAFIA.....	p.102

1. INTRODUZIONE

1.1 IL SOGGETTO ANZIANO

L'espansione della popolazione mondiale e l'aumento dell'aspettativa di vita hanno aumentato il numero di individui anziani, con conseguente invecchiamento della popolazione. Secondo il Fondo delle Nazioni Unite per la popolazione (UNFPA), l'aspettativa di vita in tutto il mondo è passata da 64,8 a 70 anni negli ultimi 20 anni. Sia l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) che le Nazioni Unite definiscono una "società che invecchia" come quella in cui > 7% della popolazione ha un'età ≥ 65 anni, una "società anziana" come quella in cui > 14% della popolazione è anziana con una età ≥ 65 anni e una "società super invecchiata" come quella in cui > 21% della popolazione ha età ≥ 65 anni. Il soggetto anziano va incontro a dei cambiamenti fisiologici, che si manifestano con l'avanzamento dell'età tra i quali, ad esempio, la riduzione della massa muscolare, dell'udito e della vista, della funzione immunitaria, della memoria e progressiva riduzione dell'epidermide¹. I segni distintivi del processo di invecchiamento come l'instabilità genomica, l'attrito dei telomeri, il metabolismo energetico disregolato, la disfunzione mitocondriale, l'esaurimento delle cellule staminali modellano il fenotipo dell'invecchiamento².

L'invecchiamento è caratterizzato da una progressiva degenerazione dei tessuti dell'organismo: ciò ha senza dubbio un impatto negativo sulla struttura e funzione degli organi vitali. Dal punto di vista biologico l'invecchiamento è determinato dall'equilibrio tra morte/sostituzione cellulare e dall'accumulo di danni molecolari che determinano vari cambiamenti nell'espressione genica e modifiche strutturali al DNA. Pertanto questo processo è influenzato dall'interazione sia dei fattori genetici sia dei fattori ambientali, come la dieta, l'esposizione ad agenti patogeni, il fumo e le radiazioni ionizzanti. La perdita dell'integrità fisiologica, con conseguente progressivo declino dell'omeostasi e riduzione della capacità di rispondere agli stimoli, produce un aumento del rischio di sviluppare varie patologie e della mortalità. Il processo di invecchiamento non deve essere quindi considerato una patologia vera e propria ma sicuramente aumenta la probabilità di sviluppare altri disturbi sistemici.

1.1.1 PATOLOGIE DEL SOGGETTO ANZIANO

1.1.1.1. Osteoporosi

L'osteoporosi è definita come una malattia scheletrica sistemica caratterizzata da bassa massa ossea e deterioramento microarchitetturale del tessuto osseo, con un conseguente aumento della

fragilità ossea e suscettibilità alla frattura³. Sebbene la diagnosi della malattia si basi sulla valutazione quantitativa della densità minerale ossea (BMD), che è uno dei principali determinanti della forza ossea, il significato clinico dell'osteoporosi risiede nelle fratture che si presentano. Poiché una varietà di fattori non scheletrici contribuisce al rischio di fratture, la diagnosi dell'osteoporosi mediante l'uso di misurazioni della BMD è allo stesso tempo una valutazione di un fattore di rischio per l'esito clinico della frattura. Per questi motivi, esiste una distinzione tra l'uso della BMD per la diagnosi e la valutazione del rischio. I siti comuni per la frattura osteoporotica sono la colonna vertebrale, l'anca, l'avambraccio distale e l'omero prossimale. Nell'Europa occidentale, la probabilità di vita residua nelle donne in menopausa di una frattura in uno di questi siti supera quella del carcinoma mammario (circa il 12%) e la probabilità di una frattura in uno di questi siti è del 40% o più⁴, una cifra vicina alla probabilità di malattia coronarica. Le fratture da fragilità sono una delle principali cause di morbidità nella popolazione. Le fratture dell'anca causano dolore acuto e perdita di funzionalità e quasi sempre portano al ricovero in ospedale. Il recupero è lento e la riabilitazione è spesso incompleta, con molti pazienti permanentemente istituzionalizzati nelle case di cura. Le fratture vertebrali possono causare dolore acuto e perdita di funzionalità, ma possono anche verificarsi senza sintomi gravi. Le fratture vertebrali spesso si ripresentano, tuttavia, e la conseguente disabilità aumenta con il numero di fratture. Le fratture radiali distali portano anche a dolore acuto e perdita di funzionalità, ma il recupero funzionale è generalmente buono o eccellente.

Il numero di nuove fratture nel 2010 nell'Unione Europea (UE) è stato stimato a 3,5 milioni, comprendente circa 610.000 fratture dell'anca, 520.000 fratture vertebrali, 560.000 fratture dell'avambraccio e 1.800.000 altre fratture (cioè bacino, costola, omero, tibia, fibula, clavicola, scapola, sterno e altre fratture femorali). Due terzi di tutte le fratture sono avvenute nelle donne. Tra le persone di età pari o superiore a 50 anni che erano ancora in vita nel 2010, 3,3 milioni di persone avevano subito una frattura dell'anca (prevalenza della precedente frattura dell'anca). Il numero corrispondente di uomini e donne con precedenti fratture vertebrali cliniche era stimato a 3,5 milioni. È ampiamente riconosciuto che l'osteoporosi e le conseguenti fratture siano associate ad un aumento della mortalità, ad eccezione delle fratture dell'avambraccio⁵. Nel 2010, il numero di morti nell'UE causalmente indotte da fratture è stato stimato a 43.000. Circa il 50% dei decessi correlati alle fratture nelle donne erano dovuti a fratture dell'anca, il 28% a vertebre "cliniche" (definite dalla presenza di entrambi i sintomi indicativi di frattura vertebrale, come dolore al collo o alla schiena, e da una radiografia clinica che documenta la presenza di una nuova deformità

vertebrale) e il 22% ad altre fratture. Le proporzioni corrispondenti per gli uomini erano rispettivamente del 47, 39 e 14%⁶.

Gli obiettivi delle misurazioni del minerale osseo sono fornire criteri diagnostici, informazioni prognostiche sulla probabilità di future fratture e una base su cui monitorare la storia naturale del paziente trattato o non trattato. La BMD è la quantità di massa ossea per unità di volume (densità volumetrica) o per unità di area (densità areale) ed entrambe possono essere misurate *in vivo* mediante tecniche densitometriche. Una grande varietà di tecniche è disponibile per valutare il minerale osseo. I più utilizzati si basano sull'assorbimetria a raggi X nell'osso, in particolare l'assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA). Altre tecniche includono l'ecografia quantitativa (QUS), la tomografia computerizzata quantitativa (QCT) applicata sia allo scheletro appendicolare che alla colonna vertebrale, DXA periferico, radiografia digitale a raggi X, assorbimento radiografico e altre tecniche radiografiche. Altre importanti determinanti della resistenza ossea sia per l'osso corticale che per quello trabecolare sono la macro e microarchitettura (ad es. momento d'inerzia trasversale, lunghezza dell'asse dell'anca, spessore corticale, analisi degli elementi finiti, punteggio dell'osso trabecolare, porosità corticale)⁷⁻¹². La densità minerale ossea è spesso descritta come un punteggio T o Z, entrambi unità di deviazione standard (SD). Il punteggio T descrive il numero di SD per le quali la BMD in un individuo differisce dal valore medio atteso in giovani individui sani. La definizione operativa di osteoporosi si basa sul punteggio T per BMD^{13,14} valutato al collo del femore ed è definito come un valore per BMD 2,5 SD o più al di sotto della media delle giovani donne adulte (punteggio $T \leq -2,5$ DS)¹⁵⁻¹⁸. Il punteggio Z descrive il numero di SD per le quali la BMD in un individuo differisce dal valore medio atteso per età e sesso ed è usato principalmente in bambini ed adolescenti¹⁹. Poiché la distribuzione della BMD nella giovane popolazione sana è normalmente distribuita e la perdita ossea si verifica con l'avanzare dell'età, la prevalenza dell'osteoporosi aumenta con l'età e quindi dipende dalla demografia della popolazione. Circa il 21% delle donne di età compresa tra 50 e 84 anni è classificata come affetta da osteoporosi che rappresentano oltre 22 milioni di donne dell'UE. La valutazione della BMD ha fornito un fattore determinante fondamentale per il rischio di frattura e molte linee guida hanno utilizzato le soglie della BMD per determinare se i trattamenti dovessero essere raccomandati. Le soglie di intervento variano da punteggi T di - 3 DS a - 1,5 DS a seconda del contesto clinico, del paese o dei fattori economici sanitari. L'uso della misurazione della massa ossea per la prognosi dipende dalla precisione. La precisione in questo contesto è la capacità della misura di prevedere

la frattura. In generale, tutte le tecniche densitometriche hanno un'alta specificità, ma una bassa sensibilità, che varia con il valore soglia scelto per designare un rischio elevato.

Sono stati identificati numerosi fattori di rischio per la frattura²⁰⁻²². Ai fini del miglioramento della valutazione del rischio, l'interesse risiede in quei fattori che contribuiscono in modo significativo al rischio di frattura oltre a quello fornito dalle misurazioni della densità minerale ossea o dall'età²³. Un buon esempio è l'età. Per qualsiasi BMD, il rischio di frattura è molto più elevato negli anziani che nei giovani. Questo perché l'età contribuisce al rischio indipendentemente dalla BMD. Pertanto, la considerazione dell'età e della BMD insieme aumenta la gamma di rischio che può essere identificata. Negli ultimi anni, sono state intraprese una serie di meta-analisi per identificare ulteriori fattori di rischio clinici che potrebbero essere utilizzati nelle strategie di ricerca di casi, con o senza l'uso della BMD¹⁵. Ci sono una serie di fattori da considerare nella selezione dei fattori di rischio per la ricerca del caso. Di particolare importanza nel contesto dell'assistenza primaria è la facilità con cui potrebbero essere utilizzati. Per uno strumento applicabile a livello globale, i fattori di rischio scelti dovrebbero essere validi anche in un contesto internazionale e il loro valore predittivo documentato nel tempo. Un'ulteriore e critica considerazione è la reversibilità del rischio, ovvero esiste evidenza che il rischio identificato da un fattore di rischio sia suscettibile di intervento terapeutico (reversibilità del rischio – non rischio reversibile). L'età è un esempio di fattore di rischio irreversibile, ma il rischio di fratture identificato dall'età ha reversibilità. I fattori di rischio che vengono utilizzati per la valutazione clinica con FRAX, un algoritmo computerizzato che calcola la probabilità a 10 anni di una frattura maggiore (anca, colonna vertebrale clinica, omero o frattura del polso) e la probabilità a 10 anni di frattura dell'anca, sono riassunti nella **Tabella 1**^{15,24-31}. Ognuno di questi fattori di rischio ha dimostrato di identificare la reversibilità del rischio. Le eccezioni sono l'esposizione ai glucocorticoidi e l'artrite reumatoide per i quali sono stati identificati rischi indipendenti dalla BMD. Un ulteriore candidato è il diabete mellito di tipo 2 poiché recenti evidenze suggeriscono un importante rischio indipendente³²⁻³⁴. Con l'età avanzata si va incontro ad una significativa perdita di tessuto osseo, legata all'incremento del riassorbimento e alla riduzione dell'apposizione di osso, con l'aumento del rischio di sviluppare osteoporosi. Il rimodellamento osseo è regolato da numerosi meccanismi: in particolare tra questi ritroviamo il sistema RANK/RANKL. Il RANK è una proteina recettoriale espressa sulla superficie degli osteoclasti e dei suoi precursori: essa si lega al RANKL, che si trova sulla membrana degli osteoblasti, stimolando il differenziamento in osteoclasti e di conseguenza il riassorbimento osseo. Nella fisiopatologia dell'osteoporosi sono presenti diversi fattori, tra cui la

riduzione di alcuni ormoni come ILGF-1 (Insulin Like Growth Factor 1), una dieta povera di minerali, uso di corticosteroidi e riduzione della produzione di vitamina D, la quale interviene nell'assorbimento del calcio.

Età

Sesso

Basso indice di massa corporea

Frattura di fragilità precedente, in particolare dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, compresa la frattura vertebrale morfometrica nella vita adulta

Storia genitoriale di frattura dell'anca

Trattamento con glucocorticoidi (> 5 mg di prednisolone al giorno o equivalente per 3 mesi o più)

Fumo attuale

Assunzione di alcol 3 o più unità al giorno

Cause dell'osteoporosi secondaria

Artrite reumatoide

Ipogonadismo non trattato in uomini e donne, ad es. Menopausa precoce, ooforectomia bilaterale o orchidectomia, anoressia nervosa, chemioterapia per carcinoma mammario, ipopituitarismo e terapia di deprivazione di androgeni negli uomini con carcinoma prostatico.

Malattia infiammatoria intestinale, ad es. Morbo di Crohn e colite ulcerosa. Va notato che il rischio dipende in parte dall'uso dei glucocorticoidi, ma rimane un rischio indipendente dopo aggiustamento per l'esposizione ai glucocorticoidi.

Immobilità prolungata, ad es. Lesione del midollo spinale, morbo di Parkinson, ictus, distrofia

muscolare, spondilite anchilosante

Trapianto d'organo

Diabete di tipo 1 e di tipo 2

Disturbi della tiroide, ad es. Ipertiroidismo non trattato, terapia soppressiva dell'ormone tiroideo

Broncopneumopatia cronica ostruttiva

Infezione da HIV

Tabella 1: Fattori di rischio clinici utilizzati per la valutazione della probabilità di frattura Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield Medical School, University of Sheffield, UK.

1.1.1.2 Sarcopenia

L'importanza dei cambiamenti legati all'invecchiamento della funzione muscolare sta aumentando drasticamente a causa di fattori socioeconomici legati allo sviluppo demografico nella società moderna con una proporzione crescente di anziani a causa di migliori condizioni di vita, assistenza sanitaria, ecc. Il processo di mortalità casuale causato dalle malattie intercorrenti (p. es., malattie infettive) sono state sostituite da mortalità e morbidità causate da lesioni e malattie associate all'invecchiamento (p. es., cadute e lesioni correlate alla caduta). Di conseguenza, vi è una significativa necessità di una maggiore comprensione dei meccanismi alla base dei cambiamenti nella struttura e nella funzione del muscolo scheletrico durante l'invecchiamento, nonché della progettazione di strategie di intervento specifiche per molteplici ragioni. In primo luogo, l'evoluzione demografica con una percentuale crescente di soggetti anziani con problemi legati all'handicap motorio legato all'invecchiamento e alla dipendenza, con conseguenze drammatiche sociali ed economiche conseguenti, ha portato a una maggiore consapevolezza dell'importanza degli sforzi di ricerca volti a migliorare la qualità della vita negli anziani. In secondo luogo, non si può escludere che l'invecchiamento svolga un importante ruolo eziologico nella progressione di specifici disturbi neuromuscolari. In terzo luogo, gli anziani fragili, sia uomini sia donne, devono utilizzare la loro massima potenza muscolare per sollevarsi da una sedia e un'ulteriore piccola

menomazione può, di conseguenza, cambiare la loro vita da indipendente a dipendente. In quarto luogo, le cadute e le lesioni da caduta sono comuni tra gli individui più anziani e le donne sono a rischio più elevato rispetto agli uomini. La causa delle cadute e delle lesioni correlate alla caduta nella vecchiaia sono complesse e comportano menomazioni del sistema neuromuscolare, periferico e nervoso centrale³⁵. La caduta può essere divisa in due componenti: l'inizio della caduta e la capacità di ripristinare l'equilibrio disturbato. In primo luogo, i cambiamenti legati all'invecchiamento nella somatosensazione, nella vista e nella funzione vestibolare hanno un impatto negativo sul mantenimento dell'equilibrio posturale, con conseguente aumento del rischio di iniziare una caduta. In secondo luogo, la capacità di guarire da una caduta minacciosa è compromessa anche nella vecchiaia, soprattutto nelle donne anziane, ma non è correlata a un processo somatosensoriale alterato o all'avvio della contrazione muscolare da parte del sistema nervoso centrale³⁶. Questo processo, d'altra parte, risiede principalmente in eventi dopo la depolarizzazione della membrana muscolare, cioè nella generazione di forza e velocità contrattile³⁶. La perdita della funzione muscolare legata all'invecchiamento comporta cambiamenti quantitativi e qualitativi nella struttura e nella funzione del muscolo scheletrico. Questo processo è in genere lento e la perdita funzionale varia in modo significativo tra gli individui, ma è osservata in tutti gli esseri umani, vale a dire, anche in individui sani, ben nutriti e fisicamente attivi. Il declino della massa muscolare e della funzione rappresenta probabilmente il più drammatico e significativo di tutti i cambiamenti durante il processo di invecchiamento, un processo chiamato *sarcopenia*³⁷. Sebbene i processi biologici fondamentali alla base dell'invecchiamento restino oscuri, è clinicamente di grande importanza avere una conoscenza dettagliata dei meccanismi di invecchiamento specifici dei tessuti muscolari. Lo studio della sarcopenia è, tuttavia, complicato da diversi fattori come le differenze muscolo-specifiche nella risposta all'invecchiamento, le differenze tra le specie e gli errori metodologici relativi all'approccio scientifico. Questo è probabilmente, almeno in parte, il motivo per cui così tanti risultati diversi, e talvolta contrastanti, siano stati riportati in letteratura. La definizione operativa originale di sarcopenia da parte dello European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) fu un grande cambiamento in quel momento, in quanto aggiunse la funzione muscolare alle precedenti definizioni basate solo sul rilevamento di bassa massa muscolare³⁸. In queste linee guida rivedute, la forza muscolare viene in primo piano, poiché è noto che la forza è migliore della massa nel prevedere esiti avversi³⁹⁻⁴². Anche la qualità muscolare è compromessa nella sarcopenia; questo termine è stato usato per descrivere gli aspetti micro e macroscopici dell'architettura e della composizione

muscolare. A causa dei limiti tecnologici, la quantità e la qualità dei muscoli rimangono problematiche come parametri primari per definire la sarcopenia⁴³⁻⁴⁵. Il rilevamento di basse prestazioni fisiche prevede esiti avversi, quindi tali misure vengono utilizzate per identificare la gravità della sarcopenia. Nella sua definizione del 2018, l'EWGSOP2 utilizza la bassa forza muscolare come parametro principale della sarcopenia; la forza muscolare è attualmente la misura più affidabile della funzione muscolare (**Tabella 2**). In particolare, la sarcopenia è probabile quando viene rilevata una bassa forza muscolare. Una diagnosi di sarcopenia è confermata dalla presenza di bassa quantità o qualità muscolare. Quando vengono rilevati bassa forza muscolare, bassa quantità/qualità dei muscoli e basse prestazioni fisiche, la sarcopenia è considerata grave.

La probabile sarcopenia è identificata dal criterio 1.

La diagnosi è confermata dalla documentazione aggiuntiva del criterio 2.

Se i criteri 1, 2 e 3 sono tutti soddisfatti, la sarcopenia è considerata grave.

-
- | | |
|----|--------------------------------------|
| 1. | Bassa forza muscolare |
| 2. | Bassa quantità o qualità dei muscoli |
| 3. | Bassa prestazione fisica |
-

Tabella 2: Definizione operativa 2018 di Sarcopenia

1.1.1.2.1 Identificazione della sarcopenia nella pratica clinica e nella ricerca

È ora disponibile un'ampia gamma di test e strumenti per la caratterizzazione della sarcopenia nella pratica e nella ricerca. La selezione degli strumenti può dipendere dal paziente (disabilità, mobilità), dall'accesso alle risorse tecniche nella struttura del test sanitario (comunità, clinica, ospedale o centro di ricerca) o dallo scopo del test (monitoraggio della progressione o monitoraggio della riabilitazione e recupero). Nelle sezioni successive vengono fornite descrizioni generali di test e strumenti convalidati e vengono annotati i pro ei contro per l'uso di ciascun metodo. Nella pratica clinica, la ricerca di un caso può iniziare quando un paziente riporta sintomi o segni di sarcopenia (cioè caduta, sensazione di debolezza, velocità di camminata lenta, difficoltà

a salire da una sedia o perdita di peso/perdita di muscoli). In tali casi, si raccomandano ulteriori test per la sarcopenia. L'EWGSOP2 raccomanda l'uso del questionario SARC-F come modo per ottenere segnalazioni personali da parte di pazienti su segni caratteristici della sarcopenia. SARC-F può essere facilmente utilizzato dai sanitari della comunità e in altri contesti clinici. Il SARC-F è un questionario di 5 articoli auto-riferito dai pazienti per la valutazione del rischio di sarcopenia⁴⁶. Le risposte si basano sulla percezione del paziente dei suoi limiti di forza, capacità di camminare, alzarsi da una sedia, salire le scale ed esperienze con le cadute. Questo strumento di screening è stato valutato in tre grandi popolazioni: lo studio afroamericano sulla salute, lo studio longitudinale sull'invecchiamento di Baltimora e lo studio nazionale sull'esame della salute e della nutrizione⁴⁶, e allo stesso modo è stato utilizzato in uno studio su uomini e donne cinesi⁴⁷. In queste popolazioni, la SARC-F era valida e coerente per identificare le persone a rischio di esiti avversi associati alla sarcopenia. La SARC-F ha una sensibilità da bassa a moderata e un'altissima specificità per prevedere una bassa forza muscolare⁴⁸. Come tale, SARC-F rileverà principalmente casi gravi. Raccomandiamo SARC-F come modo per introdurre la valutazione e il trattamento della sarcopenia nella pratica clinica. SARC-F è un metodo economico e conveniente per lo screening del rischio di sarcopenia. È in corso un progetto per tradurre e convalidare la SARC-F in più lingue del mondo⁴⁹. Poiché la SARC-F è auto-segnalata dal paziente, i risultati riflettono le percezioni degli esiti avversi che contano per il paziente. In alternativa, i medici possono preferire uno strumento per la ricerca di casi più formale da utilizzare nelle popolazioni cliniche in cui è probabile la sarcopenia. Ad esempio, il test di screening di Ishii è un metodo che stima la probabilità di sarcopenia utilizzando un punteggio derivato da equazione basato su tre variabili: età, forza di presa e circonferenza del polpaccio⁵⁰.

1.1.1.2.2 Misurazione dei parametri della Sarcopenia

La misurazione della forza di presa è semplice ed economica. La bassa forza di presa è un potente fattore predittivo di scarsi risultati per i pazienti, come degenze ospedaliere più lunghe, maggiori limitazioni funzionali, scarsa qualità della vita e morte legate alla salute. La misurazione accurata della forza di presa richiede l'uso di un dinamometro portatile calibrato in condizioni di prova ben definite con dati interpretativi provenienti da popolazioni di riferimento appropriate⁵¹. La forza di presa è moderatamente correlata alla forza in altri compartimenti del corpo, quindi funge da

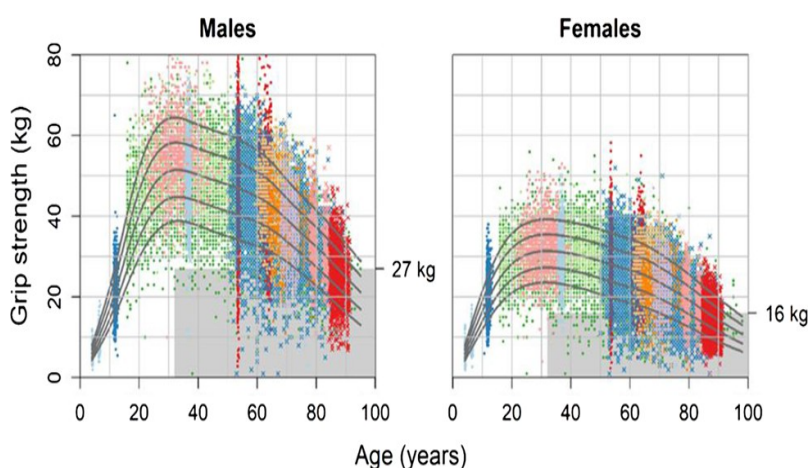
surrogato affidabile per misure più complicate della forza di braccia e gambe. Data la sua facilità d'uso, la forza di presa è consigliata per l'uso di routine nella pratica ospedaliera, in contesti clinici speciali e nella sanità della comunità. Quando la misurazione della presa non è possibile a causa della disabilità della mano (ad es. Con artrite avanzata o ictus), è possibile utilizzare metodi di coppia isometrica per misurare la forza dell'arto inferiore⁵². Il test del supporto per sedia (chiamato anche test di sollevamento della sedia) può essere utilizzato come proxy per la forza dei muscoli delle gambe (gruppo muscolare quadricipite). Il test del supporto per sedia misura la quantità di tempo necessaria affinché un paziente si alzi cinque volte da una posizione seduta senza usare le braccia; il test del supporto per sedia a tempo è una variazione che conta quante volte un paziente può alzarsi e sedersi sulla sedia per un intervallo di 30 secondi. Poiché il test del supporto per sedia richiede sia forza che resistenza, questo test è una misura qualificata ma conveniente della forza. La quantità o la massa muscolare può essere stimata con una varietà di tecniche ed esistono diversi metodi per regolare il risultato in altezza o in BMI. La quantità di muscoli può essere riportata come massa muscolare scheletrica totale del corpo (SMM), come massa muscolare scheletrica appendicolare (ASM) o come area della sezione trasversale muscolare di specifici gruppi muscolari o posizioni corporee. L'imaging a risonanza magnetica (MRI) e la tomografia computerizzata (CT) sono considerati standard di riferimento per la valutazione non invasiva della quantità/massa muscolare⁵³. Tuttavia, questi strumenti non sono comunemente utilizzati nelle cure primarie a causa degli elevati costi delle apparecchiature, della mancanza di portabilità e della necessità per il personale altamente qualificato di utilizzare le apparecchiature⁵³. Inoltre, i punti di cut-off per la bassa massa muscolare non sono ancora ben definiti per queste misurazioni. La DXA è uno strumento più ampiamente disponibile per determinare la quantità muscolare (massa totale del tessuto magro del corpo o massa muscolare scheletrica appendicolare) in modo non invasivo, ed è attualmente preferita da alcuni clinici e ricercatori per misurare la massa muscolare. Fondamentalmente, la massa muscolare è correlata alle dimensioni del corpo: gli individui con una corporatura più grande normalmente hanno una massa muscolare maggiore. Pertanto, quando si quantificano la massa muscolare, il livello assoluto di SMM o ASM può essere regolato per le dimensioni del corpo in diversi modi, vale a dire utilizzando il quadrato dell'altezza ($ASM/altezza^2$), il peso ($ASM/peso$) o l'indice di massa corporea (ASM/BMI)⁵⁴. È in corso un dibattito sull'adeguamento preferito e sull'opportunità di utilizzare lo stesso metodo per tutte le popolazioni. Un vantaggio della DXA è che può fornire una stima riproducibile di ASM in pochi minuti quando si utilizza lo stesso strumento e punti di interruzione.

Uno svantaggio è che lo strumento DXA non è ancora portatile per l'uso nella comunità, come necessario per l'assistenza nei paesi che favoriscono l'invecchiamento sul posto. Le misurazioni DXA possono anche essere influenzate dallo stato di idratazione del paziente. L'analisi dell'impedenza bioelettrica (BIA) è stata esplorata per la stima del totale o dell'ASM. Le apparecchiature BIA non misurano direttamente la massa muscolare, ma derivano invece una stima della massa muscolare basata sulla conducibilità elettrica di tutto il corpo. La BIA utilizza un'equazione di conversione calibrata con un riferimento alla massa magra misurata con DXA in una popolazione specifica⁵⁵⁻⁵⁷. Le apparecchiature BIA sono convenienti, ampiamente disponibili e portatili, in particolare strumenti a frequenza singola. Poiché le stime della massa muscolare differiscono quando vengono utilizzate diverse marche di strumenti e popolazioni di riferimento, si consiglia l'uso di misure grezze prodotte dai diversi dispositivi insieme all'equazione di Sergi convalidata per la standardizzazione^{58,59}. I modelli di previsione BIA sono più rilevanti per le popolazioni in cui sono stati derivati e l'equazione di Sergi si basa su popolazioni europee più anziane. Età, etnia e altre discrepanze correlate tra tali popolazioni e pazienti dovrebbero essere considerati nella clinica. Inoltre, le misurazioni della BIA possono anche essere influenzate dallo stato di idratazione del paziente. Per convenienza e portabilità, le determinazioni basate sulla BIA della massa muscolare possono essere preferibili alla DXA; tuttavia, sono necessari ulteriori studi per convalidare le equazioni di previsione per popolazioni specifiche^{57,60}. Sebbene l'antropometria sia talvolta usata per riflettere lo stato nutrizionale negli anziani, non è una buona misura della massa muscolare. La circonferenza del polpaccio ha dimostrato di prevedere le prestazioni e la sopravvivenza negli anziani (punto limite <31 cm)⁶¹. Pertanto, le misure di circonferenza del polpaccio possono essere utilizzate come proxy diagnostici per gli anziani in ambienti in cui non sono disponibili altri metodi diagnostici per la massa muscolare. Le prestazioni fisiche sono state definite come una funzione del corpo intero misurata oggettivamente in relazione alla locomozione. Questo è un concetto multidimensionale che coinvolge non solo i muscoli ma anche la funzione nervosa centrale e periferica, compreso l'equilibrio⁶². Le prestazioni fisiche possono essere misurate in modo diverso dalla velocità dell'andatura, dalla batteria per prestazioni fisiche brevi (SPPB) e dal test Timed-Up and Go (TUG), tra gli altri test. Non è sempre possibile utilizzare determinate misure di prestazione fisica, come quando le prestazioni del test di un paziente sono compromesse da demenza, disturbo dell'andatura o disturbo dell'equilibrio. La velocità dell'andatura è considerata un test rapido, sicuro e altamente affidabile per la sarcopenia, ed è ampiamente utilizzata nella pratica. La velocità dell'andatura ha dimostrato di prevedere esiti

avversi correlati alla sarcopenia: disabilità, deficit cognitivo, necessità di istituzionalizzazione, cadute e mortalità⁶³⁻⁶⁶. Un test di velocità dell'andatura comunemente usato è chiamato il normale test della velocità di camminata di 4 m, con la velocità misurata manualmente con un cronometro o strumentalmente con un dispositivo elettronico per misurare il tempo dell'andatura. Per semplicità, EWGSOP2 consiglia una singola velocità di taglio $\leq 0,8$ m/s come indicatore di grave sarcopenia. L'SPPB è un test composito che include la valutazione della velocità dell'andatura, un test di equilibrio e un test del supporto per sedia⁶⁷. Il punteggio massimo è di 12 punti e un punteggio di ≤ 8 punti indica prestazioni fisiche scadenti. Il TUG valuta la funzione fisica. Per il test TUG, alle persone viene chiesto di alzarsi da una sedia standard, camminare su un marker a 3 m di distanza, girarsi, tornare indietro e sedersi di nuovo. Il test di camminata di 400 m valuta la capacità di camminare e la resistenza. Per questo test, ai partecipanti viene chiesto di completare 20 giri di 20 m, ogni giro il più velocemente possibile, e durante il test sono consentite fino a due soste. Ognuno di questi test di prestazione fisica (velocità dell'andatura, SPPB, TUG, camminata di 400 m) può essere eseguito nella maggior parte delle impostazioni cliniche. In termini di praticità d'uso e capacità di prevedere gli esiti correlati alla sarcopenia, EWGSOP2 consiglia la velocità dell'andatura per la valutazione delle prestazioni fisiche. L'SPPB prevede anche i risultati, ma è più spesso utilizzato nella ricerca che nella valutazione clinica perché la batteria dei test richiede almeno 10 minuti per la somministrazione. Allo stesso modo, il test di camminata di 400 m prevede la mortalità, ma richiede un corridoio lungo più di 20 m per allestire il percorso di prova. È stato anche scoperto che il TUG prevede la mortalità⁶⁸.

1.1.1.2.3 Sviluppo della sarcopenia

La massa muscolare e la forza variano nel corso della vita, generalmente aumentando con la crescita, dalla giovinezza e dalla giovane età adulta, mantenendosi nella mezza età e quindi



diminuendo con l'invecchiamento. Nella giovane età adulta (~ 40 anni), si raggiungono i livelli massimi, che sono più alti negli uomini che nelle donne (**Figura 1**)⁶⁹. Oltre l'età di 50 anni, sono stati segnalati perdita della massa

Figura 1: Dati normativi per la forza di presa nel corso della vita di uomini e donne nel Regno Unito (Dodds RM, et al. *PLoS One*. 2014; 9: e113637).

muscolare delle gambe (1-2% all'anno) e perdita di forza (1,5-5% all'anno)⁷⁰. È interessante notare che esiste un'associazione positiva tra peso alla nascita e forza muscolare, che viene mantenuta nel corso della vita⁷¹. Nelle fasi iniziali dello sviluppo della sarcopenia, un individuo può essere al di sopra della soglia di bassa prestazione fisica ed è molto probabile che sia al di sopra della soglia di disabilità. Mentre i fattori genetici e dello stile di vita possono accelerare l'indebolimento muscolare e la progressione verso la disabilità funzionale e la disabilità, gli interventi tra cui l'alimentazione e l'allenamento fisico sembrano rallentare o invertire questi processi⁷¹. Pertanto, per prevenire o ritardare la sarcopenia, l'obiettivo è massimizzare i muscoli in gioventù e in giovane età adulta, mantenere i muscoli nella mezza età e minimizzare la perdita in età avanzata.

1.1.1.2.4 Categorie di sarcopenia e condizioni simil-sarcopenia

In alcuni individui, la sarcopenia è in gran parte attribuibile all'invecchiamento; in molti casi, è possibile identificare altre cause. Pertanto, le categorie di sarcopenia primaria e sarcopenia secondaria possono essere utili nella pratica clinica (**Figura 2**)³⁸. La sarcopenia è considerata "primaria" (o correlata all'età) quando non sono evidenti altre cause specifiche, mentre la sarcopenia è considerata "secondaria" quando sono evidenti fattori causali diversi dall'invecchiamento (o in aggiunta). La sarcopenia può verificarsi in seguito a una malattia sistemica, in particolare una che può invocare processi infiammatori, ad esempio malignità o insufficienza d'organo. L'inattività fisica contribuisce anche allo sviluppo della sarcopenia, dovuta a uno stile di vita sedentario o all'immobilità o alla disabilità legate alla malattia. Inoltre, la sarcopenia può svilupparsi a causa di un'assunzione inadeguata di energia o proteine, che può essere dovuta ad anoressia, malassorbimento, accesso limitato a cibi sani o limitata capacità di mangiare.

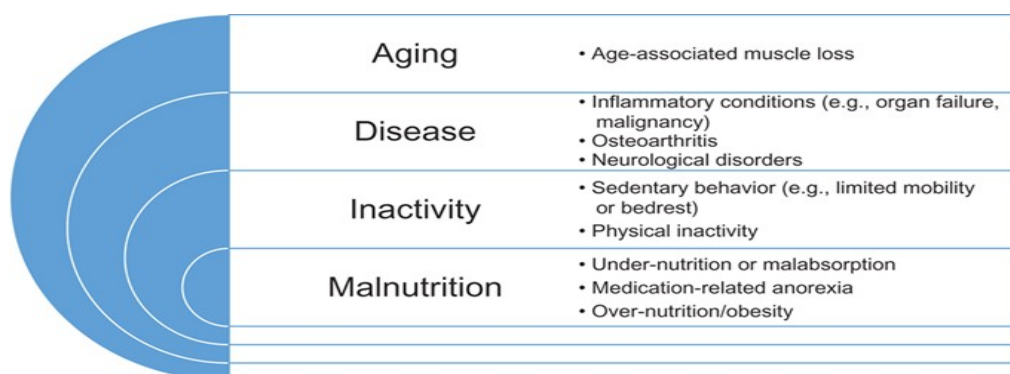


Figure 2 : I fattori che causano e peggiorano la quantità e la qualità dei muscoli, la sarcopenia, sono classificati come primari (invecchiamento) e secondari (malattia, inattività e cattiva alimentazione). Poiché un'ampia gamma di fattori contribuisce allo sviluppo della sarcopenia, numerosi cambiamenti muscolari sembrano possibili quando questi molteplici fattori interagiscono.

EWGSOP2 identifica di recente le sottocategorie di sarcopenia come acute e croniche. La sarcopenia che dura da meno di 6 mesi è considerata una condizione acuta, mentre la sarcopenia di durata ≥ 6 mesi è considerata una condizione cronica. La sarcopenia acuta è generalmente correlata a una malattia acuta o lesioni, mentre la sarcopenia cronica è probabilmente associata a condizioni croniche e progressive e aumenta il rischio di mortalità. Questa distinzione intende sottolineare la necessità di condurre periodiche valutazioni della sarcopenia in soggetti che potrebbero essere a rischio di sarcopenia al fine di determinare la rapidità con cui si sviluppa o peggiora la condizione. Si prevede che tali osservazioni facilitino un intervento precoce con trattamenti che possono aiutare a prevenire o ritardare la progressione della sarcopenia e scarsi risultati.

1.1.1.2.5 Obesità sarcopenica

L'obesità sarcopenica è una condizione di ridotta massa corporea magra nel contesto dell'eccessiva adiposità⁷². L'obesità sarcopenica è più spesso riportata nelle persone anziane, poiché sia il rischio che la prevalenza aumentano con l'età. L'obesità aggrava la sarcopenia, aumenta l'infiltrazione di grasso nei muscoli, abbassa la funzione fisica e aumenta il rischio di mortalità⁷²⁻⁷⁵. L'obesità sarcopenica è una condizione distinta e ci sono iniziative in corso per migliorare la sua definizione. L'obesità sarcopenica non rientra pertanto nell'ambito di questo articolo.

1.1.1.2.6 Sarcopenia associata a malnutrizione

Il fenotipo sarcopenia è anche associato alla malnutrizione, indipendentemente dal fatto che la condizione di malnutrizione sia radicata in un basso apporto dietetico (fame, incapacità di mangiare), ridotta biodisponibilità dei nutrienti (ad es. con diarrea, vomito) o elevati requisiti nutrizionali (ad es. con malattie infiammatorie come cancro o insufficienza d'organo con cachessia)^{73,74}. Una massa muscolare ridotta è stata recentemente proposta come parte della definizione di malnutrizione⁷⁵. Anche nella malnutrizione, di solito è presente una massa a basso contenuto di grassi, il che non è necessariamente il caso della sarcopenia.

1.1.1.3 Alterazioni cardiovascolari

Le malattie cardiovascolari sono le più frequenti patologie del soggetto anziano, infatti la prevalenza aumenta nelle persone di età > 65 anni e specialmente nei soggetti di età > 80 anni⁷⁶, dove si ha un coinvolgimento dell'80% dei soggetti. Le patologie cardiovascolari rappresentano anche la più importante causa di mortalità, determinando circa il 40% dei decessi nei soggetti al di sopra dei 65 anni⁷⁷. Con l'avanzare dell'età infatti si assiste a delle alterazioni strutturali che modificano l'efficienza di contrazione cardiaca: tra queste ritroviamo un cambiamento sia nella componente vascolare sia nella muscolatura cardiaca. Le modificazioni vascolari che si verificano con l'invecchiamento presentano essenzialmente 2 caratteristiche principali: 1) la disfunzione endoteliale generalizzata e 2) la rigidità arteriosa centrale. L'invecchiamento vascolare altera la funzione dell'endotelio, ovvero l'insieme di cellule che rivestono il lume dei vasi sanguigni: la disfunzione endoteliale include una riduzione delle proprietà vasodilatatorie e antitrombotiche, con un aumento dello stress ossidativo e delle citochine infiammatorie⁷⁸ che favoriscono l'aterogenesi e la trombosi e che predispongono così a patologie cardiovascolari. La ridotta biodisponibilità di ossido nitrico (NO), un mediatore chiave del rilassamento vasale e dei processi antiaterogenici, è alla base della disfunzione endoteliale dipendente dall'età⁷⁹: infatti, le cellule endoteliali invecchiate, che vanno incontro all'espressione genica pro-ossidante e pro-infiammatoria, aumentano la quota di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e citochine infiammatorie, riducendo così la disponibilità di NO⁸⁰. In generale, le grandi arterie, come l'aorta, con l'avanzare dell'età si irrigidiscono: questo fenomeno è dovuto all'aumento del collagene e alla

diminuzione di elastina presente nelle pareti vascolari. Queste alterazioni nella matrice extracellulare dei vasi contribuiscono in modo importante alla perdita di elasticità che comporta una aumentata pressione sistolica; tuttavia, la pressione diastolica tende a diminuire con l'età⁸¹. La caduta della pressione diastolica diminuisce l'impulso alla perfusione coronarica che si verifica principalmente durante la diastole, favorendo lo sviluppo dell'ischemia miocardica; allo stesso tempo l'aumento della pressione sistolica con l'età aumenta il post-carico ventricolare sinistro, determinante primario per la richiesta di ossigeno miocardico. L'esposizione cronica a una maggiore pressione sistolica porta di conseguenza all'ipertrofia ventricolare sinistra, causando un ulteriore aumento della richiesta di ossigeno miocardico. Anche alcuni mediatori, come il Fattore di crescita trasformante beta (TGF- β), l'angiotensina II e l'aldosterone contribuiscono meccanicamente all'ipertrofia e alla fibrosi del ventricolo sinistro sottoposta a sovraccarico. In sintesi, tutta questa serie di eventi associati all'invecchiamento producono nel complesso una condizione di ipertensione sistolica e di diminuzione della pressione diastolica le quali portano alla diminuzione dell'approvvigionamento di ossigeno di fronte alla richiesta di ossigeno aumentata. Anche la malattia coronarica è fortemente associata all'età: questa è senza dubbio la causa più comune di insufficienza cardiaca ed infarto del miocardio e rimane la principale causa di morte, in particolare nei paesi sviluppati⁸². I fattori di rischio più comuni dell'insufficienza cardiaca, come l'ipertensione e il diabete, promuovono anche lo sviluppo dell'aterosclerosi che porta a sua volta a coronaropatie. La patologia coronarica sicuramente accelera la progressione dell'insufficienza cardiaca, portando a una prognosi sfavorevole con relativo aumento sostanziale della morbidità e della mortalità⁸³.

1.1.1.4 Alterazioni polmonari

Le patologie respiratorie rappresentano la terza causa di morte nei soggetti di età superiore ai 65 anni; infatti, con l'invecchiamento si va incontro ad una progressiva diminuzione della capacità respiratoria con un rischio aumentato di sviluppare malattie dell'apparato respiratorio stesso⁸⁴. La riduzione del ritorno elastico del polmone, che si verifica a causa della progressiva dilatazione dei dotti alveolari insieme alla perdita di tessuti di supporto delle vie aeree periferiche, la riduzione della compliance della gabbia toracica e la riduzione della forza dei muscoli respiratori sono le principali alterazioni che coinvolgono il soggetto durante il processo di invecchiamento⁸⁵: a questo si aggiunge anche una minore capacità di risposta all'ipossia e all'ipercapnia e un aumento della

resistenza delle vie aeree⁸⁶. Tutte queste modificazioni provocano nel soggetto anziano un'aumentata suscettibilità a sviluppare alcune patologie polmonari: prima tra tutte ritroviamo la bronco-pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), caratterizzata dall'infiammazione delle vie respiratorie e dei polmoni con associata disfunzione mucociliare, distruzione degli alveoli e fibrosi delle vie aeree. La BPCO è spesso associata a molte altre patologie che possono influenzare la gravità della malattia stessa come l'osteoporosi, il rischio di malattie cardiovascolari, disfunzioni muscolo-scheletriche, malnutrizione e patologie mentali⁸⁷. Quindi, a causa della continua esposizione ai fattori di rischio della patologia e all'invecchiamento della popolazione, si prevede che il carico di BPCO aumenti nei decenni successivi⁸⁸.

1.1.1.4.1 COVID-19 e anziani

Alla fine del 2019, diversi casi di polmonite con eziologia sconosciuta sono emersi a Wuhan, provincia di Hubei, Cina. La polmonite si diffuse rapidamente in altre province della Cina e all'estero. In una fase iniziale, è stato riportato che la maggior parte dei pazienti aveva la storia di contatti con il mercato ittico di Huanan. Successivamente, sempre più pazienti presentavano sintomi di febbre e tosse. Il 7 gennaio 2020, un nuovo coronavirus è stato identificato nel campione di tampone della gola di un paziente dal Centro cinese per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC), e successivamente è stato nominato come 2019nCoV dall'OMS. Con il peggioramento della situazione, l'OMS ha dichiarato lo scoppio come emergenza sanitaria pubblica di interesse internazionale (PHEIC). L'11 febbraio 2020, il Comitato internazionale per la tassonomia dei virus ha ribattezzato il virus come sindrome respiratoria acuta grave coronaviruse-2 (SARS-CoV-2). E l'OMS ha annunciato la malattia epidemica causata dalla SARS-CoV-2 come malattia coronavirus 2019 (COVID-19). Questa è la terza polmonite da coronavirus negli ultimi 20 anni in tutto il mondo. Nel novembre 2002, un nuovo beta coronavirus chiamato coronavirus della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV) è emerso nel Guangdong, in Cina, provocando oltre 8000 infezioni e 774 decessi in 37 paesi. Nel 2012, la sindrome respiratoria del Medio Oriente coronavirus (MERS-CoV), che è stata rilevata per la prima volta in Arabia Saudita, ha colpito 2494 individui e causato 858 morti. Dopo lo scoppio di COVID-19, il governo cinese ha avviato una risposta di sanità pubblica di livello 1 per prevenire la diffusione della malattia il 26 gennaio 2020. A partire dalle 24:00 del 3 marzo 2020 (ora di Pechino), la SARS-CoV-2 ha provocato 80.270 casi confermati di laboratorio e clinici nella Cina continentale e 2981 decessi di pazienti. La situazione

in Italia⁸⁹, paese primo in Europa ad essere fortemente coinvolto e a tratti con il più alto numero di mortalità e infetti (31 maggio 2020):

- ATTUALMENTE POSITIVI (42075);
- DECEDUTI (33415);
- GUARITI (157507).

Sono 233.019 i casi totali dall'inizio della pandemia. Le caratteristiche dei pazienti deceduti COVID-19 positivi. L'Istituto superiore di sanità pubblica un'analisi sui dati epidemiologici dei pazienti deceduti positivi a COVID-19 in Italia:

- Età media: 80 anni;
- Età mediana: 82 anni (più alta di quasi 20 anni rispetto a quella dei pazienti che hanno contratto l'infezione e la cui età mediana è di 62 anni);
- Sesso: uomini 59.1% - donne 40,9%.

I primi casi in Italia, i primi due, di Coronavirus, una coppia di turisti cinesi, sono stati confermati il 30 gennaio dall'Istituto Spallanzani, dove sono stati ricoverati in isolamento dal 29 gennaio. Il 26 febbraio sono stati dichiarati guariti. Il primo caso di trasmissione secondaria si è verificato a Codogno, Comune della Lombardia in provincia di Lodi, il 18 febbraio 2020.

Nel nostro Paese è attiva una rete di sorveglianza sul nuovo coronavirus e sono stati attivati controlli e screening sotto il coordinamento della task force ministeriale. L'Italia ha bloccato il 30 gennaio con un'Ordinanza del ministro della Salute tutti i voli da e per la Cina per 90 giorni, oltre a quelli provenienti da Wuhan, già sospesi dalle autorità cinesi. Il Governo italiano ha dichiarato il 31 gennaio lo Stato di emergenza, stanziato i primi fondi e nominato Commissario straordinario per l'emergenza il Capo della protezione civile Angelo Borrelli. Con il decreto del Capo del Dipartimento della protezione civile del 5 febbraio 2020 è stato istituito un Comitato tecnico-scientifico per fronteggiare emergenza, poi ampliato con ordinanza del 18 aprile 2020. Come previsto dal decreto-legge 18 del 2020, il Presidente del Consiglio dei Ministri con decreto del 18 marzo 2020 ha nominato Domenico Arcuri Commissario straordinario per l'attuazione e il coordinamento delle misure occorrenti per il contenimento e contrasto dell'emergenza epidemiologica Covid-19. Il Consiglio dei ministri ha varato un primo decreto-legge il 23 febbraio 2020 con misure per il divieto di accesso e allontanamento nei comuni dove erano presenti focolai

e la sospensione di manifestazioni ed eventi. Successivamente sono stati emanati i seguenti decreti attuativi: il DPCM 25 febbraio 2020, il DPCM 1° marzo 2020, il DPCM 4 marzo 2020, il DPCM 8 marzo 2020, il DPCM 9 marzo 2020 #lorestoacasa, il DPCM 11 marzo 2020 che chiude le attività commerciali non di prima necessità. Tra le misure adottate l'ordinanza 22 marzo 2020, firmata congiuntamente dal Ministro della Salute e dal Ministro dell'Interno, che vietava a tutte le persone fisiche di trasferirsi o spostarsi con mezzi di trasporto pubblici o privati un comune diverso da quello in cui si trovano, salvo che per comprovate esigenze lavorative, di assoluta urgenza ovvero per motivi di salute. Il Governo ha poi emanato con il DPCM 22 marzo 2020 nuove ulteriori misure in materia di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19, applicabili sull'intero territorio nazionale. Il provvedimento prevedeva la chiusura delle attività produttive non essenziali o strategiche. Restano aperti alimentari, farmacie, negozi di generi di prima necessità e i servizi essenziali. Le stesse disposizioni si applicano, cumulativamente al DPCM 11 marzo 2020 nonché a quelle previste dall'ordinanza del Ministro della Salute del 20 marzo 2020 i cui termini di efficacia, già fissati al 25 marzo 2020, sono entrambi prorogati al 3 aprile 2020. Con il DPCM 1 aprile 2020, tutte le misure per contrastare il diffondersi del contagio da coronavirus sono state prorogate fino al 13 aprile 2020. Il decreto entrato in vigore il 4 aprile sospende anche le sedute di allenamento degli atleti, professionisti e non professionisti, all'interno degli impianti sportivi di ogni tipo. In seguito con il DPCM 10 aprile 2020 tutte le misure sono state prorogate fino al 3 maggio. Il DPCM ha permesso la riapertura dal 14 aprile dei negozi per neonati e bambini, librerie e cartolibrerie. Con il DPCM 26 aprile 2020 sono specificate le misure per il contenimento dell'emergenza Covid-19 della cosiddetta "fase due". Le disposizioni del decreto si applicano a partire dal 4 maggio 2020 in sostituzione di quelle del DPCM 10 aprile 2020 e sono efficaci fino al 17 maggio 2020, a eccezione di quanto previsto per le attività di imprese, che si applicano dal 27 aprile 2020 cumulativamente. Da ultimo, il decreto-legge 33 del 2020 disciplina la fine delle limitazioni agli spostamenti e la riapertura delle attività produttive, commerciali, sociali a partire dal 18 maggio e fino al 31 luglio. Con il DPCM 17 maggio 2020 sono state definite le misure di prevenzione e contenimento per la convivenza con il coronavirus. I pazienti in età avanzata sembrano altamente suscettibili all'infezione. Un primo rapporto mostra che la fascia d'età più colpita era la mezza età. Tra i bambini e i giovani adulti, i tassi di infezione erano molto bassi e variavano tra lo 0,8% e il 4,0%. Inoltre, il tasso di infezione asintomatica è piuttosto elevato in queste età. Un'alta percentuale di casi gravi o critici e un alto tasso di mortalità sono stati osservati nei pazienti anziani con COVID-19. È stato osservato un rapido progresso della malattia nei pazienti

morti con un tempo di sopravvivenza mediano di 5 giorni dopo il ricovero. Le condizioni dei pazienti al momento del ricovero come dispnea, linfocitopenia, malattie cardiovascolari e BPCO e l'insorgenza di ARDS durante il ricovero erano predittive di esiti fatali. È necessario eseguire un attento monitoraggio e un trattamento tempestivo per i pazienti anziani ad alto rischio. SARS-CoV-2 ha causato una polmonite molto più grave nelle persone anziane rispetto ai pazienti più giovani. Oltre il 70% era grave o critico e il tasso di mortalità era del 19%. Progressi rapidi della malattia sono stati trovati nei morti con un tempo di sopravvivenza mediano di 5 giorni dopo l'ammissione. È stato scoperto che diversi fattori sono predittori di esiti sfavorevoli, come sintomi di dispnea, comorbidità come malattie cardiovascolari e BPCO e complicanze come l'ARDS. Va notato che una volta che si è verificata l'ARDS, la probabilità di morte aumenterebbe notevolmente. Dall'altro lato, le caratteristiche distinte di COVID-19 in questi pazienti anziani inclusi erano evidentemente un aumento della gravità e della mortalità. La percentuale segnalata di pazienti da gravi a critici nell'intera popolazione era del 18,5% e il tasso di mortalità per caso era del 2,3%⁹⁰. L'unica morte in casi moderati è stata causata da morte cardiaca improvvisa. Come indicato dalla breve durata della degenza (mediana, 5 giorni) per i morti, la malattia è progredita notevolmente in fretta per quei pazienti. I sintomi più comuni all'ammissione erano febbre, tosse, dispnea e affaticamento, che era coerente con i sintomi generali di infezione virale e polmonite. La dispnea era più diffusa nei pazienti morti. In coerenza, la frequenza respiratoria all'ammissione era significativamente più alta nel gruppo morto rispetto al gruppo di sopravvivenza. Le comorbidità più comuni sono state ipertensione, diabete, malattie cardiovascolari e malattie cerebrovascolari. La frequenza cardiaca mediana, la pressione sanguigna e la frequenza respiratoria erano nel range normale sia al momento del ricovero che in quello da morto, indicando che i segni vitali della maggior parte dei pazienti erano stabili al momento del ricovero. Complicanze comuni durante il ricovero sono state infezione batterica, anomalie degli enzimi epatici, ARDS e danno cardiaco acuto. Differenze significative sono state trovate nei risultati di laboratorio tra i morti e i sopravvissuti. In generale, è stata osservata una riduzione evidente dei linfociti nel gruppo morto. In particolare, il conteggio di CD4 + e CD8 +i linfociti erano entrambi significativamente ridotti nel gruppo dei morti, indicando l'immunità cellulare soppressa in questi pazienti. Allo stesso tempo, potrebbero verificarsi reazioni infiammatorie più gravi nei casi dei morti, come rappresentato da un significativo aumento dei marker infiammatori. Inoltre, nel gruppo dei morti sono stati riscontrati più frequenti disturbi della coagulazione, lesioni miocardiche e infezioni batteriche rispetto al gruppo di sopravvivenza, come rivelato dai relativi marcatori. Rispetto ai sopravvissuti, le concentrazioni sieriche di urea e

creatinina erano più elevate nei morti, indicando peggiori funzioni renali, sebbene i valori mediani fossero ancora nell'intervallo normale. Ci sono stati diversi fattori prognostici nei pazienti anziani con COVID-19. La dispnea e le alte frequenze respiratorie erano probabilmente manifestazioni di funzionalità respiratoria compromessa e potrebbero riflettere la gravità delle lesioni polmonari causate da infezione o infiammazione. La ridotta ossigenazione causata da COVID-19 rappresenta una grande sfida per la funzione cardiopolmonare, specialmente per gli anziani. Comorbidità come le malattie cardiovascolari e la BPCO potrebbero aumentare notevolmente la vulnerabilità dei pazienti anziani di fronte a questa malattia. È ragionevole che questi fattori possano prevedere scarsi risultati. L'ARDS, la fisiopatologia fondamentale della polmonite virale grave, potrebbe essere un indicatore del rapido progresso della malattia. Una volta avvenuta l'ARDS, la mortalità a 28 giorni sarebbe stata del 50% circa.⁹¹ Coerentemente con ciò, nel presente studio, l'insorgenza di ARDS era un predittore estremamente forte di esiti fatali, che poteva aumentare la probabilità di morte di un fattore di 29,3. Nei test di laboratorio, la linfocitopenia è stata riscontrata in circa il 60% dei pazienti complessivi e nell'81,5% dei pazienti morti, il che era simile a studi precedenti sulla SARS.⁹² Il grado di linfocitopenia potrebbe rivelare la gravità dell'invasione del virus o la condizione dell'immunità antivirale, quindi prevedere il risultato. Secondo quanto precede, le condizioni dei pazienti al momento del ricovero, tra cui dispnea, comorbidità di malattie cardiovascolari e BPCO, linfocitopenia e ARDS durante il ricovero ospedaliero, potrebbero prevedere il rischio di morte. Questi fattori dovrebbero essere considerati per la stratificazione del rischio. Abbiamo scoperto che COVID-19 è progredito rapidamente per alcuni pazienti gravi o critici. Pertanto, per i pazienti anziani devono essere presi in considerazione i fattori di rischio. Per quelli ad alto rischio, un attento monitoraggio e un trattamento tempestivo potrebbero essere molto importanti e potrebbero aiutare a migliorare il risultato.

1.1.1.5 Alterazioni renali

Anche il rene, durante il processo di invecchiamento, va incontro a modifiche morfologiche e funzionali che ne compromettono la funzione. I fattori responsabili di queste alterazioni sono numerosi: tra questi ritroviamo la presenza di ROS, fattori di crescita e di apoptosi e citochine^{93,94}, oltre alla presenza di alterazioni genetiche e vari fattori nutrizionali^{95,96}. Dal punto di vista funzionale, diversi studi mostrano una riduzione della clearance della creatinina e della velocità di filtrazione glomerulare che però, in assenza di malattie acute o croniche, non determinano

manifestazione cliniche significative⁹⁷. La velocità di filtrazione glomerulare scende di circa il 5% - 10% per decennio dopo i 35 anni⁹⁸: dal punto di vista strutturale, questo declino è dovuto ad una perdita di nefroni funzionanti. Si stima che tra 3.600 e 6.000 nefroni vengano persi ogni anno dopo i 30 anni⁹⁹ e, nei confronti di questa perdita, il corrispondente calo della velocità di filtrazione glomerulare è proporzionalmente minore perché i rimanenti nefroni sono sottoposti a ipertrofia, con conseguente parziale compensazione funzionale. Le strutture che vanno incontro a queste specifiche modifiche morfologiche e funzionali sono i tubuli, i glomeruli renali e la rete vascolare. Nello specifico i tubuli renali vanno incontro ad una riduzione del numero e della lunghezza; inoltre si assiste all'ispessimento della membrana basale dovuto alla fibrosi, alla dilatazione del lume, all'appiattimento dell'epitelio dei tubuli e all'accumulo di materiale ialino al loro interno. Spesso possono manifestarsi anche alterazioni della funzione tubulare, tra cui la riduzione dell'omeostasi del sodio, che nell'anziano può essere associata con la perdita della capacità di concentrare o diluire le urine e può accentuare la disidratazione¹⁰⁰. Nei glomeruli invece si assiste ad una riduzione del numero e ad un aumento della sclerosi, che può essere causata da ischemia o patologie autoimmuni. Durante l'invecchiamento può essere osservata anche una diminuzione della densità dei capillari peritubulari¹⁰¹: tuttavia ad oggi non è chiaro fino a che punto la riduzione nei microvasi renali, correlata all'età, sia un effetto secondario della glomerulosclerosi o invece una causa indipendente di perdita di nefrone. Considerando l'organizzazione della microvascolarizzazione renale, la glomerulosclerosi e la perdita del nefrone sono necessariamente accompagnate da una graduale riduzione della densità capillare peritubulare. Tutte queste condizioni rendono gli anziani maggiormente soggetti alle patologie renali rispetto ai giovani, con una prevalenza di 2-3 volte più alta per la glomerulopatia membranosa e di 4 volte per la glomerulonefrite: anche le infezioni e le neoplasie renali sono più frequenti nel paziente anziano¹⁰².

1.1.1.6 Alterazione sistema immunitario

Prove sostanziali confermano che la funzione immunitaria si altera con l'aumentare dell'età, come dimostrato dall'aumentata suscettibilità alle infezioni, dall'aumento dell'autoimmunità, dalla diminuzione dell'efficacia delle vaccinazioni e dalla ritardata guarigione e riparazione delle ferite negli individui più anziani rispetto ai soggetti più giovani. Esistono anche prove sostanziali provenienti da studi umani, animali e di laboratorio che i processi cellulari e molecolari relativi al

funzionamento immunitario e alle risposte infiammatorie si alterino con l'aumentare dell'età¹⁰³. Tali cambiamenti includono alterazioni funzionali nelle cellule principali immunitarie come i neutrofili e i macrofagi. Tra questi sono stati riscontrati cambiamenti nell'espressione dei recettori di superficie cellulare e nelle vie di trasduzione del segnale, in corso di apoptosi, nell'accuratezza chemiotattica e nella produzione di mediatori proinfiammatori¹⁰⁴. Queste alterazioni non indicano necessariamente la deficienza immunitaria, ma piuttosto possono essere considerati come una risposta immunitaria disregolata che porta a livello generale ad un aumento dello stato infiammatorio sistemico negli individui più anziani e che provoca di conseguenza una maggiore suscettibilità alle infezioni¹⁰⁵.

1.1.1.7 Disturbi cognitivi

Le abilità cognitive svolgono un ruolo cruciale per l'esecuzione delle varie funzioni quotidiane delle persone anziane. Purtroppo alcune di queste abilità cognitive, come la memoria, la capacità di risolvere dei problemi o la velocità di elaborazione mentale, diminuiscono durante il processo di invecchiamento. Numerosi sono i fattori di rischio che sembrano avere un impatto sul declino cognitivo¹⁰⁶: questi possono essere suddivisi in fattori di rischio modificabili e non modificabili. I fattori di rischio non modificabili includono l'età, l'etnia, il sesso e la genetica¹⁰⁷: in particolare è stato proprio dimostrato che il 60% delle capacità cognitive generali è di origine genetica¹⁰⁸. Mentre i fattori di rischio modificabili sono principalmente il diabete, eventuali traumi al capo, lo stile di vita e il livello di istruzione¹⁰⁹. Sicuramente l'intervento sullo stile di vita, senza l'uso di terapia farmacologica, può ridurre la comparsa di disfunzioni cognitive: l'attività fisica, una dieta sana e l'allenamento cognitivo sono interventi essenziali per il mantenimento funzione celebrale. Queste attività hanno un effetto positivo sul mantenimento della funzione sinaptica che può provocare l'insorgenza di malattie cognitive dell'invecchiamento come la demenza. Inoltre, le varie attività fisiche possono contribuire all'aumento della vascolarizzazione, del metabolismo energetico e della resistenza allo stress ossidativo, che ha un effetto positivo sulle funzioni cognitive¹¹⁰.

1.1.1.8 Patologie orali

Una buona salute orale è la chiave per una sana vecchiaia ed è associata ad una corretta salute generale. La prevalenza delle patologie orali varia nelle differenti parti del mondo; nonostante ciò sicuramente le patologie orali più comuni sono rappresentate dalla carie dentale¹¹¹ e dalla parodontite¹¹²: infatti, secondo i risultati del WHO, circa la totalità dei soggetti ha avuto episodi di lesione cariosa, mentre la parodontite si riscontra nel 15-20 % dei casi; la prevenzione e la cura di queste patologie è sicuramente essenziale per favorire il mantenimento in arcata degli elementi dentali¹¹³. Le altre patologie orali che più frequentemente si riscontrano nei soggetti anziani sono rappresentate dalla perdita degli elementi dentari e dal relativo edentulismo, iposcialia e xerostomia, cancro orale, lesioni mucose e dolore orofacciale.

1.1.1.8.1 Carie dentale

La carie è una patologia cronica multifattoriale determinata principalmente dalla composizione batterica del cavo orale, dall'alimentazione del soggetto e dalla suscettibilità dell'ospite come ad esempio la composizione della saliva e dei tessuti duri dentali e l'anatomia dentale. Si tratta di un processo distruttivo complesso e dinamico che determina progressivamente la demineralizzazione dello smalto e della dentina con dissoluzione della matrice organica. I batteri giocano un ruolo fondamentale nella formazione della carie poiché trasformano i residui alimentari in prodotti acidi in seguito alla fermentazione enzimatica ed in particolare lo *Streptococco mutans* è il principale microrganismo cariogeno assieme ad altri streptococchi, lactobacilli ed actinomiceti. All'interno del cavo orale i batteri si aggregano e danno origine alla placca batterica, un biofilm costituito da una matrice extracellulare, glicoproteine salivari e microrganismi. Questo complesso aderisce alle strutture dentali sia nelle varie superfici, sia a livello del solco gengivale e sia nelle aree interprossimali ed in assenza di controllo tramite lo spazzolamento adeguato e l'igiene interdentale persiste e va incontro a calcificazione dopo le prime 12 ore. Con assunzione di carboidrati all'interno della cavità orale avviene la formazione di un ambiente acido che viene rinforzato dai prodotti del metabolismo batterico. Questo abbassamento di pH determina una prima demineralizzazione dei tessuti duri dentali con rilascio di Ca e P; questi minerali restano all'interno dell'ambiente orale e sotto l'effetto tampone della saliva il pH ritorna a valori normali e si assiste a un fenomeno di remineralizzazione di questi ioni. La lesione cariosa si instaura quando la demineralizzazione è maggiore rispetto alla remineralizzazione a causa di un ambiente orale acido persistente dovuto alla continua e ripetuta assunzione di carboidrati/zuccheri durante il

giorno. Il picco di incidenza delle lesioni cariosa si ha dopo i 30 anni e nei soggetti anziani spesso queste lesioni riguardano la componente radicolare esposta poiché è più suscettibile alla demineralizzazione rispetto alla superficie coronale¹¹⁵ e sono frequentemente correlate ad una ridotta funzione masticatoria che induce un cambio alimentare. I cibi più morbidi, ed allo stesso tempo a base di carboidrati e ricchi di zuccheri, sono più facilmente masticabili e favoriscono senza dubbio lo sviluppo della patologia cariosa¹¹⁶.

1.1.1.8.2 Malattia parodontale

La parodontite è una patologia cronica multifattoriale indotta dal biofilm batterico la quale genera una risposta flogistica con esiti anatomopatologici a carico del parodonto superficiale e profondo. La placca batterica però è un elemento necessario, ma non sufficiente poiché è fondamentale anche la risposta immunitaria dell'ospite. Il picco di incidenza di malattia parodontale si ha tra i 30 e i 50 anni e il fattore di rischio principale è la formazione del biofilm batterico che avvia l'infiammazione gengivale, la quale si traduce in perdita di attacco parodontale. Questo viene rilevato come perdita di attacco clinico (CAL) mediante valutazione circonferenziale della dentatura erotta con una sonda parodontale standardizzata con riferimento alla giunzione smalto-cemento (CEJ)¹¹⁷; tuttavia, l'inizio e la progressione della parodontite dipendono da alterazioni ecologiche disbiotiche nel microbioma in risposta a sostanze nutritive derivanti da prodotti infiammatori gengivali e di degradazione dei tessuti che arricchiscono alcune specie e da meccanismi antibatterici che tentano di contenere l'alterazione microbica nell'area del solco gengivale una volta iniziata l'infiammazione. La stadiazione e la valutazione della parodontite proposte dalla nuova classificazione¹¹⁷ forniscono una valutazione individuale del paziente. I soggetti sono valutati non solo in base alla gravità e all'estensione della malattia, ma anche in merito alla complessità della gestione del caso e al rischio di progressione e/o risposta meno prevedibile alla terapia parodontale standard. La stratificazione del rischio proposta si basa su fattori di rischio ben convalidati tra cui il fumo, il diabete di tipo II non trattato^{118,119}, l'evidenza clinica di progressione o diagnosi della malattia in tenera età e la gravità della perdita ossea rispetto all'età del paziente¹²⁰. È stato riconosciuto esplicitamente il potenziale per alcuni casi di parodontite di influenzare la malattia sistemica ed il ruolo della parodontite come secondo fattore più frequente, dopo l'obesità, come contributore modificabile al carico infiammatorio sistemico¹¹⁷. La prevenzione della malattia parodontale ha come scopo la riduzione dello sviluppo di

infiammazione gengivale clinicamente rilevabile (gengivite) che può evolvere in via definitiva verso l'attacco e la perdita di osso alveolare e quindi in patologia parodontale. La strategia migliore sicuramente prevede un adeguato controllo individuale della placca batterica con le manovre di igiene quotidiana e sedute di igiene professionali alla poltrona¹²¹; in aggiunta anche la gestione dei più comuni fattori di rischio come il fumo ed il diabete¹²² giocano sicuramente un ruolo importante in sede preventiva.

1.1.1.8.3 Edentulismo

La perdita di elementi dentali rappresenta spesso il risultato delle lesioni cariose e della malattia parodontale non curata o trattata in maniera inadeguata ed è responsabile di disfunzione masticatoria e ridotta qualità di vita nel soggetto anziano¹¹⁴. Ad oggi il progresso nell'odontoiatria preventiva ha portato ad un aumento del numero di denti mantenuti nei soggetti anziani¹²³ sebbene la prevalenza della patologia cariosa e parodontale è aumentata. Il consumo di zucchero e alcol il fumo, le patologie generali come il diabete mellito e le malattie mentali come la depressione sono altri fattori di rischio segnalati per un cattivo stato di salute orale, inclusa la perdita degli elementi dentali. Nello specifico per edentulismo si intende la perdita di tutti gli elementi dentali ed è senza dubbio un fattore di rischio per la malnutrizione¹²⁴. Sebbene negli ultimi tre decenni la prevalenza dell'edentulismo sia diminuita nei paesi industrializzati, una grande percentuale di anziani è ancora edentula e la perdita severa di denti, rappresentata da un numero inferiore a 7 elementi dentari, ha una prevalenza globale del 2%¹²⁵, variabile in base all'area geografica¹²⁶. Nella maggior parte dei paesi la media di denti naturali rimanenti è inferiore a 20 soprattutto nei soggetti oltre 75 anni¹²⁷. I dati raccolti mostrano che il tasso di edentulia nelle persone oltre i 65 anni in Europa varia dal 7% al 45%¹²⁸. Questi risultati epidemiologici rivelano che poche persone anziane hanno una dentizione naturale di 20 denti funzionanti, con potenziali implicazioni negative per la loro funzione di masticazione. La presenza di una dentizione che si estende da premolare a premolare, anche definita "short dental arch", con un totale di 10 denti antagonisti masticanti, è considerata accettabile per una adeguata funzione masticatoria¹²⁹ anche se la presenza di un numero maggiore di elementi dentali favorisce una miglior salute generale e una migliore qualità della vita.

1.1.1.8.4 Iposcialia e xerostomia

Con il termine iposcialia si intende una riduzione del flusso salivare, mentre la xerostomia è più che altro un sintomo, ovvero una condizione soggettiva del paziente, che riferisce una sensazione di secchezza e bruciore delle mucose. La sintomatologia associata all'iposalivazione diventa conclamata nel momento in cui si assiste ad una cospicua riduzione della funzionalità salivare cospicua, con valori di flusso salivare a riposo $< 0,1$ ml/min e stimolato $< 0,5$ ml/min. La xerostomia è uno degli effetti collaterali più frequenti associato all'assunzione di medicinali: il 40% dei pazienti residenti in casa di riposo e il 70% dei soggetti ospedalizzati anziani assumono 5 o più farmaci diversi, ed approssimativamente il 10% dei soggetti anziani assume al giorno 10 o più medicinali¹³⁰. Oltre all'assunzione di farmaci, soprattutto in caso di antidepressivi, antistaminici e antipertensivi, l'iposalivazione e la xerostomia possono essere causate anche da patologie sistemiche come la sindrome di Sjögren e da radioterapia testa-collo, aumentando il rischio di un rapido deterioramento della salute orale¹³¹. A loro volta queste condizioni causano disfagia, alterata funzione masticatoria, riduzione del gusto, candidosi, accumulo di placca e di conseguenza carie dentali e malattia parodontale. In particolare la funzione masticatoria è negativamente influenzata da una ridotta produzione salivare: infatti la secrezione salivare è strettamente correlata all'attivazione del bolo, allo scorrimento del cibo attraverso l'esofago e all'iniziazione delle procedure di digestione. La secrezione di saliva aumenta quando si mangia e la sua assenza può disturbare la preparazione del bolo e la deglutizione, compromettendo la capacità di mangiare alimenti che soddisfano i bisogni nutrizionali, sia in quantità che in qualità¹³². Un'altra importante funzione della saliva è quella di favorire la sensibilità al gusto¹³³, che è spesso compromessa in età avanzata, portando a sottanutrizione e perdita di peso.

1.1.1.8.5 Carcinoma orale

Il carcinoma testa-collo è un termine usato per descrivere una varietà di neoplasie che si verificano in diverse strutture anatomiche tra cui la cavità orale, l'orofaringe, l'ipofaringe e la laringe: più del 90% di questi tumori maligni sono carcinomi a cellule squamose (SCC)¹³⁴. L'Head and Neck Squamo Cellular Cancer e cioè il carcinoma squamocellulare testa-collo (HNSCC), è un grave problema di salute globale poiché si stimano oltre 550.000 nuovi casi e 300.000 morti all'anno¹³⁵. In particolare il carcinoma orale rappresenta il 6% di tutti i carcinomi maligni, il 30% dei carcinomi testa-collo e in più del 50% dei casi si localizza sulla lingua. Il carcinoma orale è considerato tipicamente

dell'anziano e la prevalenza è maggiore in soggetti di sesso maschile tra la sesta e la settima decade. È caratterizzato da una crescita invasiva con frequenti metastasi loco-regionali alla diagnosi. Si tratta senza dubbio di una patologia multifattoriale, caratterizzata da una eziologia variegata sia di natura estrinseca che di natura intrinseca. Tra i fattori di rischio più comuni abbiamo sicuramente il tabagismo, il consumo di alcol o la combinazione di entrambe queste cause; anche l'assunzione di cibi e bevande troppo calde sono potenzialmente coinvolti nella promozione del carcinoma orale¹³⁶. Tra gli altri fattori eziologici estrinseci ritroviamo la scarsa igiene orale, le infezioni virali, frequentemente da papilloma virus (HPV sottotipi 16 e 18), le abitudini viziate di stampo culturale, come la masticazione di tabacco, ed aggiuntivi fattori intrinseci come l'accumulo di alterazioni genetiche, deficit nutrizionali e lo stato immunologico; anche una dieta povera di cereali, frutta e verdura non favorisce la protezione conferita dalle sostanze antiossidanti in essa contenute. Perfino la presenza di una dentizione scarsa con rischio di traumatismo cronico o la presenza di lesioni precancerose sono importanti fattori eziologici per lo sviluppo del carcinoma orale; infatti qualsiasi lesione orale sospetta, come una lesione esofitica, un'ulcera, una placca bianca o rossa, o qualsiasi lesione che persiste 2 settimane dopo la rimozione delle possibili cause, dovrebbe essere ulteriormente analizzata. Lo stadiazione TNM è un parametro ampiamente accettato per indicare l'aggressività del carcinoma ed è uno strumento utile per la prognosi e la pianificazione terapeutica. Questa classificazione si basa su tre parametri quali l'estensione, l'interessamento linfonodale e le metastasi a distanza presenti al momento della diagnosi del carcinoma.

1.1.2 IL SOGGETTO ANZIANO ISTITUZIONALIZZATO

L'invecchiamento è comunemente caratterizzato da un deterioramento progressivo e generale della funzione, con conseguente vulnerabilità alle sfide ambientali e a un crescente rischio di malattia e disabilità¹³⁷. Le persone anziane che vivono in case di cura hanno sempre più esigenze sanitarie e assistenziali complesse, tra cui demenza, fragilità progressiva e necessità di cure di fine vita. Sebbene si potrebbe ipotizzare che questa prevalenza sarebbe probabilmente superiore a quella degli adulti più anziani residenti in comunità, dato che gli anziani che vivono in case di cura in genere tendono ad essere cronologicamente più anziani, e spesso presentano un maggior numero di comorbidità e una ridotta capacità funzionale. Inoltre, la prevalenza stimata della fragilità nelle case di cura (dove è richiesta assistenza infermieristica qualificata, oltre all'assistenza

sanitaria) è di circa il 52,3%. La cura dei residenti nelle case di cura per anziani è una priorità chiave per il sistema sanitario e assistenziale in molti altri paesi. L'istituzionalizzazione, tuttavia, si traduce spesso in un ulteriore declino della qualità della vita del paziente. Per combattere le sfide incontrate a causa dell'invecchiamento, l'OMS ha avviato la politica "Invecchiamento attivo" per ridurre l'inattività e migliorare la qualità della vita correlata alla salute. "L'invecchiamento attivo" è il processo di ottimizzazione delle opportunità di salute, partecipazione e sicurezza negli anziani, per migliorare la qualità della vita con l'età delle persone"¹³⁸. Nell'anziano residente in comunità un programma di esercizi multicomponente ha portato a significativi miglioramenti della mobilità e dell'equilibrio¹³⁹. L'incapacità di svolgere attività della vita quotidiana può essere un grave problema per le persone che vivono in strutture di assistenza agli anziani, a causa di una perdita di funzionamento o indipendenza^{140,141}. Uno studio internazionale ha dimostrato che coloro che sono fisicamente attivi hanno una migliore qualità della vita e della salute mentale rispetto a quelli con stili di vita sedentari¹⁴². Una mancanza di indipendenza e inattività predispone tali persone alle malattie croniche, in particolare a coloro che vivono in strutture di assistenza agli anziani. Sebbene sia evidente l'importanza dell'invecchiamento attivo e di una migliore qualità della vita per gli anziani, vi è una mancanza di assistenza familiare, che aumenta l'istituzionalizzazione degli anziani e, di conseguenza, aumenta il numero di anziani residenti in comunità che sono diventati residenti nelle case di cura. L'età avanzata, la mancanza di una casa o un partner, un basso livello di istruzione, uno stile di vita sedentario, uno stato di salute mediocre, un elevato numero di prescrizioni di farmaci e menomazioni funzionali e cognitive, sono i principali fattori predittivi del processo di istituzionalizzazione^{143,144}. Inoltre, la mancanza di sostegno e assistenza agli anziani durante le attività quotidiane è suggerita come fattore aggravante per stimolare l'istituzionalizzazione degli anziani ¹⁴³. La qualità della vita peggiore è stata osservata negli anziani residenti negli istituti di cura a lungo termine, rispetto agli individui residenti in comunità. Inoltre, la letteratura ha dimostrato che gli anziani residenti nelle case di cura o gli anziani istituzionalizzati hanno un livello di istruzione inferiore, peggiore stato di salute^{145,146}, livello di dipendenza superiore, rischio più elevato di cadute¹⁴⁷, minore attività fisica^{147,148}, minore capacità decisionale¹⁴⁹, minori attività di svago¹⁴⁶ e età superiore^{145,146}. Al contrario, uno studio ha trovato una migliore qualità degli uomini anziani istituzionalizzati rispetto agli anziani non istituzionalizzati in settori fisici e psicologici¹⁵⁰, che è stato attribuito al team professionale multidisciplinare che offre supporto e stimolo agli anziani istituzionalizzati. Considerato ciò, è importante risolvere tali controversie al fine di sapere se l'istituzionalizzazione influenzi la qualità della vita e in quali

settori. Pertanto, questa conoscenza può supportare le case degli anziani nello svolgimento di azioni e una migliore assistenza agli anziani in vista della promozione di una buona qualità di vita per questi individui.

1.1.2.1 Fragilità

Il Fenotipo "fisico" di fragilità proposto da Fried¹⁵¹, è costituito da cinque caratteristiche per l'identificazione della sindrome di fragilità: debolezza (valutata in base alla forza di presa), lentezza (valutata in base alla velocità dell'andatura), ridotta attitudine all'attività fisica, ridotta energia (auto-riferito), e involontaria perdita di peso corporeo. La presenza di una o due caratteristiche indica una condizione fragile, mentre tre o più indicano una sindrome di fragilità¹⁵². Poiché la fragilità, definita da questi criteri, è stata correlata con risultati negativi sulla salute¹⁵², altri modelli più semplificati di fenotipo fragile sono stati successivamente sviluppati utilizzando i dati dello studio delle fratture osteoporotiche e dello studio delle tre città. Le loro potenzialità predittive di disabilità e mortalità erano o simili o migliorate rispetto al modello originale di fragilità di Fried^{153,154}. D'altra parte, esiste un "multi-dominio" di fenotipo fragile, proposto da Rockwood et al.¹⁵⁵ che hanno sviluppato il Frailty Index (FI), basato sull'anamnesi e sull'esame obiettivo. Il FI considera deficit identificati in vari settori come cognizione, umore, motivazione, comunicazione, mobilità, equilibrio, attività della vita quotidiana, alimentazione, risorse sociali e molte altre comorbidità. Il FI è indicato come un rapporto tra i deficit prevalenti e il numero totale di potenziali deficit, e maggiore è il tasso di deficit di un soggetto, maggiore è la probabilità che questo soggetto sia fragile. Questo indice è considerato altamente predittivo per l'alto rischio di mortalità e istituzionalizzazione¹⁵⁵. Una riduzione della massa muscolare e della forza con un corrispondente aumento della massa grassa negli anziani potrebbe aumentare sinergicamente il rischio di malattie cardiovascolari. Infatti, durante l'invecchiamento, la massa grassa aumenta e la sua distribuzione cambia con una diminuzione del grasso sottocutaneo e un aumento del grasso viscerale, portando a una nuova entità nosografica chiamata obesità sarcopenica¹⁵⁶. La distribuzione alterata del grasso osservata nelle persone anziane e/o nei soggetti obesi è infatti caratterizzata da infiltrazione di grasso intermuscolare e intramuscolare, entrambi associati a un declino della

funzione muscolare e della mobilità e considerati predittori significativi di fragilità e diverse comorbidità come insulino-resistenza, diabete, malattie cardiovascolari, ictus, lesione del midollo spinale e malattia polmonare ostruttiva cronica. Il/i meccanismo/i con cui il grasso intermuscolare e intramuscolare influenza negativamente la funzione muscolare è in realtà sconosciuto. Tuttavia, il rilascio di citochine pro-infiammatorie dal grasso ectopico potrebbe fornire questa associazione negativa¹⁵⁷, nonché la maggiore espressione di Perilipin2 (Plin2), una proteina associata alla deposizione di goccioline lipidiche, all'età e alla bassa forza e spessore dei muscoli, sia nei modelli umani che animali¹⁵⁸ (**Figura 3**). Inoltre, a seguito dell'infiltrazione del grasso nel muscolo, le unità motorie spesso subiscono denervazione e le fibre muscolari di tipo II veloci passano a fibre di tipo I lente, portando a una riduzione della massa e della forza muscolare^{159,160}. Uno studio recente e interessante mostra che i pazienti più anziani sottoposti a allenamento di resistenza ad alta intensità dopo frattura dell'anca

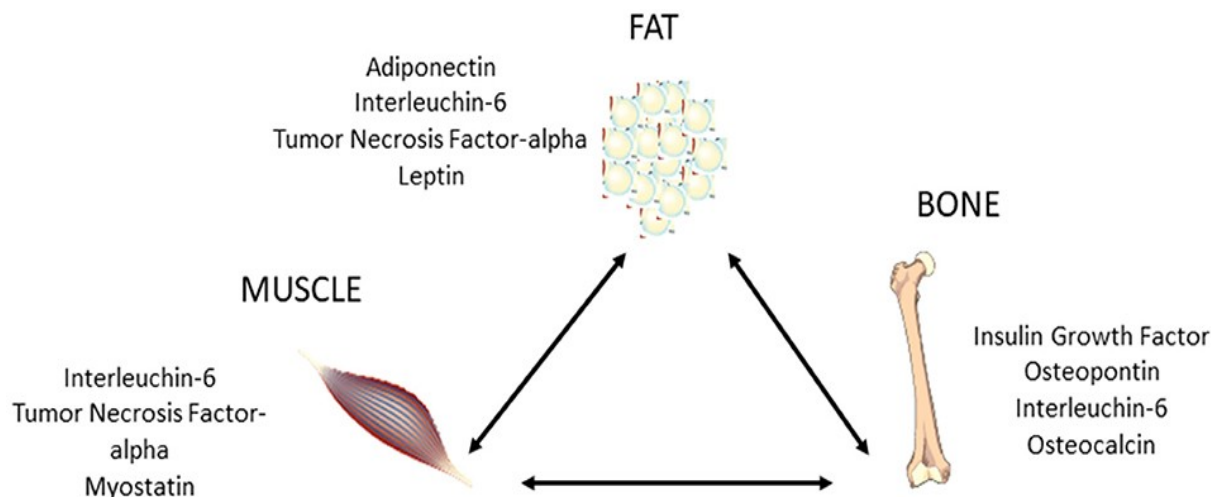


Figure 3: Basi fisiopatologiche della fragilità. L'invecchiamento, la ridotta attività fisica, l'assunzione di nutrienti, lo squilibrio ormonale e l'infiammazione cronica peggiorano le condizioni patologiche come sarcopenia, obesità e osteoporosi, che a loro volta portano alla sindrome della fragilità.

avevano migliorato la massa e la forza dei muscoli quadricipiti, mentre il grasso intramuscolare rimane invariato¹⁶¹. Inoltre, la diminuzione della massa muscolare e della forza influisce negativamente sulla massa ossea, che diminuisce anche durante l'invecchiamento, causando osteopenia e osteoporosi. Le donne anziane in post-menopausa hanno un aumentato rischio sia di osteoporosi che di sarcopenia e presentano una perdita delle prestazioni muscolari più rapidamente rispetto agli uomini, suggerendo un ruolo protettivo degli estrogeni nel mantenimento dell'omeostasi muscolare oltre al loro ruolo noto nel mantenimento della salute scheletrica¹⁶². Negli uomini, non vi è alcun declino degli androgeni paragonabile alla menopausa,

tuttavia livelli più bassi di testosterone sono correlati con una minore sintesi proteica, perdita di massa muscolare e sarcopenia¹⁶³. Altri fattori importanti che possono influire sul benessere muscolare sono la riduzione dell'apporto proteico e l'infiammazione cronica di basso grado, che spesso caratterizzano l'invecchiamento. Negli anziani, l'assunzione di proteine e la sintesi proteica sono ridotte e la produzione di fattori pro-infiammatori è aumentata¹⁶², e questa infiammazione di basso grado contribuisce ulteriormente all'anoressia dell'invecchiamento e si correla con ridotta mobilità e compromessa funzione cognitiva, che rappresenta un fattore di rischio indipendente per disabilità¹⁵⁶. Infine, un nuovo campo interdisciplinare chiamato "geroscienza" mira a comprendere la relazione tra invecchiamento e malattie croniche legate all'età e sindromi geriatriche. Si basa su prove epidemiologiche e dati sperimentali secondo cui l'invecchiamento sia il principale fattore di rischio per tali patologie e presuppone che l'invecchiamento, le malattie legate all'età e le sindromi geriatriche condividano un insieme comune di meccanismi biologici di base. La geroscienza presume che un individuo seguirà un processo di invecchiamento accelerato o decelerato attraverso il suo background genetico, interagendo per tutta la vita con fattori ambientali e di stile di vita. È chiaramente urgente identificare marcatori in grado di distinguere tra età biologica e cronologica per identificare i soggetti a maggior rischio di sviluppare un invecchiamento non sano. Di recente, alcuni autori hanno proposto l'uso della metilazione del DNA¹⁶⁴.

1.2 IL SISTEMA GUSTATIVO

La funzione del sistema gustativo è quella di rilevare, identificare e stabilire l'appetibilità di sostanze chimiche specifiche presenti negli alimenti e nelle bevande, qui definite "degustanti". Zuccheri, sali, acidi, alcaloidi e amminoacidi possono dissolversi nella saliva, legarsi a recettori specifici e attivare le cellule del recettore del gusto situate nelle papille gustative. Sebbene possano essere recepiti o "gustati" un numero molto vasto di entità chimiche, al momento viene generalmente accettato che vengano raggruppate qualitativamente in un numero inferiore di sensazioni gustative fondamentali distinguibili: il dolce, l'amaro, l'acido, il salato e l'umami e il grasso. Recentemente sono stati individuati recettori per un settimo gusto, l'acqua. È stato dimostrato che le cellule del recettore del gusto (TRC) sensibili all'acido mediano anche le risposte dell'acqua¹⁶⁵. Ogni qualità del gusto è stata associata a nutrienti e funzioni specifiche importanti per la salute e il benessere. Il sapore dolce permette l'identificazione dei nutrienti ricchi di energia,

i carboidrati; la sensazione del gusto amaro e acido allertano contro l'ingestione di potenziali sostanze chimiche irritanti o velenose, l'acido inoltre serve a controllare l'equilibrio acido-base e la presenza di vitamine; il salato è evocato dal NaCl che mantiene l'equilibrio elettrolitico¹⁶⁶. Il gusto umami è associato al glutammato monosodico (MSG)¹⁶⁷, esso permette di assicurare le riserve proteiche dell'organismo riconoscendo il contenuto dell'alimento in amminoacidi, appunto componenti basilari delle proteine¹⁶⁸.

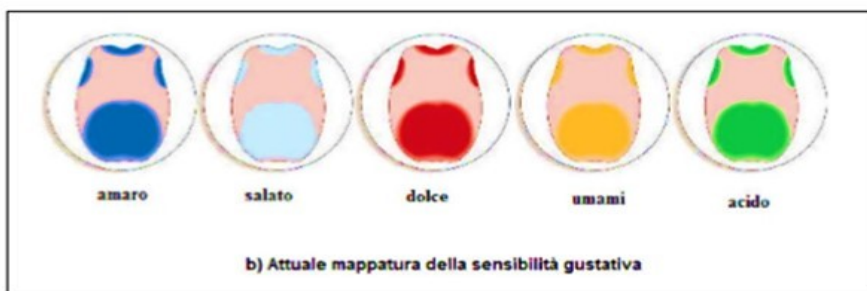
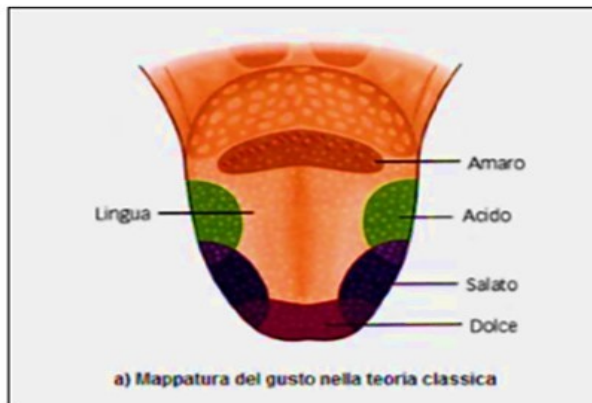


Figura 4: Codificazione del gusto. a) Vecchia mappatura della sensibilità gustativa. Secondo questa teoria ogni zona della lingua ha una specifica sensibilità per un gusto (Germann e Stanfield, 2008). b) Attuale, la più recente, mappatura della sensibilità gustativa: l'intera lingua è in grado di riconoscere tutti i sapori, tuttavia differenti regioni sono più sensibili a certi sapori rispetto ad altri (Chandrashekar et al., 2006).

Infine, nell'ultimo decennio è stato riconosciuto come ulteriore gusto fondamentale il grasso. Si è visto che gli acidi grassi liberi, prodotti nel cavo orale dalla rapida idrolisi dei trigliceridi ingeriti ad opera della lipasi salivare, secreta dalle ghiandole di Von Ebner, e abbondanti nell'alimentazione di diverse specie animali e dell'uomo stesso, costituiscono forti stimoli gustativi, riconosciuti da recettori specifici posti sulla membrana delle cellule gustative. Può essere quindi di diritto aggiunto ai gusti di base¹⁶⁹. Il sapore grasso garantisce le riserve lipidiche¹⁷⁰.

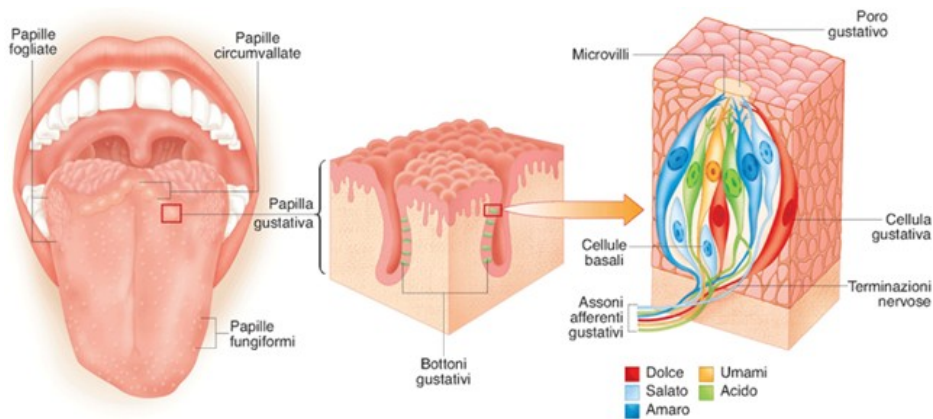


Figura 5: Papille e bottoni gustativi.

Il gusto del cibo viene rilevato dalle cellule del gusto che trasmettono informazioni ai nervi gustativi e successivamente al sistema nervoso centrale. Alcuni studi hanno identificato i recettori del gusto e le molecole legate al gusto nelle cellule delle papille gustative. Tas1R2/Tas1R3, Tas1R1/Tas1R3 e Tas2R giocano come recettori per i gusti dolce, umami e amaro, rispettivamente. Il potenziale canale del recettore di tipo M5 e la fosfolipasi Cb2 (PLCb2) sono noti come effettori di segnalazione a valle di questi recettori del gusto. La malattia del rene policistico (PKD) 2L1/PKD1L3 e il canale epiteliale del sodio (ENaC) sono candidati rispettivamente per i recettori del gusto acido e salato¹⁷¹. Ognuno di questi cinque gusti viene rilevato da cellule del recettore del gusto (TRCs) specializzate sulla lingua e sull'epitelio del palato, con diversi TRCs dedicati a ciascuna delle modalità di gusto. Il gusto grasso è stato aggiunto agli altri solo nell'ultimo decennio: un gruppo di ricercatori della Washington University School of Medicine ha evidenziato sulla lingua la presenza di papille specializzate nell'identificazione dei grassi nel cibo. Il comportamento umano tendente al desiderio o all'evitamento nei confronti dell'assunzione di grassi sembrerebbe dipendente dall'attività del gene CD36, che regola proprio la sensibilità ai cibi contenenti grasso da parte delle cellule recettoriali specifiche. Se il gene è attivo avviene la sintesi di grandi quantità di proteine che localizzano i grassi, con una più facile regolamentazione della assunzione di cibi ipercalorici che li contengono. I soggetti con variante ipoattiva del gene producono meno proteine recettive ai grassi e non giungono a un senso di sazietà verso di essi. Questa situazione riguarderebbe il 20% dei soggetti obesi, che presenterebbero così difficoltà a soddisfare il loro desiderio di introduzione di grassi. Un aumentato desiderio di grasso mediato dall'ipoattività del gene CD36 d'altra parte risulterebbe anche in parte indotto proprio dalla introduzione di cibi ipercalorici, ad alto contenuto lipidico, che darebbe il via così a un circuito vizioso con tendenza al sovrappeso fino all'obesità con le sue molteplici complicità. La glicoproteina CD36 è una proteina di membrana con funzione

recettoriale che lega acidi grassi liberi saturi e insaturi con una range di affinità nanomolare, grazie alla sua struttura a forcina dotata di un largo dominio extracellulare e una tasca idrofobica situata fra le due corte code citoplasmatiche. La coda C terminale può interagire con la proteina tiroxina chinasi Src (PTK) formando un complesso funzionale che permette di trasferire il segnale dentro la cellula recettoriale, provocando un aumento di Ca^{2+} intracellulare e liberazione di neurotrasmettitori. È espressa in molti tipi di cellule, tra cui macrofagi, piastrine, enterociti, epatociti, adipociti, dove svolge molteplici funzioni, come quella di “scavenger receptor”, controllo dell’omeostasi, percezione dei lipidi, ma a livello del cavo orale la sua presenza è limitata all’epitelio gustativo della lingua, prevalentemente nelle papille circumvallate. Nei roditori, le informazioni sul gusto viaggiano dalle cellule del recettore del gusto nella cavità orale alla corteccia gustativa primaria (corteccia insulare) attraverso quattro stazioni neuronali: TRCs per il gusto dei gangli, quindi per il nucleo del tratto solitario, il nucleo parabrachiale, il talamo e la corteccia insulare. Le informazioni elaborate nelle papille gustative sono trasmesse alle fibre afferenti da tre nervi cranici, il facciale (CN VII), il glossofaringeo (CN IX) e il vago (CN X). I corpi cellulari di queste fibre afferenti si trovano nei gangli dei nervi cranici, i cui rami centrali entrano nel sistema nervoso centrale nel tronco cerebrale. I segnali relativi all'identità chimica degli stimoli del gusto vengono elaborati dai nuclei del tronco encefalico prima di ascendere al talamo gustativo e alla fine raggiungere la corteccia gustativa. Questo percorso è stato ampiamente studiato per il suo ruolo nell'analisi delle informazioni chimiche presenti in bocca. Per quanto riguarda questa funzione, sono state formulate due teorie principali, ciascuna delle quali postula una diversa strategia per la codifica dei segnali chemosensoriali¹⁷². La prima teoria, la teoria delle linee etichettate, propone che le informazioni sulle diverse qualità del gusto siano codificate da distinti gruppi di neuroni che devono essere strettamente sintonizzati per codificare esclusivamente una singola qualità gustativa¹⁷³. In questa vista, ogni struttura, regione o nucleo lungo il percorso gustativo centrale contiene neuroni distinti per segnalare sensazioni dolci, salate, acide, amare e umami. Secondo la visione più estrema della teoria delle linee etichettate, la stessa strategia di codifica si applica dalla lingua alla corteccia. Una seconda teoria, storicamente radicata nella teoria dei pattern neuronali, postula che le qualità del gusto siano codificate dall'attività combinata e dinamica di grandi complessi di neuroni. Ogni qualità del gusto può coinvolgere lo stesso gruppo di neuroni, ma evoca diversi modelli di attività. Pertanto, i singoli neuroni gustativi non devono essere strettamente sintonizzati, ma possono codificare informazioni su molteplici qualità gustative. Per diversi decenni, la contrapposizione tra queste due teorie ha monopolizzato

il dibattito sulla funzione del sistema gustativo. Mentre l'esatto schema di codifica è stato una questione controversa, nessuna delle due teorie ha sfidato la visione del sistema gustativo come esclusivamente dedicata alla rappresentazione delle qualità gustative. Tuttavia, dati recenti hanno aperto le porte a una prospettiva più integrativa sul sistema gustativo¹⁷⁴. Secondo questa visione, i neuroni nel sistema gustativo non sono solo preoccupati di codificare i degustatori, ma elaborano anche informazioni non gustative relative all'esperienza del cibo¹⁷⁵. Ad esempio, stimoli di modalità sensoriali distinti dal gusto, come consistenza, temperatura e odore, possono reclutare efficacemente i neuroni nel sistema gustativo. Oltre ad altre modalità sensoriali, i neuroni nel sistema gustativo sono anche sensibili ai segnali viscerali relativi agli effetti post-ingestivi del cibo¹⁷⁶, nonché ai segnali omeostatici che trasmettono lo stato metabolico del soggetto¹⁷⁷. Infine, i neuroni in tutto il sistema gustativo possono codificare stati psicologici, affettivi e cognitivi associati all'esperienza presente e passata del mangiare¹⁷⁴. Questa funzione del sistema gustativo si basa sulla sua stretta relazione con le aree dedicate all'elaborazione di segnali interocettivi e funzioni relative alla ricompensa¹⁷⁸. Sebbene siano state proposte numerose teorie sulla codifica chemosensoriale, è stata prestata meno attenzione al modo in cui le aree gustative rappresentano e integrano le informazioni provenienti da fonti non gustative. Le evidenze delle registrazioni elettrofisiologiche suggeriscono che i singoli neuroni possono codificare più variabili gustative e non gustative¹⁷⁹, un'impresa nota come "multiplexing". Si ritiene che il multiplexing delle informazioni si verifichi attraverso variazioni variabili nel tempo dei tassi di sparo. Questa capacità di rappresentare segnali multipli è modulata e potenziata dall'apprendimento. Secondo questa prospettiva relativamente recente, il sistema gustativo non è semplicemente un analizzatore di informazioni chimiche, ma è un sistema adattivo che integra tutte le informazioni necessarie per formare e contestualizzare correttamente l'esperienza del cibo.

1.2.1 CODIFICA DI QUALITÀ NEI PRIMI NEURONI DELLA VIA DEL GUSTO

In che modo i neuroni afferenti sensoriali primari trasmettono informazioni sul gusto al sistema nervoso centrale (**Figura 6**) e in che modo l'attività nelle afferenze primarie rappresenta la qualità del gusto.

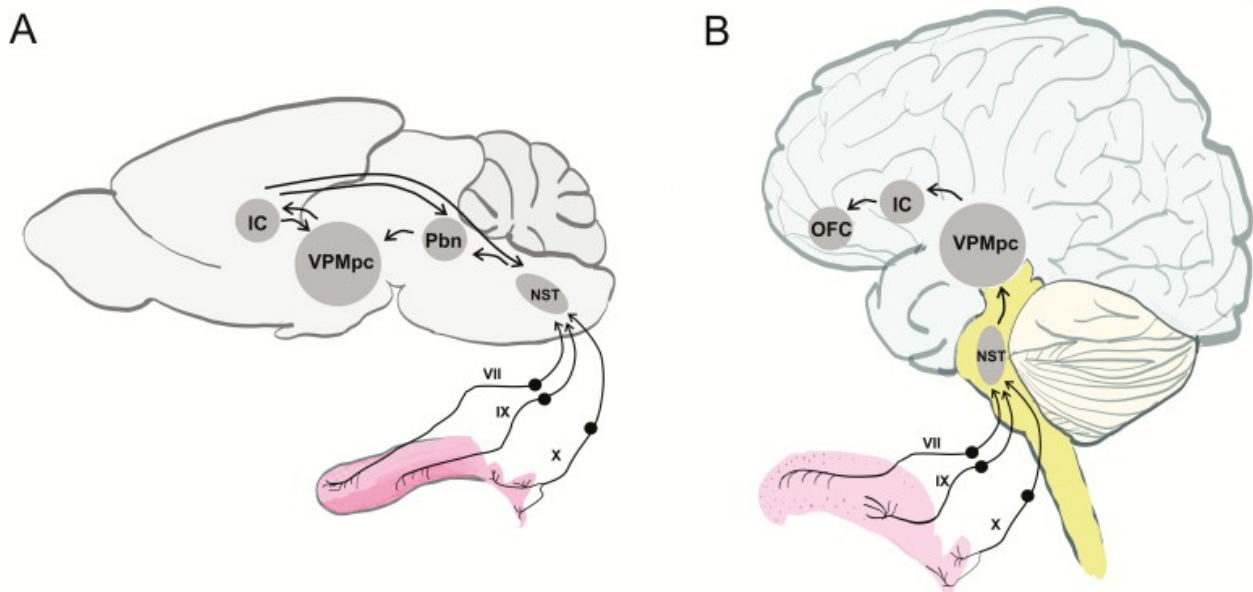


Figura 6: Schemi dei percorsi gustativi del roditore (A) e (B) umano con focus sui relè periferici e talamo-corticali. In entrambe le specie, le informazioni vengono trasmesse attraverso i nervi cranici VII, IX e X dalla lingua al tronco cerebrale. NST, nucleo del tratto solitario; Pbn, nucleo parabrachiale; VPMpc, porzione parvicellulare del nucleo ventroposteromediale del talamo; IC, corteccia insulare; OFC, corteccia orbitofrontale.

Registrazioni elettrofisiologiche e studi di imaging con Ca^{2+} di neuroni afferenti sensoriali primari (singole fibre o neuroni gangliari del soma) sono stati condotti da diversi gruppi. Qualche forma di codifica combinatoria nel gusto fu originariamente suggerita da Pfaffmann (1941) sulla base delle prime registrazioni elettrofisiologiche da fibre afferenti che innervavano le papille gustative nel gatto. Sono state trovate singole unità che hanno risposto alla stimolazione linguale con più di un composto del gusto (ad esempio, chinino o HCl o entrambi). Il fatto che molte fibre non si limitassero all'eccitazione di una singola qualità gustativa, che era incompatibile con uno schema di codifica di linea etichettato. Questo ha portato a concludere "[...] la qualità sensoriale non dipende semplicemente dall'attivazione" tutto o niente "di un solo particolare gruppo di fibre, ma dal modello di altre fibre attive". Altri ricercatori hanno elaborato ed esteso questo modello per comprendere la diffusa co-attivazione di un gran numero di fibre afferenti sensoriali, con diverse combinazioni delle stesse fibre che costituiscono il codice per diverse qualità gustative. Questo è stato definito "codifica a fibre incrociate" ed è stato ritenuto l'opposto polare della codifica con linea etichettata. Secondo la codifica a fibre incrociate, l'attività in una singola fibra da sola non trasmette informazioni. Solo l'attività combinata di molte fibre genera il codice. Una certa risoluzione di questi due concetti opposti - linea etichettata contro codifica combinatoria - fu ottenuta da Frank e Pfaffmann (1969). Hanno registrato da singole fibre afferenti sensoriali dalle lingue dei criceti e hanno osservato che sebbene molte fibre rispondessero effettivamente a

molteplici stimoli del gusto, lo stimolo più efficace di una fibra era predittivo dell'efficacia relativa degli altri stimoli. Queste osservazioni hanno suggerito che c'erano "tipi" di fibre organizzati in base allo stimolo che ha evocato la "migliore" risposta. Hanno chiamato queste fibre "migliori dolci" e "migliori salate". Sebbene questo sia stato interpretato come una forma di codifica di linea etichettata, il fatto è che l'attività in una singola fibra non è riuscita a distinguere in modo inequivocabile tra l'eccitazione (forte) dallo stimolo "migliore" rispetto all'eccitazione (debole) da altri stimoli meno efficaci. L'osservazione del "miglior stimolo" per le fibre afferenti al gusto individuale è stata ampiamente replicata in diversi laboratori e in specie di mammiferi che vanno dai topi alle scimmie¹⁸⁰. Un ulteriore affinamento delle distinzioni tra afferenti al gusto è stato il riconoscimento che alcuni neuroni rispondono principalmente o esclusivamente a un tipo di stimolo, solitamente zuccheri, i cosiddetti neuroni "specialistici"; altri neuroni hanno risposto a una varietà di elettroliti che potrebbero produrre sapori aspri, amari o salati¹⁸¹. Neuroni specialisti e generalisti sono stati rilevati elettrofisiologicamente come registrazioni a singola fibra sui nervi afferenti e da registrazioni extracellulari nei gangli genicolati. Un metodo applicato più di recente è l'imaging funzionale dell'attività dei neuroni afferenti sensoriali utilizzando indicatori Ca^{2+} codificati geneticamente come GCaMP, Garretto et al. (2015) e Wu et al. (2015) hanno effettuato l'imaging funzionale sui neuroni gangliari genicolati nel topo e ha catalogato le risposte a una batteria di diversi stimoli del gusto presentati a diverse concentrazioni. Tali studi hanno verificato che circa la metà dei neuroni gangliari erano "specialisti" che rispondevano meglio (e alcuni esclusivamente) a un singolo composto gustativo, come il saccarosio. Neuroni specializzati potrebbero essere rilevati per ciascuna delle cinque qualità di gusto "base" (dolce, acido, salato, amaro, umami). Il ganglio genicolato aveva anche neuroni sensoriali "generalisti" che rispondevano in modo molto più ampio al gusto degli stimoli, rispecchiando le registrazioni elettrofisiologiche dagli assoni afferenti primari (sopra). La proporzione relativa di neuroni specialisti e generalisti variava fortemente a seconda delle concentrazioni di stimoli testati¹⁸². È importante sottolineare che i neuroni che hanno mostrato un profilo specialistico con uno stimolo a bassa concentrazione sono stati trasformati in generalisti quando gli stessi stimoli sono stati testati a concentrazioni più elevate. Alle concentrazioni che hanno prodotto le risposte massime, metà dei neuroni ha mostrato risposte a molteplici stimoli distinti. A meno che metà delle informazioni provenienti dalla periferia non vengano scartate, il che sembra improbabile, una soluzione alla questione della codifica del gusto è che un codice a fibre incrociate che coinvolge una combinazione di assoni afferenti primari che variano nella loro "messa a punto", da specialisti a generalisti, codifica gusto. Oltre a codificare

le qualità del gusto di base, c'è una domanda su come gli stimoli che producono una qualità simile possano essere discriminati l'uno dall'altro. Ad esempio, nei primati, le singole fibre afferenti che rispondevano a uno stimolo dolce in genere rispondevano anche a molti altri dolci e minimamente a gustosi o aspri¹⁸³. Questo tipo di sintonizzazione ristretta è molto meno diffusa per le qualità gustative diverse dal dolce: i singoli neuroni rispondono in modo abbastanza variabile a diversi sali. Tuttavia, questa caratteristica rimane esplorata in modo incompleto nella periferia poiché la maggior parte degli studi ha utilizzato solo limitati pannelli di stimoli del gusto. È stato esplorato solo in misura limitata il fatto che le fibre afferenti sensoriali e i loro neuroni gangliari genitore utilizzino modelli di potenziali d'azione per codificare l'identità dello stimolo. Diversi stimoli del gusto sembrano causare fibre afferenti primarie che generano potenziali d'azione con schemi piuttosto diversi, sebbene queste differenze non siano marcate¹⁸⁴. Pertanto, il modello di scarica del picco può aumentare e perfezionare la codifica combinatoria sopra descritta. La codifica del gusto nella periferia implica molto probabilmente l'attivazione di una combinazione di fibre afferenti con capacità di accordatura variabili (da specialisti a generalisti) e modelli di cottura leggermente diversi. Tutti questi fattori insieme svolgono un ruolo nella trasmissione delle informazioni necessarie per discriminare dolce, acido, salato, amaro e umami. Tra parentesi, un punto chiave che dovrebbe essere notato è che fino ad oggi, le registrazioni dai neuroni afferenti primari sono state ottenute solo in animali anestetizzati. È possibile che alcune delle distinzioni indicate di seguito nelle proprietà di risposta tra afferenti periferici e neuroni di livello superiore possano essere attribuibili all'anestesia.

1.2.2 I RILEVATORI: CODIFICA DELLA QUALITÀ DEL GUSTO NELLE CELLULE DELLE PAPILLE GUSTATIVE

Una rigida linea etichettata periferica codificante per le qualità del gusto è stata fortemente promossa da alcuni ricercatori¹⁸⁵. La prova più forte di una logica così cablata per la codifica della qualità del gusto deriva dall'osservazione che le cellule dell'organo del gusto esprimono principalmente o solo un tipo di recettore del gusto. Alcune cellule esprimono alcuni membri della famiglia di recettori Tas2R attivati da composti dal sapore amaro¹⁸⁶. Altri TRC possono esprimere recettori eterodimeri della famiglia Tas1R, che sono attivati da composti dal sapore dolce o umami¹⁸⁷. Tuttavia, altre cellule sono dedicate al rilevamento del gusto aspro. Tuttavia, una parte delle cellule del gusto esprime recettori del gusto per più di una qualità. Il modello relativamente

non sovrapposto dell'espressione del recettore ha portato alla proposta che, analogamente agli insetti, i mammiferi usano una logica cablata per codificare la qualità del gusto. Cioè, ad esempio, i TRC che esprimono Tas2R, quando stimolati, attivano un sottoinsieme dedicato di fibre afferenti che codificherebbero l'amara qualità del gusto. Altri TRC dedicati e fibre nervose trasmettono dolcezza e così via. I TRC dedicati alla qualità del gusto costituiscono l'inizio di una linea etichettata per "amaro" o "dolce" che viene mantenuta lungo l'asse del gusto fino alla corteccia gustativa. La domanda è quanto bene le risposte delle singole cellule di papille gustative rispecchino il modello di espressione apparentemente compartimentato e non sovrapposto dei vari recettori del gusto. La sensibilità alla qualità del gusto e la selettività di popolazioni specifiche di cellule della papilla gustativa sono state esaminate mediante metodi di imaging elettrofisiologico e Ca^{2+} utilizzando diversi preparati ex vivo distinti. Utilizzando la combinazione di tipi di cellule di papille gustative identificate transgenicamente e la stimolazione apicale con una varietà di stimoli del gusto, i profili di risposta di tipi di cellule di papille gustative sono stati studiati elettrofisiologicamente e tramite imaging Ca^{2+} . In modo molto coerente, le cellule di tipo II rispondono meglio agli stimoli del gusto dolce, amaro o umami. Le cellule del gusto "migliore" sono le più sintonizzate e rispondono quasi esclusivamente ai composti amari. Al contrario, alcuni TRC "migliori" sono sintonizzati in modo più ampio in modo tale che, oltre al saccarosio, alcuni rispondano anche agli stimoli del sale (NaCl) e/o dell'umami (glutammato monosodico, MSG). Le cellule di tipo III provenienti da papille gustative fungiformi rispondono costantemente a stimoli acidi (acidi) e ogni cellula risponde tipicamente a più acidi (citrico, acetico o HCl). Pertanto, il tuning, misurato nella reattività elettrica delle cellule da papille gustative fungiformi¹⁸⁸, è generalmente simile a quello misurato dalle risposte Ca^{2+} delle cellule di tipo II provenienti dalle papille gustative circonvallate del topo¹⁸⁹. Inoltre, in entrambi gli studi, le risposte agli acidi erano limitate alle cellule di tipo III. Le cellule di tipo III nelle papille fungiformi del topo sono cadute in 2 gruppi con circa il 75% che rispondeva solo agli acidi, il resto essendo ampiamente sintonizzato, con risposte a stimoli salati, umami e/o amari oltre agli acidi. Questa osservazione differiva in modo evidente dallo studio di imaging di Ca^{2+} , che riportava che tutte o la maggior parte delle cellule di tipo III nelle papille gustative circonvallate del topo erano entrambe acide e ampiamente sintonizzate¹⁸⁹. Resta da stabilire se queste differenze siano attribuibili a differenze nella metodologia o nei campi delle papille gustative esaminate (fungiformi vs. circonvallate). Un'altra domanda che è stata esplorata elettrofisiologicamente nelle cellule di papille gustative fungiformi del topo è quanto diversi stimoli che producono una simile percezione del gusto siano rappresentati nelle cellule iniziali del recettore. Ad esempio, molti zuccheri

(saccarosio, fruttosio, ecc.), dolcificanti artificiali (es. saccarina, sucralosio) e alcune proteine (es. monellina, talumatina, brazzeina) suscitano tutti un sapore dolce. Allo stesso modo, ci sono numerosi composti chimicamente diversi, tutti che suscitano un sapore amaro. Per verificare se i TRC rispondono in modo identico a diversi stimoli di una data qualità (ad esempio, "amaro") o se possono discriminare tra composti percettivamente simili, le risposte sono state registrate a una batteria di composti dal sapore amaro. I TRC di tipo II delle papille gustative fungiformi e circumvallate hanno mostrato una notevole eterogeneità nelle loro risposte a questa batteria di prodotti chimici amari. Alcuni stimoli amari hanno suscitato risposte in 5-8 volte il numero di cellule del gusto rispetto ad altri composti amari. Cioè, i composti del gusto che sono percepiti come aventi un sapore simile possono produrre modelli di attivazione molto diversi tra le cellule della papilla gustativa¹⁹⁰ hanno anche dimostrato che le cellule sensibili all'amaro come popolazione hanno mostrato una notevole eterogeneità. Quando testati con 10 composti amari, alcuni erano selettivi per un solo stimolo, mentre altri hanno risposto ampiamente a ben 9 dei 10 stimoli testati. Tali risposte eterogenee tra le cellule del gusto sensibili all'amaro erano state anche dimostrate usando l'imaging funzionale delle cellule circonvallate delle papille gustative di ratto e topo¹⁹¹. La famiglia di recettori del gusto amaro Tas2Rs comprende ~35 membri diversi e ciascuno di questi Tas2R è attivato da un diverso complemento di composti amari. Sia nell'uomo che nel topo, alcuni Tas2Rs sono strettamente sintonizzati e altri possono essere attivati da un gran numero di composti dal sapore amaro¹⁹². Pertanto, la selettività dei TRC sensibili all'amaro sarebbe definita dall'espressione di diverse combinazioni di Tas2R. Tutti i recettori molecolari per i degustatori amari, Tas2R, sono stati riportati per essere espressi in alcuni TRC con l'interpretazione secondo cui non potrebbe verificarsi discriminazione tra stimoli amari. Analisi più complete hanno mostrato che sono espressi solo un numero limitato di Tas2R per TRC e in varie combinazioni. I risultati di imaging elettrofisiologico e Ca^{2+} sopra dimostrano anche che l'ipotesi iniziale per quanto la qualità del gusto amaro codificata nella periferia fosse probabilmente errata. L'espressione combinatoria di Tas2R nei singoli TRC potrebbe, in linea di principio, costituire una base per discriminare tra diversi composti amari, ma non è chiaro se tale discriminazione esista lungo l'asse neurale del gusto o persino a livello comportamentale. Nel loro insieme, i dati di imaging elettrofisiologico e Ca^{2+} indicano che le papille gustative contengono molte cellule del recettore del gusto dedicate a rilevare una delle 5 qualità gustative di base. Questi possono fornire la base per la discriminazione tra le qualità di gusto di base. Tuttavia, le papille gustative contengono anche TRC che rispondono a molteplici qualità gustative¹⁸⁸. Queste cellule a risposta multipla possono

riflettere l'elaborazione delle informazioni (divergenza e convergenza dei segnali) che si verifica all'interno delle papille gustative attraverso interazioni sinaptiche cellula-cellula. Inoltre, alcune cellule del gusto esprimono molteplici tipi di recettori del gusto. Ad esempio, un sottoinsieme di cellule gustative esprime tutte e tre le subunità T1R e risponde a composti sia dolci che umami¹⁹³. Tuttavia, non è ancora chiaro se i TRC ampiamente sintonizzati svolgano un ruolo distinto rispetto ai TRC strettamente sintonizzati, nonché il contributo dei TRC ampiamente sintonizzati alla codifica dei segnali gustativi. La codifica della qualità del gusto inizia con la sensibilità delle singole cellule recettoriali all'interno delle papille gustative. Le connessioni sinaptiche tra queste cellule e le fibre nervose gustative sono attualmente al momento sconosciute. Comprendere la convergenza o la divergenza in queste sinapsi periferiche sarà la chiave per comprendere la codifica iniziale dei segnali gustativi nella periferia.

1.2.3 PERCEZIONE DEL SAPORE

Il sapore di un alimento o di una bevanda è qui definito come la combinazione percettiva di tre sistemi sensoriali anatomicamente distinti, ovvero l'olfatto (nervo cranico I), la stimolazione somatosensoriale chimica orale (nervo cranico IV) e il gusto (nervi cranici VII, IX e X). Pertanto, non consideriamo gli stimoli visivi o uditivi che contribuiscono al sapore, sebbene questi sistemi sensoriali siano certamente coinvolti nell'identificazione, nella scelta e nell'apprezzamento degli alimenti. Un aspetto notevole della percezione del sapore è che, sebbene i sistemi sensoriali che sono alla base siano completamente anatomicamente separati, l'impressione sensoriale è unitaria. Cioè, in genere non analizziamo il sapore di una bevanda carbonata, ad esempio, nella sua dolcezza, il grado in cui formicola e la sua fruttosità; invece percepiamo una bevanda gassata come una singola impressione. Il modo in cui il cervello realizza questa fusione dei sensi in una singola percezione è il fulcro di molte ricerche attuali che utilizzano vari metodi che nell'uomo è la risonanza magnetica funzionale.

1.2.4 IMPORTANZA DELLA PERCEZIONE DEL SAPORE

Si ritiene generalmente che i sensi della vista e dell'udito siano i più importanti, almeno per gli umani, perché è così devastante perderli. Al contrario, i sensi chimici del sapore sono considerati di secondaria importanza: la loro perdita, sebbene spiacevole, non è così grave. Questo punto di

vista è discutibile per due motivi. In primo luogo, la maggior parte delle persone non si rende conto di quanto sarebbe difficile vivere senza alcuna percezione del sapore perché è estremamente raro perdere tutti e tre i sistemi sensoriali contemporaneamente. In effetti, è persino abbastanza raro perdere il senso del gusto (capacità di rilevare dolce, acido, salato, amaro, umami, grasso e acqua), ma quando si verifica, ad esempio in seguito alla radioterapia per il cancro alla testa e al collo, mangiare e nutrirsi sono spesso gravemente compromessi¹⁹⁴. In secondo luogo, mentre la perdita dei sensi del gusto potrebbe non essere così dirompente come la perdita della vista e dell'udito, i comportamenti che mediano, in particolare la scelta e l'assunzione di cibo, sono tra i più importanti in termini di problemi di salute riscontrati nelle società sviluppate e in via di sviluppo. Cioè, una piena comprensione della percezione del sapore è fondamentale per prevenire malattie come l'ipertensione, l'obesità, le malattie cardiache, il diabete e alcuni tumori. Tutte queste malattie sono fortemente influenzate dalle scelte alimentari che a loro volta sono determinate, in parte, da quanto ci piace (o non piace) il sapore del cibo. Piuttosto che essere sensi secondari, i sensi chimici del sapore assumono un ruolo primario quando si tratta di importanti problemi di salute umana.

1.2.5 AMPLIAMENTO DELLA NOSTRA CONCEZIONE DI GUSTO

Il sapore è per definizione una qualità percettiva suscitata da molecole associate a cibi e bevande. Negli ultimi due decenni, sono stati fatti grandi progressi nella nostra comprensione di come queste molecole aromatiche sono riconosciute all'intersezione tra le mucose delle cavità orale e nasale e i processi neurali che inviano messaggi aromatici al cervello. Ora sappiamo molto sulla struttura e sulla funzione del recettore olfattivo, sui recettori per sostanze chimiche pungenti come la capsaicina, sulla carbonatazione e sul raffreddamento del mentolo¹⁹⁵, e sulla struttura e funzione del recettore del gusto. Per centinaia di anni, gli investigatori hanno speculato sulla natura dei recettori per i composti del gusto, ma non è stato fino agli ultimi 10 anni circa che sono stati pubblicati studi definitivi sulla loro natura molecolare¹⁹⁶. Ora sappiamo che gli stimoli dolci sono principalmente o esclusivamente riconosciuti da un dimero costituito da due recettori 7TM (7-transmembrane) (T1R3 e T1R2) strettamente correlati che insieme formano una struttura a pelo di venire in cima alle cellule del recettore del gusto delle papille gustative sulla lingua e sul palato. Il gusto Umami (il gusto caratteristico del MSG - nell'uomo e apparentemente un recettore di

aminoacidi più generale in molte altre specie) è anche riconosciuto da un dimerico (T1R3 e T1R1), sono implicate anche altri recettori del glutammato. Il gusto amaro è riconosciuto da una famiglia di circa 25 recettori 7TM (T2R), anche se non siamo ancora sicuri della sensibilità di ciascun recettore a specifici composti amari e se ci possano essere altri meccanismi per rilevare composti amari. Si pensa che il gusto acido sia mediato da una proteina di canale e che sia stato suggerito un numero di recettori candidati. Il gusto salato è stato a lungo ritenuto essere rilevato da un canale epiteliale del sodio (un ENaC), e recentemente questo è stato fortemente supportato da studi che dimostrano nei modelli murini che se l'ENaC viene interrotto, la risposta del gusto salato viene alterata^{197,198}. Tuttavia, questi topi con ENaC interrotto mantengono una notevole reattività al sodio e ad altri sali, dimostrando che esistono/sono meccanismi aggiuntivi per rilevare il sale che rimangono da definire. Il sistema gustativo può anche rispondere ad altre classi di composti (ad esempio sali di calcio, acidi grassi), ma si sa meno sui meccanismi sottostanti per rilevare questi nutrienti¹⁹⁶. L'identificazione di recettori del gusto per i composti dolci, umami e amari ha scatenato un'esplosione di studi per caratterizzarli, esplorare le relazioni tra struttura e funzione, indagare la loro variazione all'interno e tra le specie e valutare le loro caratteristiche funzionali. Ha inoltre avviato una ricerca per determinare se potessero essere espressi nei tessuti esterni alla bocca. Sorprendentemente - o forse col senno di poi non così sorprendente - i cosiddetti recettori del gusto sono stati identificati nell'intestino, nel pancreas e nel cervello^{199,200}. Comprendere il significato funzionale di questi recettori in questi organi non orali è ora un'area di ricerca estremamente attiva e si prevede che possano svolgere un ruolo significativo nel riconoscimento e nella regolazione dei nutrienti. Se i ricercatori avessero identificato per la prima volta questi recettori nell'intestino, avrebbero potuto essere etichettati come recettori chemosensoriali dell'intestino. In questo caso sarebbe stato sorprendente scoprire che si trovano anche in bocca! Ora si può considerare il tubo digestivo, dalla bocca attraverso lo stomaco e l'intestino, come un singolo super organo. Questo super organo riconosce e discrimina consapevolmente prima i nutrienti mediante i recettori orali e nasali quando vengono prese le decisioni di accettare o rifiutare. Successivamente, una volta che i nutrienti passano attraverso la bocca ed entrano nell'intestino, questi stessi recettori, così come altri, non segnalano più la presenza di nutrienti consapevolmente, ma rispondono invece producendo segnali ormonali locali o inviando messaggi attraverso il nervo vago alle parti inconscie del cervello che è importante per il riconoscimento e l'utilizzo dei nutrienti.

1.2.6 ORIGINE DELLE PREFERENZE DI SAPORE

La percezione e le preferenze dei gusti guidano la selezione degli alimenti, ma cosa determina le loro preferenze? Si è studiata questa domanda in un programma di ricerca incentrato sul ruolo interagente delle influenze genetiche ed esperienziali nel feto umano, nel bambino. In questa sezione, sono descritti brevemente alcuni risultati. Questo lavoro è stato esaminato più approfonditamente di recente altrove²⁰¹ da cui è tratto questo riassunto. Il gradimento per gli stimoli del gusto è generalmente fortemente influenzato da fattori congeniti (innati). Ad esempio, gli alimenti dolci sono innatamente preferiti dalla maggior parte o da tutti gli erbivori e gli onnivori, presumibilmente poiché la dolcezza riflette la presenza di zuccheri calorici nelle piante. Neonati e bambini hanno preferenze più elevate rispetto agli adulti e queste preferenze possono essere modificate dall'esperienza. Per l'umami, è probabile anche una componente innata del gradimento²⁰². Il gusto amaro segnala la presenza di composti potenzialmente tossici e quindi le sostanze amare non sono generalmente apprezzate ed evitate. Il fatto che molti degli alimenti amari che piacciono di più alla gente (ad es. caffè, tè, birra) abbiano proprietà farmacologiche aiuta a spiegare la loro desiderabilità e il fatto che le persone hanno bisogno di imparare ad apprezzarli. Tuttavia, con l'esperienza si possono apprezzare anche le verdure amare, anche se non è noto se l'amarrezza di questi sia effettivamente piaciuta o se le altre caratteristiche del sapore sono sufficienti per superare l'antipatia dell'amarrezza. Anche la sensibilità e la preferenza per le sostanze salate (quasi l'unica che è NaCl) sembra avere una componente innata che si sviluppa a circa 4 mesi di età. Entro i 2 anni, le preferenze dei bambini per i cibi salati sono persino maggiori di quelle degli adulti^{194,203}. Insieme ai fattori innati proposti, gli eventi di sviluppo prenatali modificano le preferenze del bambino e del bambino per i gusti salati. Una grave emesi materna può avere un'influenza duratura sulla risposta della prole al gusto salato. Allo stesso modo, è stato mostrato²⁰⁴ che diverse misure comportamentali legate alla preferenza del gusto salato sono inversamente correlate al peso alla nascita nei primi 4 anni di vita. Recenti studi inediti suggeriscono che le prime esperienze possono modificare profondamente il grado di gradimento del sale nei bambini. Se verificate, queste osservazioni sono significative poiché è generalmente accettato che l'assunzione eccessiva di sale può portare o esacerbare l'ipertensione. Un insieme di fattori che predispone bambini e adulti a un'elevata assunzione di sale possono essere le maggiori preferenze che sono causate dalle esperienze in utero e post-natali.

1.2.7 APPRENDIMENTO DEL GUSTO: VITA PRENATALE

Le preferenze per i composti aromatici rilevati dal senso dell'olfatto sono generalmente più fortemente influenzate rispetto alle preferenze gustative acquisite con l'apprendimento nelle prime fasi della vita, anche in utero, essendo particolarmente salienti. L'ambiente sensoriale in cui vivono i feti, il sacco amniotico, cambia in funzione delle scelte alimentari della madre poiché questi alimenti hanno il sapore del liquido amniotico. Le esperienze con tali sapori portano a maggiori preferenze per questi sapori dopo la nascita^{205,206} e lo svezzamento²⁰⁷. In uno studio sperimentale, i bambini le cui madri sono state assegnate in modo casuale a bere succo di carota durante l'ultimo trimestre di gravidanza hanno preferito cereali al gusto di carota più dei neonati le cui madri non hanno bevuto succo di carota o mangiato carote²⁰⁷. Pertanto, come altri mammiferi, le esperienze prenatali con aromi alimentari trasmessi dalla dieta della madre al liquido amniotico portano ad una maggiore accettazione e godimento di questi alimenti durante lo svezzamento.

1.2.8 APPRENDIMENTO DEL GUSTO POSTNATALE ATTRAVERSO LA FORMULA PER NEONATI

L'apprendimento del gusto continua dopo la nascita a seguito dell'esposizione a formule commerciali per l'infanzia e/o al latte materno. Gli studi sull'alimentazione con formula ci consentono di controllare con precisione le esperienze sensoriali del bambino e attraverso questa ricerca hanno dimostrato che c'è un periodo di apprendimento sensibile nei primi mesi di vita durante il quale si possono rendere sapori sgradevoli (per coloro che non li conoscono) appetibili. Questo corpus di ricerche randomizzate dei neonati alimentati con formule commerciali standard di latte di vacca (CMF) o formule proteiche estensivamente idrolizzate (PHF) poiché queste formule differiscono enormemente nel sapore. In particolare, il sapore del PHF è estremamente spiacevole per coloro che non hanno familiarità con esse con un sapore amaro e acido e un odore e un retrogusto nauseabondi, forse perché molti aminoacidi hanno un sapore acido e amaro²⁰⁸. I bambini di età inferiore ai 3-4 mesi che non sono mai stati esposti alle formule di caseina idrolizzata (HC) li accettano prontamente e sembrano non disprezzarli come determinato sia dalla loro volontà di consumarli sia dall'assenza di caratteristiche risposte facciali di rifiuto quando nutrendoli^{209,210}. In netto contrasto, i bambini di età compresa tra 5 e 6 mesi senza esperienza con le formule di HC non amano molto e li respingono. Tuttavia, i bambini testati all'incirca alla stessa

età che non sono mai stati esposti alle formule di HC durante i primi mesi di vita non solo non li respingono, ma sembrano addirittura apprezzarli²¹¹. Uno studio clinico per caratterizzare i tempi e la durata di questo periodo sensibile²¹¹ ha dimostrato che 3 mesi di esposizione a PHF hanno portato a un'accettazione simile a 1 mese di esposizione. Sebbene questi bambini accettassero di più rispetto ai bambini senza esposizione, erano meno accettabili rispetto ai bambini con 7 mesi di esposizione, fornendo così una forte evidenza di un effetto posologico. Anche l'età del bambino quando hanno iniziato le esperienze di sapore era significativa. Tra i neonati esposti a PHF per 1 mese, quelli che hanno nutrito per la prima volta PHF a 3,5 mesi hanno rifiutato PHF rispetto a CMF alla sua prima presentazione più dei neonati esposti a età più giovane, il che fornisce prove di un effetto temporale con i bambini più giovani che sono più disposti ad assaggiare. Sebbene hanno identificato un periodo sensibile per l'accettazione del PHF, non si può presumere che vi sia un solo periodo sensibile nella programmazione degli aromi, non più di quanto vi sia un solo periodo sensibile per l'apprendimento uditivo²¹² o l'apprendimento visivo²¹³. Il sistema modello che hanno identificato consente di esplorare la capacità di cambiare il comportamento in base alle esperienze durante un solo periodo. Come altri sensi, finestre di plasticità nell'apprendimento del gusto possono verificarsi in diversi periodi di sviluppo. Inoltre, sicuramente non si chiudono bruscamente e viene mantenuta una notevole plasticità con l'invecchiamento del bambino. Pertanto, l'apprendimento di nuove preferenze di sapore può avvenire per tutta la durata della vita. Ciò che sosteniamo qui è che c'è una maggiore plasticità e più effetti permanenti dei primi rispetto alle successive esperienze di sapore. Ma cosa si impara esattamente durante questo primo periodo sensibile? In uno studio hanno fruttato il fatto che sebbene tutte le marche di PHF condividano attributi di sapore comuni e siano tutte percepite come spiacevoli da bambini e adulti non esposti, ognuna ha caratteristiche di sapore uniche²⁰⁸. Si è scoperto che i bambini preferivano il sapore del marchio di PHF con il quale erano stati nutriti più di un marchio sconosciuto. In altre parole, l'accettazione del sapore è abbastanza specifica per i sapori sperimentati. Ciò suggerisce che durante l'esposizione al PHF i bambini formano un'immagine del sapore relativamente precisa che, se abbinata successivamente, migliora l'assunzione e suscita piacere. Tra i neonati testati prima di essere introdotti negli alimenti da tavola, esperienze con aromi in formula hanno un impatto sulle preferenze per le qualità gustative negli alimenti. I neonati che si nutrono di PHF hanno mangiato grandi quantità di cereali per bambini che avevano un sapore salato, acido e amaro e li hanno mangiati a un ritmo più veloce rispetto a quelli alimentati con formule a base di latte. Il fatto che gli piacessero i cereali dal sapore amaro è indicato dalle minori espressioni facciali di disgusto

mostrate durante l'alimentazione. Rispetto al CMF e presumibilmente al latte materno, le formule PHF hanno sapori più pronunciati salati, amari e acidi e odori più forti²⁰⁸. Pertanto, i bambini che si nutrono regolarmente di PHF hanno più esperienze nelle prime fasi della vita durante periodi sensibili con queste qualità di gusto e sapore che incidono sulla successiva scelta del cibo. Gli effetti delle esperienze aromatiche basate sulla formula sono di lunga durata. I bambini dai 4 ai 5 anni che sono stati nutriti con PHF durante l'infanzia hanno mostrato risposte più positive a cibi e bevande caratterizzati da attributi sensoriali ad essi associati (ad esempio gusto acido, aroma, pollo, broccoli) rispetto ai bambini della stessa età senza tale esperienza^{214,215}. Questi risultati sono coerenti con gli studi su bambini e adulti con fenilchetonuria (PKU). Il regime dietetico per il trattamento della PKU consiste in una formula HC sgradevole (per soggetti non esposti) con fenilalanina rimossa. Quando gli è stata data una scelta, i bambini e gli adolescenti con PKU hanno preferito la loro formula di cattivo gusto a quella della nuova formulazione che era più appetibile per i bambini e gli adulti naive²¹⁶. In altre parole, il sapore caratteristico della formula sperimentata nella prima infanzia è "impresso" e rimane una preferenza per un tempo considerevole.

1.2.9 Apprendimento del gusto postnatale attraverso il latte materno

Riteniamo che i principi rivelati negli studi con esposizioni controllate alle formule per l'infanzia si applichino direttamente alla situazione naturale dell'allattamento al seno. Il latte materno contiene non solo nutrienti come carboidrati, proteine, vitamine e minerali, ma anche aromi derivati da alimenti, spezie e bevande ingeriti o inalati dalla madre. A questo proposito, la naturale esperienza di alimentazione dei lattanti è caratterizzata da una grande variabilità delle esperienze di sapore che dipendono direttamente dalle scelte dietetiche fatte dalla madre. Ad esempio, quando le madri che allattano consumano aglio, vaniglia o molti altri sapori, il loro latte diventa riconoscibilmente aromatizzato e questi sapori vengono rilevati dal lattante. Pertanto, i neonati allattati al seno sperimentano composti aromatici dagli alimenti e dalle bevande che la madre ha scelto di consumare e queste esperienze influenzano il gradimento e l'accettazione da parte dei bambini di questi sapori negli alimenti, come è stato riportato per altri mammiferi²¹⁷⁻²¹⁹. Il latte materno può quindi servire da "ponte" tra le esperienze in utero con aromi nel liquido amniotico e quelle nei cibi solidi allo svezzamento e oltre. L'allattamento al seno (a differenza dell'alimentazione artificiale) offre al bambino il potenziale per una ricca fonte di esperienze di sapore variabile. Poiché la dolcezza e le proprietà strutturali del latte materno, come la viscosità e

il rivestimento della bocca, entrambe variano tra le madri e nelle stesse, l'allattamento al seno fornisce una variazione ancora più ricca nella stimolazione sensoriale orale. In che modo questa esperienza sensoriale precoce con aromi del latte materno influisce sulla scelta del cibo? Lo studio menzionato in precedenza²⁰⁷ sull'esposizione al sapore di carota in utero comprendeva anche un gruppo di lattanti che erano allattati al seno le cui madri consumavano succo di carota durante i primi 3 mesi di vita dei neonati. L'esposizione agli aromi nel latte materno ha migliorato le risposte dei bambini al sapore di carota quando sono state testate allo svezzamento all'incirca allo stesso livello dell'esperienza in utero. Ciò dimostra che esiste una ridondanza nell'apprendimento precoce del sapore e che si estende almeno da prima della nascita alla prima infanzia. In uno studio correlato, i neonati allattati al seno erano più tolleranti delle pesche rispetto ai bambini allattati con latte artificiale, come determinato dall'assunzione, dal tasso di consumo e dalle espressioni facciali. Questa maggiore accettazione della frutta era probabilmente dovuta a una maggiore esposizione ai sapori della frutta poiché le loro madri mangiavano più frutta durante l'allattamento. È suggerito che i bambini allattati al seno imparino a preferire i sapori associati a frutta e verdura sperimentando questi sapori nel latte materno. Ciò evidenzia l'importanza di una dieta variata per le donne in gravidanza e in allattamento. Questa varietà di esperienze di sapore durante l'ontogenesi precoce può essere la ragione per cui, rispetto ai neonati allattati con latte artificiale, i bambini allattati al seno sono meno esigenti²²⁰ e sono più disposti a provare nuovi alimenti²²¹. Gli sforzi coscienti per aumentare il consumo di frutta e verdura nelle donne in gravidanza e in allattamento potrebbero essere una potente strategia per migliorare il consumo di frutta e verdura dei loro bambini. In sintesi, il mondo dei sapori dei bambini, in particolare quelli che vengono allattati al seno, è complesso. Le prime esperienze con composti aromatici trasportati nel liquido amniotico e nel latte materno modificano in seguito sapori e preferenze alimentari. Queste esperienze interagiscono con le differenze genetiche nella percezione del sapore e insieme i geni e l'esperienza svolgono un ruolo centrale nello stabilire simpatie e antipatie alimentari, influenzando in tal modo la salute e il benessere del bambino e dell'adulto. Un apprezzamento del ruolo delle prime esperienze durante periodi delicati nell'apprendimento dei sapori e una maggiore comprensione dei diversi mezzi con cui i bambini comunicano il proprio gradimento per i gusti e i sapori, aiuterà nello sviluppo di strategie basate sull'evidenza per facilitare un'alimentazione sana da parte di tutti.

1.2.10 Il Sistema Gustativo nell'anziano

1.2.10.1 Ageusia

L'ageusia è una condizione rara caratterizzata da una completa perdita della funzione gustativa della lingua. Richiede la differenziazione da altri disturbi del gusto come l'ipogeusia (ridotta sensibilità a tutti i gusti), l'ipergeusia (sensibilità gustativa migliorata), la disgeusia (percezione spiacevole di un gusto) e la phantogeusia (percezione del gusto che si verifica in assenza di un gusto). Sebbene l'ageusia non sia una condizione pericolosa per la vita, può causare disagio. Può portare a perdita di appetito, riduzione del peso e, in alcuni casi, può richiedere l'interruzione dei farmaci in pazienti già compromessi; questo può comportare problemi di salute e può avere un grave impatto psicologico sul paziente. Esistono varie condizioni che possono causare ageusia, come danni al nervo della sensazione gustativa (nervo linguale e glossofaringeo) nella porzione anteriore e posteriore, carenze alimentari, condizioni sistemiche come ipotiroidismo e diabete mellito, anemia perniziosa, Sindrome di Sjogren e malattia di Crohn. Le lesioni del nervo cranico che influenzano la funzione gustativa comprendono la neurite dovuta all'herpes zoster, la dissezione delle arterie cervicali, i processi di occupazione dello spazio nell'angolo cerebellopontino (meningioma o neurinoma) e le lesioni neoplastiche che colpiscono la base del cranio. Può anche derivare da lesioni iatrogene (a seguito di manipolazioni laringoscopiche), nevralgia e polineuropatie (dovute a condizioni di difterite, porfiria, lupus o amiloidosi). I pazienti con cancro, in qualsiasi regione della testa e del collo che ricevono radioterapia, possono presentare l'ageusia poiché le radiazioni della terapia possono ferire le papille gustative, trasmettere i nervi e influenzare il flusso salivare danneggiando le ghiandole salivari, causando disfunzione gustativa. La carenza di zinco è anche responsabile di anomalie nella percezione del gusto in una persona altrimenti sana e casi di disturbi del gusto indotti da farmaci. Può anche derivare da alcune lesioni locali e infiammazioni nella struttura circostante. Il danno può essere il risultato di ustioni, lacerazioni, interventi chirurgici e anestesia locale. La funzione del gusto può anche essere influenzata da farmaci antiplacca locali che vengono escreti nella saliva, in alcune infezioni (infezioni dentoalveolari, parodontali e dei tessuti molli), condizioni vescicolobollose, protesi rimovibili complete e parziali, restauri dentali metallici e disfunzione della ghiandola salivare. Alcuni farmaci, tra cui antibiotici (ampicillina, macrolidi, metronidazolo, chinoloni, tetracicline), agenti antineoplastici, farmaci neurologici (anti parkinsonismo, stimolanti del sistema nervoso centrale, farmaci contro l'emicrania) farmaci cardiovascolari (antipertensivi, diuretici, statine, antiaritmici), antipsicotici, tranquillanti, antidepressivi triciclici, sono stati segnalati anche

farmaci per la tiroide, antistaminici, broncodilatatori, antimicotici e antivirali che causano ageusia come effetto collaterale. Inoltre, l'invecchiamento o i fattori associati all'invecchiamento possono anche rendere le persone più vulnerabili alla disfunzione del sistema gustativo.

1.2.10.1.1 Epidemiologia

L'ageusia completa è molto rara. È stato riferito che si verificano in 1 o 2 persone su 1000²²². In generale, la funzione gustativa diminuisce con l'avanzare dell'età. Tuttavia, di solito non porta alla completa perdita del gusto.

1.2.10.1.2 Fisiopatologia

La fisiopatologia dell'ageusia dipende dal fattore che porta alla sua causa. In una persona sottoposta a chemioterapia e trattamenti di radioterapia, possono verificarsi cambiamenti anatomici stavolta morte nelle cellule dell'organo del gusto a causa del più alto tasso di turnover cellulare. Inoltre, poiché la saliva è essenziale per il trasporto di stimolanti nelle cellule del gusto, i danni alle principali ghiandole salivari durante il trattamento del cancro possono portare a una perdita del gusto. La presenza di infezione o infiammazione nelle aree vicine può innescare l'apoptosi, il che può portare a una riduzione del numero di cellule del palato. Possono anche interrompere la capacità di rilevare stimolanti del gusto da peli chemosensibili. Lesioni al nervo chorda tympani durante un intervento chirurgico all'orecchio, laringoscopia o qualsiasi trattamento chirurgico dentale possono portare a cambiamenti nella percezione del gusto. La presenza di qualsiasi infezione o trauma può anche portare a lesioni di questo nervo che trasporta le fibre del gusto sensoriale dalla lingua. Qualsiasi danno al ramo linguale del IX nervo cranico durante la tonsillectomia può anche provocare la perdita del gusto. Le cellule delle papille gustative vengono alterate in alcuni disturbi sistemici che possono secondariamente portare alla perdita del gusto a causa di neuropatia o cambiamenti nell'ambiente della cavità orale. Una riduzione della sensazione di gusto tra i pazienti anziani è comune a causa della regressione età correlata nelle cellule del gusto, riduzione della produzione di saliva e l'incapacità di un individuo di masticare il cibo è completamente correlata alla perdita dei denti²²³. Inoltre, i pazienti geriatrici sono affetti da ageusia a causa di polifarmacia, deficit dietetico e come complicazione secondaria di alcune malattie orali e sistemiche.

1.2.10.2 L'influenza dell'età sul declino sensoriali

Con l'avanzare dell'età, le nostre funzioni sensoriali diminuiscono contribuendo a un maggiore isolamento dal mondo esterno, costringendoci ad adottare apparecchi percettivi (ad esempio occhiali, apparecchi acustici). Ciò è stato dimostrato in particolare per l'udito e la visione. Allo stesso modo, i deficit di odore e gusto sono molto diffusi nelle persone anziane dai 60 anni circa. Il funzionamento sensoriale compromesso influisce sulla qualità della vita delle persone anziane influenzando il modo in cui vivono l'ambiente e reagiscono agli stimoli e limitando le attività sociali, fatti che possono portare all'isolamento e alla depressione. La carenza sensoriale ha anche conseguenze negative per la salute somatica. Ad esempio, la perdita della vista aumenta il rischio di cadute e fratture, mentre la perdita olfattiva complica la rilevazione di pericoli nell'ambiente (ad es. fumo, gas, cibo avariato) e può portare a cambiamenti nella scelta del cibo. Il deterioramento delle percezioni gustative ed olfattive è tra i problemi più gravi nella vita degli anziani. La loro disabilità nel rilevare e identificare le fughe di gas può mettere in pericolo la sicurezza pubblica; inoltre, la tendenza ad un maggiore apporto di sale e zucchero nella dieta degli anziani può portare a condizioni pericolose per la salute²²⁴. La sensibilità al gusto è un fattore importante non solo per mantenere la vita, ma anche per godersi il cibo e migliorare la qualità della vita. Questa sensazione di gusto è importante per identificare i nutrienti sani ed evitare composti malsani, come cibo avariato o velenoso. I gusti dolci e salati stimolano il nostro appetito, mentre i sapori amari e acidi potrebbero essere avversi. La perdita chemio-sensoriale, in particolare un decremento dei sensi del gusto e dell'olfatto, può portare a un'assunzione dietetica inadeguata, con conseguente aumento del rischio di malnutrizione a causa della perdita di appetito. Mentre la disfunzione nelle abilità chemosensoriali è comunemente associata alle popolazioni anziane, rimangono delle domande sull'effetto indipendente dell'età sul gusto e sull'olfatto. Le differenze nelle abilità chemosensoriali nelle popolazioni anziane sono spesso difficili da attribuire esclusivamente alla funzione sensoriale, poiché molti fattori associati all'età come lo stato di salute generale, l'uso della protesi, l'educazione, l'uso di farmaci e altri insulti ambientali possono influenzare le risposte di gusto e olfatto²²⁵. In studi che hanno osservato differenze, l'effetto varia ampiamente tra individui e stimoli. Inoltre, l'entità delle differenze rilevate negli anziani può essere clinicamente irrilevante in termini di influenza sulla scelta del cibo o sullo stato di salute²²⁵. Alla luce della varietà di eziologie che contribuiscono alla disfunzione chemosensoria e della

natura dei disturbi negli anziani, le prove attuali non supportano una strategia universale (ad es. Fortificazione del sapore, trattamento con zinco) per migliorare lo stato nutrizionale attraverso interventi sensoriali. Alcuni autori hanno riferito che potrebbe esserci una relazione tra la sensazione di gusto e il consumo di alimenti²²⁶. L'influenza dell'invecchiamento sulla sensibilità del gusto è stata ritrovata in molti studi. La diminuzione della sensibilità del gusto può variare a seconda della qualità del gusto. Ad esempio la sensibilità al gusto dolce è diminuita con l'età. Allo stesso modo, molti rapporti suggeriscono un calo della sensibilità al sale e all'amaro con l'età. Diversi studi hanno trovato la correlazione tra invecchiamento e sensazione di gusto nei roditori. I ratti Sprague-Dawley di 28 mesi hanno mostrato soglie più elevate per la rilevazione di saccarosio e NaCl rispetto ai ratti di età inferiore ai 23 mesi²²⁷. Tordoff (2007) ha descritto che i vecchi topi C57BL/6J di 125 settimane hanno mostrato una preferenza maggiore per NaCl rispetto ai topi giovani di 8 settimane, ma non hanno trovato variazioni legate all'età nelle preferenze di saccarina, chinina cloridrato e acido citrico. Shin et al. (2012) hanno riferito che sebbene i topi B6C3F1/J di 18 mesi mostrassero una risposta dolce inferiore rispetto ai topi di 10 mesi, non ci sono stati cambiamenti nelle altre qualità del gusto con l'invecchiamento. Sebbene questi rapporti abbiano prodotto risultati incoerenti, tutti hanno suggerito che la sensibilità al gusto viene modificata dall'invecchiamento. Tuttavia, i fattori che influenzano i cambiamenti nella sensibilità del gusto rimangono scarsamente compresi. La valutazione dei cambiamenti legati all'età nella percezione del gusto e dell'olfatto è particolarmente intrigante, poiché il gusto e l'olfatto rendono piacevole il cibo. A tale proposito, ci piace il gusto dello zucchero perché abbiamo un fabbisogno assoluto di carboidrati (zuccheri). Abbiamo voglia di sale perché dobbiamo avere cloruro di sodio (sale comune) nella nostra dieta. Amaro e acido causano avversità e reazioni di evitamento poiché la maggior parte dei veleni sono amari e il cibo avariato diventa acido. In effetti, il gusto e l'olfatto stimolano l'appetito e la nutrizione, quindi il declino sensoriale legato all'età fa diminuire l'assunzione di cibo nelle persone e può influenzare le preferenze alimentari. In aggiunta, soggetti che hanno un ridotto senso del gusto tendono ad avere una dieta meno varia e conseguentemente sviluppare una deficienza di micronutrienti. In fine, la mancanza del senso del gusto può essere causata da un ridotto numero di papille gustative. In questo quadro l'alimentazione è un elemento importante della salute nella popolazione e influisce sulla qualità della vita. Ciò sottolinea la necessità di sviluppare approcci dietetici più positivi per promuovere comportamenti alimentari sani al fine di seguire i cambiamenti negli indicatori di senso e nelle preferenze, prevenendo disturbi nutrizionali, ridotta attività fisica e deficit nella composizione corporea. La conoscenza di

fattori endogeni correlati al senso come sesso, età e marcatori genetici, indicatori di salute come massa corporea, fumo, consumo di farmaci, fattori psicologici, e la gestione delle dinamiche da essi indotte, come alterazione della percezione del gusto e dell'olfatto, e cambiamenti nelle preferenze alimentari, richiedono un approccio olistico. Questa questione potrebbe aiutare a sviluppare approcci dietetici innovativi "personalizzati" per mantenere un adeguato stato nutrizionale. Il gusto del cibo è sicuramente una componente chiave delle preferenze. I consumatori riferiscono che le loro preferenze alimentari sono guidate principalmente dal gusto. Inoltre, le preferenze alimentari di una popolazione sono importanti perché possono aumentare il rischio di sviluppare malattie croniche. La comprensione del vero predittore dei cambiamenti legati all'età nella sensazione di gusto e olfatto e nelle preferenze alimentari è essenziale per sviluppare percorsi dietetici mirati.

2. SCOPO DELLA TESI

L'istituzionalizzazione può essere regolata come una modalità di esperienza denominata da Martins di "evento", in cui si verificano cambiamenti radicali e, in tutti i sensi, nella vita degli anziani²²⁸. Questi anziani, a loro volta, non di rado, finiscono per perdere la loro identità e cittadinanza, il che può portare alla perdita di autonomia. L'adattamento all'istituzionalizzazione dell'anziano è estremamente difficile. Sono infatti molti gli anziani non più autosufficienti che non possono vivere senza assistenza e che per ragioni diverse essa non può essere fornita direttamente dai familiari. Pertanto un numero crescente di famiglie si rivolge ai servizi domiciliari, residenziali o semi-residenziali per la cura di un familiare anziano; ciò fa sì che le strutture che erogano tali servizi sono destinate ad ampliarsi, trasformarsi e qualificarsi. Quando si parla di istituzionalizzazione si intende la necessità di ricoverare l'anziano in strutture residenziali assistenziali e/o di cura a lungo termine. L'ingresso di un anziano in una struttura, come in una casa di riposo, è uno degli eventi più delicati e difficili dell'intera vita, sia per le ripercussioni sull'equilibrio della persona, che ricorre a questa soluzione per fronteggiare una situazione di bisogno, spesso non per una scelta personale, sia perché rappresenta un cambiamento radicale di vita sia per l'anziano che per la famiglia. Il trasferimento in una collettività risulta stressante anche laddove ci sia una diretta scelta della persona e anche quando le nuove condizioni di vita siano migliori di quelle che vengono lasciate dietro alle spalle. Infatti, occorre tenere in considerazione che molti anziani prima dell'ingresso nella residenza vivono da soli, in condizioni di forte disagio e di solitudine estrema: in questi casi le conseguenze dell'istituzionalizzazione non sono solo di carattere negativo, come troppo spesso viene immaginato. In questi casi l'ingresso a medio e lungo termine in una casa di riposo può essere vissuto in modo positivo dall'anziano, con un senso di sicurezza dato sia dall'assistenza sanitaria che da nuove occasioni di contatti sociali, e che tutto questo favorisce il miglioramento generale dello stato di salute. In generale, però, l'entrata in una struttura per anziani può comportare una perdita di autonomia dello spazio decisionale della persona e delle sue motivazioni che, sommata alla serie di perdite fisiologiche dovute all'invecchiamento, può innescare una serie di reazioni a catena in senso peggiorativo. Tra i fattori che nell'insieme possono innescare il deterioramento ci sono: l'inadeguatezza dell'assistenza e il contesto ambientale, i conflitti familiari, le caratteristiche di personalità dell'anziano, il vissuto psicologico circa le compromissioni a livello fisico e/o mentale, la tipologia e la severità delle patologie presenti. Al contrario, una personalità ottimista, reattiva, socievole e facilmente adattabile, con una buona tolleranza dei propri limiti psicofisici e di quelli dati dai deficit organici, in un contesto comunitario ben organizzato e con buone relazioni familiari, avrà con maggiore probabilità un accomodamento positivo. La letteratura scientifica evidenzia un alto rischio di malnutrizione nel paziente anziano, specialmente se inserito in residenze sanitarie assistenziali o in reparti di lungodegenza. In base ai dati di evidenza scientifica la prevalenza di malnutrizione tra gli anziani ospedalizzati riguarda una quota compresa fra il 30 e il 60%²²⁹ e il 30-50% dei pazienti al momento del ricovero nelle nursing-home. In alcuni studi la prevalenza di malnutrizione nei pazienti confinati in casa, ospedalizzati o istituzionalizzati è risultata pari all'85%²³⁰. In età geriatrica il cambiamento più frequente nel comportamento alimentare è l'anoressia,

che rappresenta una delle principali cause di Malnutrizione Proteico-Energetica (MPE). Molti dei principali fattori implicati nell'instaurarsi dell'anoressia senile sono correlati a patologie del cavo orale e dei denti, disordini della deglutizione, depressione e perdita della motivazione a mangiare, ostacoli socio-ambientali ed economici, deterioramento cognitivo e percettivo, alterazione dei neurotrasmettitori e dei segnali gastrointestinali implicati nel controllo dell'appetito, polipatologie o politerapie farmacologiche che interferiscono con l'assorbimento e l'utilizzazione ottimale dei nutrienti. Un ruolo rilevante nell'instaurarsi della malnutrizione è rivestito, inoltre, dai cambiamenti età-correlati che interessano la composizione corporea, il metabolismo e la funzionalità di organi e apparati. La diagnosi precoce di MPE e un adeguato programma dietoterapico costituiscono strumenti importanti per migliorare la prognosi e la qualità di vita dei pazienti geriatrici. È importante poter identificare i soggetti a rischio malnutrizione o che già ne sono affetti; esistono vari protocolli di screening validati; uno di questi è il Mini Nutritional Assessment (MNA) specificamente messo a punto per la valutazione dello stato di nutrizione dell'anziano. Il soggetto anziano può andare incontro a disturbi del gusto che possono essere classificati in disturbi qualitativi e quantitativi. I disturbi qualitativi includono la parageusia (percezione del gusto inadeguata o sbagliata) e la fantogeusia (presenza di un gusto persistente, sgradevole in assenza di stimoli). I disturbi quantitativi includono ageusia (una perdita completa della capacità di gusto), ipogeusia (una perdita parziale della capacità di gusto) e ipergeusia (gustativo potenziato sensibilità). Il sesso non è associato alla prevalenza di entrambi i disturbi, ma l'aumento dell'età è associato alla crescente prevalenza di entrambi i disturbi del gusto e dell'olfatto. Inoltre, i disturbi del gusto sono più frequenti negli anziani ricoverati e istituzionalizzati rispetto a quelli che vivono nella comunità²³¹. Sono stati riportati ²³² disturbi del gusto nel 13,9% degli individui istituzionalizzati, rispetto al 3,2% degli individui residenti in comunità. L'invecchiamento può influire sulla funzione gustativa, come osservato dall'aumento delle soglie di elettrogustometria e dalla riduzione della densità delle papille fungiformi. Numerose condizioni farmacologiche e gli interventi chirurgici sono anche associati alla disgeusia. Poiché le sensazioni del gusto sono condotte da 3 nervi principali, una completa perdita del gusto (ageusia) è molto rara e si verifica solo nel 3% di tutti i pazienti con disgeusia. Tra i pazienti che presentano una valutazione della perdita di gusto e olfatto, il 70% segnalare la perdita dell'olfatto da sola o in aggiunta alla perdita del gusto. Meno del 10% riferisce una perdita isolata del gusto, mentre solo il 4% ha una misura solitaria. Le perdite sensoriali colpiscono le persone a vari livelli, a tassi diversi e a età diverse. La genetica, l'ambiente e lo stile di vita fanno parte del declino della competenza sensoriale. Le alterazioni legate all'età del senso del gusto, dell'olfatto e del tatto possono portare a scarso appetito, scelte alimentari inadeguate, e basso introduzione dei nutrienti. Anche se disgeusia, perdita del gusto o iposmia sono attribuibili all'invecchiamento, molti cambiamenti sono dovuti ai farmaci. È stato dimostrato che la disgeusia è predittiva della mortalità negli anziani. Dolori alla bocca non trattati, carie, scarsa igiene dentale o nasale e anche il fumo di sigaretta possono ridurre questi sensi. Poiché le soglie di gusto e olfatto sono più elevate, gli anziani possono essere tentati di condire gli alimenti, in particolare per aggiungere più sale, e ciò può

avere un effetto negativo. Poiché il gusto e l'olfatto stimolano gli scambi metabolici come le secrezioni salivari, acide gastriche e pancreatiche e l'aumento dei livelli plasmatici di insulina, la riduzione della stimolazione sensoriale può compromettere anche questi processi metabolici. La diminuzione del senso del gusto e dell'olfatto può ridurre il piacere del mangiare, ma le modificazioni del gusto sembrano avere un ruolo di secondo piano nel limitare l'assunzione di cibo, anche se molte persone anziane lamentano il fatto che gli alimenti non hanno più il sapore gradevole che avevano in passato. Le modificazioni del gusto sono variabili e spesso associate al fumo di sigaretta per tutta la vita, alla scarsa igiene orale, agli stati di malattia. In età geriatrica si osservano una progressiva riduzione della massa magra (Fat Free Mass, FFM), in particolare della massa cellulare metabolicamente attiva (Body Cell Mass, BCM), e un incremento della massa grassa (Fat Mass, FM). Secondo alcuni autori la FFM diminuisce del 5% ogni decennio fino ai 60 anni di età e successivamente del 10%²³³. Ciò dipende principalmente dal crescente disuso, con il trascorrere degli anni, dell'apparato muscolare e dall'alterazione del metabolismo proteico muscolare. Tale alterazione è dovuta soprattutto alla diminuzione della capacità di sintesi proteica delle miofibrille, dal momento che il catabolismo rimane sostanzialmente invariato. La sarcopenia è la perdita fisiologica (pari all'1-2% per anno) della massa muscolare scheletrica che si rileva a partire dai 50 anni. Tale riduzione è caratterizzata, oltre che dalla diminuzione di miofibrille della cellula muscolare e del potassio intracellulare, anche dall'aumento dei fluidi extracellulari e del tessuto connettivo e adiposo. La sarcopenia, fisiologica e progressiva negli anziani, è correlata a un aumento della disabilità fisica e del rischio di cadute e alla riduzione del metabolismo basale. Wolfe²³⁴ ha evidenziato il ruolo centrale del muscolo scheletrico nel metabolismo proteico soprattutto quale riserva di aminoacidi per mantenere la sintesi nei tessuti e organi vitali in assenza di assorbimento intestinale. In un precedente articolo²³⁵ l'autore aveva sottolineato come la somministrazione di una miscela di aminoacidi essenziali risultasse in grado di promuovere la sintesi di proteine miofibrillari e mitocondriali senza stimolare nell'anziano la secrezione di insulina.

La presa di coscienza e l'evoluzione culturale nella nostra popolazione della figura dell'anziano in buona salute, punto di arrivo di ogni medico, è diventato sempre più imponente e attuale: la qualità di vita si lega irreversibilmente alla mobilità, dieta e socialità.

Alla luce di quanto detto, la stretta relazione nel paziente geriatrico, in particolare lungodegente in residenze sanitarie assistenziali, di età/fragilità/alterazione sensoriali ci ha condotto a considerare con maggior attenzione queste caratteristiche.

Pertanto, lo scopo del presente studio è stato quindi quello di considerare, in modo specifico, il decremento dei parametri fisici (sarcopenia) e le alterazioni percettive del gusto attraverso un test semplice, veloce e non invasivo. Inoltre, abbiamo altresì voluto evidenziare e correlare, nel paziente anziano istituzionalizzato, la compromissione della muscolatura scheletrica e masticatoria, e l'alterazione del senso del gusto, con l'eventuale inadeguata scelta alimentare che può sfociare nella malnutrizione.

3. MATERIALI E METODI

3.1 CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI DELLA RSA

Lo studio è stato condotto su un campione di 32 soggetti, 24 donne e 8 uomini (*figura 7*) le cui caratteristiche sono presentate nella **tabella 3**, residenti presso la casa di riposo “Grimani Buttari” di Osimo, grazie alla collaborazione con il Dipartimento di Scienze Cliniche Specialistiche ed Odontostomatologiche, Sezione di Biochimica, Biologia e Fisica, e Clinica Odontostomatologica, dell’Università Politecnica delle Marche, durante il periodo Dicembre 2018 – maggio 2019.

I soggetti avevano tutti una età $\geq$ a 65 anni, la cui distribuzione è mostrata in *figura 8*.

Nonostante la struttura ospiti più di 100 soggetti, solo una parte ha preso parte all’indagine poiché uno dei criteri di esclusione è stata proprio l’assenza di compliance da parte degli ospiti in corso di visita e di raccolta dati.

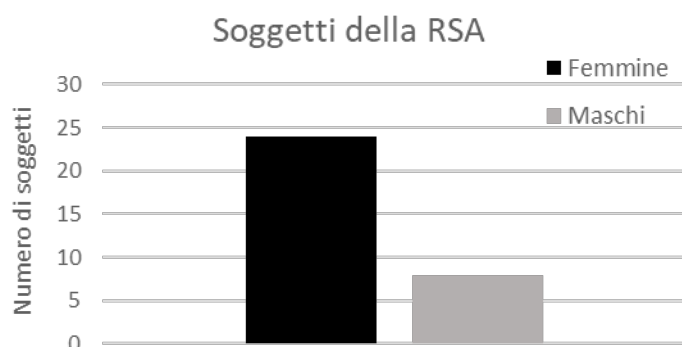


Figura 7: Distribuzione dei pazienti in base al sesso.

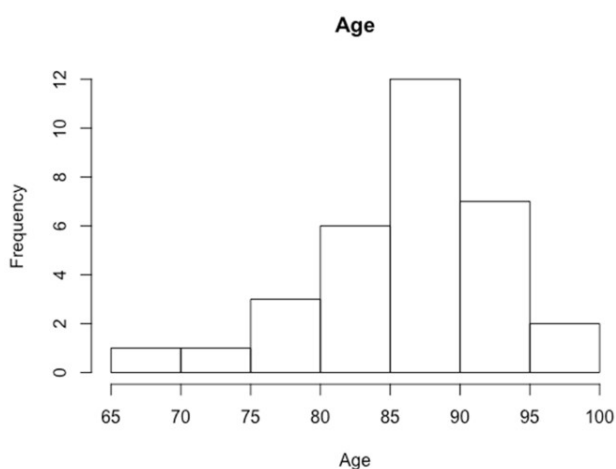


Figura 8: Distribuzione dei pazienti in base all’età.

Durante la visita, per prima cosa sono stati raccolti i dati anagrafici e anamnestici del paziente, poi è stato fatto firmare il modulo per il consenso informato al trattamento dei dati personali e per la privacy. In aggiunta, sono stati raccolti i principali parametri ematici attraverso le analisi del sangue più recenti fornite dalla struttura residenziale: in particolare i valori di glucosio, colesterolo, trigliceridi, emoglobina e creatinina (**tabella 3**).

	MASCHI (n=8)	FEMMINE (n=24)	P	TOTALE (n=32)
PARAMETRI	Media $\pm$ Dev. St. (Range)	Media $\pm$ Dev. St. (Range)		Media $\pm$ Dev. St. (Range)
Età (anni)	80,75 $\pm$ 8,56 (67-93)	88,87 $\pm$ 5,09 (79-100)	< 0,03	86,84 $\pm$ 6,97 (67-100)
Altezza (cm)	1,64 $\pm$ 0,08 (1,51-1,77)	1,50 $\pm$ 0,07 (1,36-1,67)	< 0,001	1,54 $\pm$ 0,1 (1,36-1,77)
Peso (Kg)	69,87 $\pm$ 10,83 (52-84)	61,71 $\pm$ 11,57 (52-84)	NS	63,75 $\pm$ 11,78 (43-84)
BMI (Kg/m ²)	25,86 $\pm$ 4,35 (16,6-29,82)	27,36 $\pm$ 5,43 (20,45-39,0)	NS	26,98 $\pm$ 5,15 (16,6-39,0)
Circonferenza vita (cm)	101,81 $\pm$ 11,02 (83-114)	95,46 $\pm$ 11,55 (73-122)	NS	97,05 $\pm$ 11,58 (73-122)
Fumo (sì)	12,50%	4,20%	NS	9,40%
Alcool (sì)	50%	12,50%	< 0,05	21,90%
PAS (mmHg)	136,87 $\pm$ 11,63 (120-160)	130,42 $\pm$ 19,16 (105-180)	NS	132,03 $\pm$ 17,64 (105-180)
PAD (mmHg)	78,12 $\pm$ 7,53 (70-90)	70,83 $\pm$ 8,30 (60-90)	0,04	72,66 $\pm$ 8,61 (60-90)
Hg (g/dl)	13,525 $\pm$ 1,36 (11-15,5)	12,34 $\pm$ 1,42 (9,5-14,6)	NS	12,64 $\pm$ 1,48 (9,5-15,5)
Creatinina (mg/dl)	1,43 $\pm$ 1,32 (0,76-4,11)	1,20 $\pm$ 0,70 (0,63-3,53)	NS	1,25 $\pm$ 0,85 (0,63-3,53)
COL TOT (mg/dl)	159,67 $\pm$ 19,86 (138-177)	176,89 $\pm$ 36,07 (125-271)	NS	173,77 $\pm$ 33,82 (125-271)
TGL (mg/dl)	74 $\pm$ 12,96 (60-90)	116,89 $\pm$ 59,95 (41-272)	0,01	109,43 $\pm$ 56,92 (41-272)
GLU (mg/dl)	11,67 $\pm$ 42,35 (75-167)	104,09 $\pm$ 37,10 (77-218)	NS	105,78 $\pm$ 37,18 (75-218)
FARMACI (n°)	9,5 $\pm$ 4,28 (5-16)	7,79 $\pm$ 2,67 (3-12)	NS	8,22 $\pm$ 3,16 (3-16)

Tabella 3: Caratteristiche dei pazienti della RSA. BMI=Body Mass Index; PAS=Pressione Arteriosa Sistolica; PAD=Pressione Arteriosa Diastolica; Hg=Emoglobina; COL TOT=Colesterolo Totale; TGL=Trigliceridi; GLU=Glicemia. I valori sono presentati come MEDIA $\pm$ DEVIATION STANDARD. Significatività $p < 0,05$.

Successivamente i pazienti sono stati sottoposti sia ad una visita nutrizionale sia ad una visita odontoiatrica, condotte entrambe direttamente all'interno della struttura residenziale.

3.2 VALUTAZIONE DELLO STATO NUTRIZIONALE ATTRAVERSO IL MINI NUTRITIONAL ASSESSMENT (MNA®)

I pazienti sono stati sottoposti ad un test per la valutazione dello stato nutrizionale mediante l'utilizzo del Mini Nutritional Assessment (MNA®). L'MNA è un metodo di valutazione nutrizionale strutturato, ampiamente usato in tutto il mondo, validato per i soggetti di età maggiore di 65 anni presenti in strutture ospedaliere, di assistenza domiciliare o residenziale. L'MNA è uno strumento pratico poiché non richiede dati di laboratorio e consente l'identificazione di soggetti a rischio di malnutrizione prima che compaiano alterazioni dei loro parametri biochimici e antropometrici;

inoltre è un esame affidabile, semplice, rapido da eseguire, ed accettato da parte del paziente. L'esame è costituito da un questionario strutturato in 18 domande raggruppate in quattro parti (*figura 9*):

1. Indici antropometrici come peso, altezza e perdita di peso, che sono indicatori utili per rilevare cambiamenti nella composizione corporea: infatti la perdita di peso può essere associata a varie problematiche. Inoltre, vengono registrate le misurazioni della circonferenza del polpaccio, del braccio e successivamente si procede con il calcolo del BMI del paziente, ovvero il rapporto tra il peso espresso in Kg e il quadrato dell'altezza misurata in m.
2. Valutazione generale attraverso sei domande relative ai fattori di rischio, come lo stile di vita, i farmaci e la mobilità;
3. Questionario dietetico costituito da otto domande, relative al numero di pasti, all'assunzione di cibo e liquidi e all'autonomia di alimentazione;
4. Valutazione soggettiva attraverso domande relative all'auto-percezione riguardo la salute e la nutrizione.

Inizialmente l'MNA è stato sviluppato come una procedura di valutazione in un'unica fase, utilizzando come criterio di riferimento principale lo stato nutrizionale stimato dal medico, associato ad una valutazione nutrizionale completa comprendente misure antropometriche, parametri biochimici, abitudini dietetiche e variabili funzionali come lo stato cognitivo e le attività della vita quotidiana.

Dopo il suo completamento, il punteggio finale, che arriva ad un massimo di 30 punti, consente di classificare il paziente in base allo stato nutrizionale in 3 fasce distinte: se il punteggio è ≥ 24 lo stato nutrizionale è normale, se il punteggio è compreso tra 17 e 23.5 punti il soggetto è a rischio di malnutrizione, se il punteggio è < 17 si configura uno stato di malnutrizione. In base al punteggio ottenuto è possibile avviare un programma di intervento: infatti alcune domande non solo valutano lo stato nutrizionale, ma aiutano anche a capire le cause della malnutrizione o ad individuare coloro che potrebbero trarre beneficio da un intervento nutrizionale, come i casi di anoressia dovuti all'assunzione di numerosi farmaci o a malattie di base, oltre a coloro che sono andati incontro ad una riduzione di peso a causa della perdita della capacità di provvedere ai loro stessi bisogni. Quando l'MNA è ≥ 24 lo stato nutrizionale può essere considerato buono e in questo caso è importante fornire alcune informazioni ai soggetti su come rimanere in buona salute. Quando l'MNA è compreso tra 17 e 23.5, i soggetti sono a rischio di malnutrizione senza però manifestare ancora perdita di peso o abbassamento dei livelli di albumina sierica, ma hanno

una maggiore probabilità di avere una riduzione dell'apporto calorico, che può essere corretto con un intervento nutrizionale. Infine, se l'MNA è < 17, la maggior parte di questi soggetti ha una malnutrizione proteico-energetica, associata a perdita di peso e bassa albumina sierica. In questo caso è importante eseguire una valutazione nutrizionale completa con rilevamento delle misure antropometriche, dei parametri biochimici e delle abitudini dietetiche, per identificare eventuali malattie di base e iniziare un appropriato regime alimentare sotto controllo medico. Questo semplice test ha un valore essenziale in quanto la grave perdita di peso e la diminuzione dell'albumina sierica si manifestano dopo e spesso troppo tardi rispetto alla riduzione dell'apporto nutritivo: infatti con l'MNA è possibile valutare lo stato nutrizionale negli anziani, prima che si verifichino gravi cambiamenti nel peso o nei livelli di albumina.

Mini Nutritional Assessment MNA®

Cognome:		Nome:		
Sesso:	Età:	Peso, kg:	Altezza, cm:	Data:

Risponda alla prima parte del questionario indicando, per ogni domanda, il punteggio appropriato. Sommi il punteggio della valutazione di screening e, se il risultato è uguale o inferiore a 11, completi il questionario per ottenere una valutazione dello stato nutrizionale.

Screening A Presenta una perdita dell'appetito? Ha mangiato meno negli ultimi 3 mesi? (perdita d'appetito, problemi digestivi, difficoltà di masticazione o deglutizione) 0 = grave riduzione dell'assunzione di cibo 1 = moderata riduzione dell'assunzione di cibo 2 = nessuna riduzione dell'assunzione di cibo		J Quanti pasti completi prende al giorno? 0 = 1 pasto 1 = 2 pasti 2 = 3 pasti	
B Perdita di peso recente (<3 mesi) 0 = perdita di peso > 3 kg 1 = non sa 2 = perdita di peso tra 1 e 3 kg 3 = nessuna perdita di peso		K Consuma? • Almeno una volta al giorno dei prodotti lattiero-caseari? sì ☐ no ☐ • Una o due volte la settimana uova o legumi? sì ☐ no ☐ • Oni giorno della carne, del pesce o del pollame? sì ☐ no ☐ 0.0 = se 0 o 1 sì 0.5 = se 2 sì 1.0 = se 3 sì	
C Motricità 0 = dal letto alla poltrona 1 = autonomo a domicilio 2 = esce di casa		L Consuma almeno due volte al giorno frutta o verdura? 0 = no 1 = sì	
D Nell'arco degli ultimi 3 mesi: malattie acute o stress psicologici? 0 = sì 2 = no		M Quanti bicchieri beve al giorno? (acqua, succhi, caffè, tè, latte...) 0.0 = meno di 3 bicchieri 0.5 = da 3 a 5 bicchieri 1.0 = più di 5 bicchieri	
E Problemi neuropsicologici 0 = demenza o depressione grave 1 = demenza moderata 2 = nessun problema psicologico		N Come si nutre? 0 = necessita di assistenza 1 = autonomamente con difficoltà 2 = autonomamente senza difficoltà	
F Indice di massa corporea (IMC = peso / (altezza) ² in kg/m ²) 0 = IMC < 19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23		O Il paziente si considera ben nutrito? (ha dei problemi nutrizionali) 0 = malnutrizione grave 1 = malnutrizione moderata o non sa 2 = nessun problema nutrizionale	
Valutazione di screening (totale parziale max. 14 punti) 12-14 punti: stato nutrizionale normale 8-11 punti: a rischio di malnutrizione 0-7 punti: malnutrito Per una valutazione più approfondita, continuare con le domande G-R.		P Il paziente considera il suo stato di salute migliore o peggiore di altre persone della sua età? 0.0 = meno buono 0.5 = non sa 1.0 = uguale 2.0 = migliore	
Valutazione globale G Il paziente vive autonomamente a domicilio? 1 = sì 0 = no		Q Circonferenza brachiale (CB, cm) 0.0 = CB < 21 0.5 = CB ≤ 21 CB ≤ 22 1.0 = CB > 22	
H Prende più di 3 medicinali al giorno? 0 = sì 1 = no		R Circonferenza del polpaccio (CP in cm) 0 = CP < 31 1 = CP ≥ 31	
I Presenza di decubiti, ulcere cutanee? 0 = sì 1 = no		Valutazione globale (max. 18 punti) Screening Valutazione totale (max. 30 punti)	
Ref. Vellas B, Vellas B, Alexian G, et al. Overview of MNA®: Its History and Challenges. <i>J Nutr Health Aging</i> 2006; 10: 466-468. Rubenstein LZ, Barker JO, Guava A, Gulmez Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). <i>J Geriatr</i> 2001; 56A: 366-371. Gulmez Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA): Review of the Literature - What does it tell us? <i>J Nutr Health Aging</i> 2006; 10: 466-467. © Goodie des Produits Beslé, G.A., Vevey, Switzerland. Trademark Owners © Beslé, 1994, Revision 2006. #67200 12999 10M Per maggiori informazioni: www.mna-elderly.com		Valutazione globale dello stato nutrizionale 24-30 da 24 a 30 punti ☐ stato nutrizionale normale 17-23.5 da 17 a 23.5 punti ☐ rischio di malnutrizione meno 17 punti ☐ cattivo stato nutrizionale	

Figura 9: Modello standard del MNA.

La visita è proseguita con l'analisi bioimpedenziometrica.

3.3 ANALISI BIOIMPEDENZIOMETRICA (BIA)

La bioimpedenziometria (BIA = Bioelectrical Impedance Analysis) è stata descritta per la prima volta da Thomasset nel 1962 e nel 1969 Hoffer fu il primo ad elaborare un modello che mostrava come l'acqua corporea totale poteva essere stimata dalle misurazioni dell'impedenza del corpo. Dai primi studi sull'impedenza del corpo umano è nata questa tecnica, che costituisce un esame di tipo bioelettrico, rapido e non invasivo, utilizzato per conoscere la composizione corporea di un soggetto e per valutare il suo stato di nutrizione e di idratazione. La misura della bioimpedenza è la resistenza del corpo al passaggio di una corrente elettrica a bassa intensità (800 μ A) e alta frequenza (50 kHz) e viene eseguita posizionando una coppia di elettrodi, collegati allo strumento di misurazione, sul dorso della mano e un'altra coppia sul dorso del piede, mentre il paziente è in posizione supina. La rilevazione di vari parametri considerati come valori assoluti, ma soprattutto confrontati nel tempo nello stesso soggetto, forniscono informazioni utili sia in soggetti sani che affetti da varie patologie. La tecnica non può essere effettuata in soggetti sottoposti a nutrizione parenterale perché l'assunzione di alimenti liquidi direttamente in vena potrebbe alterare i valori. La BIA si basa sul principio che i diversi tessuti corporei esprimono una conduttività elettrica specifica, tale da renderli riconoscibili. Tutte le strutture biologiche oppongono una forza al flusso di correnti continue o alternate che le attraversano, generando una impedenza (Z), che è misurata dal bioimpedenziometro e che dipende da resistenza (R_z) e reattanza (X_c) secondo la seguente relazione: nel corpo umano sano la R_z contribuisce per ben il 98% alla Z; mentre la X_c incide su di essa per il 2%. La R_z è alta per tessuto adiposo e osseo e bassa per l'acqua, che è un ottimo conduttore di corrente elettrica; essa è quindi inversamente proporzionale alla quantità dei fluidi corporei. La R_z perciò aumenta con l'aumentare della massa grassa e al ridursi dell'acqua corporea. Le cellule funzionano come dei condensatori che accumulano e sfasano la corrente: da esse, e più precisamente dalla massa cellulare attiva ATM o Body Cellular Mass BCM, dipende la X_c . La BIA è una tecnica a modello tricompartimentale in quanto individua la massa grassa corporea (FM) e la massa non grassa corporea (FFM), quest'ultima ulteriormente suddivisa in massa corporea extracellulare (ECM) e tessuto metabolicamente attivo (ATM) o massa corporea cellulare (BCM).

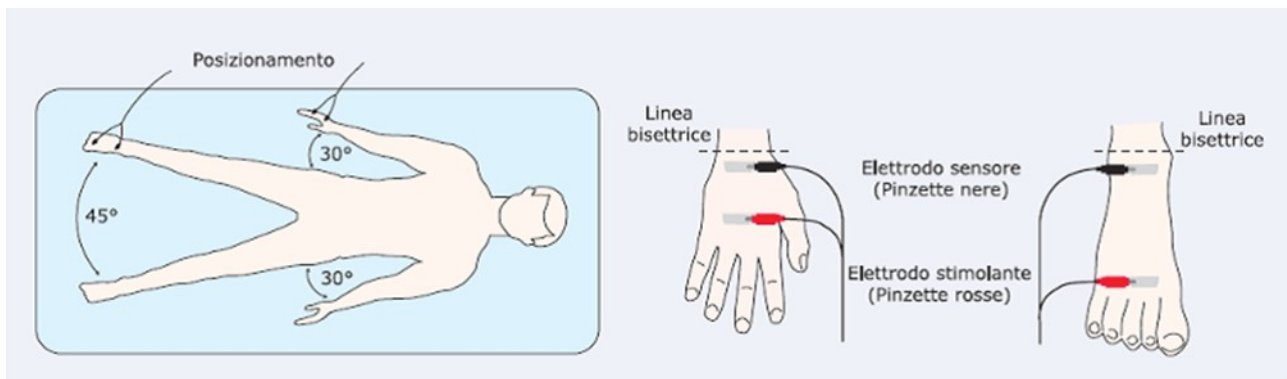


Figura 10: Modalità di effettuazione della BIA

Nel soggetto che deve essere sottoposto a BIA devono essere rispettate alcune condizioni:

- perfetta idratazione, la condizione ottimale è quella in cui il soggetto ha assunto 500 ml di acqua e poi urinato 30 minuti prima dell'esame, evitando l'uso di diuretici e di integratori
- digiuno da almeno 2 ore e nessuna assunzione di alcol.
- riposo da almeno 8-10 ore in quanto l'attività fisica e le variazioni di temperatura ad essa correlate possono modificare la conduttività - assenza di febbre, che altera la conduttività in funzione dei valori di temperatura corporea e ai fenomeni di vasodilatazione/vasocostrizione.
- ambiente tranquillo, con adeguato grado di umidità e temperatura. Il soggetto è sdraiato (**figura 10**) su un lettino in posizione supina, non a contatto con superfici metalliche, e si attende qualche minuto per permettere la ridistribuzione e la stabilizzazione dei fluidi. Le gambe sono divaricate a formare un angolo di 45° e le braccia sono abdotte, a formare un angolo di 30° rispetto al tronco. Questi angoli possono variare a seconda della strumentazione. I parametri vengono misurati posizionando due coppie di elettrodi (tecnica tetra-polare mano-piede), una sul dorso della mano destra collegando la pinzetta rossa in posizione distale e quella nera in posizione prossimale. L'altra coppia di elettrodi è sul dorso del piede destro collegando la pinzetta rossa in posizione distale e la pinzetta nera in posizione prossimale. All'interno di ciascuna coppia di elettrodi essi distano tra loro 5 cm. Gli elettrodi sono collegati, attraverso dei morsetti, allo strumento di misurazione che prende il nome di bioimpedenziometro e che viene acceso. Nel nostro studio lo strumento utilizzato è stato l'analizzatore Impedimed DF 50. Si fa passare una corrente alternata, di bassissima intensità (400-800 μ A) ed alta frequenza (50 KHz) attraverso gli elettrodi, la quale, viaggiando lungo il corpo, incontrerà resistenze diverse a seconda della composizione dei vari distretti corporei: il bioimpedenziometro registra la velocità e la modificazione di essa e quindi rileva direttamente i valori di R_z e X_c , espresse in Ohm, calcolando la Z dei tessuti attraversati. I

valori R_z e X_c sono inseriti in un apposito programma ed elaborati così da ottenere il grafico chiamato Biavector. Attraverso il grafico è possibile valutare lo stato nutrizionale del soggetto, confrontando i valori misurati con quelli di riferimento e decidere eventuali interventi di terapia dietetica.

3.4 METODI PER LA DIAGNOSI DI SARCOPENIA

È stata valutata la velocità di andatura attraverso il “gait speed test”. È stato rilevato il tempo di percorrenza, espresso in secondi, di una distanza pari a 4 metri, evidenziata con dei segnali colorati sul pavimento di un corridoio rettilineo all'interno della struttura⁶⁷.

È stata misurata la forza di presa tramite l'utilizzo di un dinamometro digitale. L'apparecchio è stato impugnato dal soggetto con la mano destra e ha permesso la rilevazione della forza in chilogrammi tramite la compressione di una apposita impugnatura⁵¹.

3.5 TASTE STRIPS TEST

Il Taste Strips Test è un test psicofisico per la valutazione della sensibilità gustativa. Il test è rapido, di semplice esecuzione, e ripetibile che fornisce risultati semi-quantitativi, accurati, in modo semplice e rapido; permette di ottenere risposte per ciascun lato della lingua e totali del cavo orale.

Il Taste Strips Test modificato secondo il nostro protocollo²³⁶ è stato eseguito sui 32 soggetti della RSA. Ogni soggetto doveva evitare di assumere cibo o bevande diverse dall'acqua nell'ora precedente l'esecuzione del test, così come di fumare e di spazzolare i denti. Sono stati utilizzati tamponi di cotone impregnati con soluzioni preparate periodicamente in laboratorio con diverse concentrazioni di sostanze che costituiscono stimoli gustativi diversi, cioè il salato, l'acido, l'amaro, il dolce, il grasso e l'acqua come neutro. Le sostanze utilizzate sono state rispettivamente cloruro di sodio, acido citrico, cloruro di chinino, saccarosio, olio di colza, acqua deionizzata. Per ciascuna concentrazione di ogni sostanza (**Tabella 4**) il tampone di cotone è stato collocato sul terzo anteriore della lingua estesa, approssimativamente a 1,5 cm dalla punta, sul lato sinistro e sul lato destro, per un totale di 36 prove in ciascun soggetto, 18 per ogni lato. L'ordine di somministrazione degli stimoli era casuale, definito all'inizio dello studio e non noto al soggetto. Il soggetto doveva fornire una risposta per ogni stimolo applicato, operando una scelta multipla forzata tra otto possibilità: salato, amaro, acido, dolce,

grasso, acqua, niente, non so. Durante la prova egli poteva effettuare un risciacquo del cavo orale con acqua qualora ne avvertisse il bisogno. L'esecuzione del test ha richiesto 20 minuti per ogni soggetto. In una scheda sono state riportate le risposte date dal soggetto durante l'esecuzione della prova.

Il
è stato
con un
pazienti in
conto
presso la

STIMOLO	SOSTANZA	CONCENTRAZIONI
Dolce	Saccarosio	• 0,05 g/ml • 0,1 g/ml • 0,2 g/ml • 0,4 g/ml
Salato	NaCl	• 0,016 g/ml • 0,04 g/ml • 0,1 g/ml • 0,25 g/ml
Amaro	Cloruro di Chinino	• 0,0004 g/ml • 0,0009 g/ml • 0,0024 g/ml • 0,006 g/ml
Acido	Acido Citrico	• 0,05 g/ml • 0,09 g/ml • 0,165 g/ml • 0,3 g/ml
Grasso	Olio di colza	Puro
Neutro	Acqua deionizzata	Pura

confronto
eseguito
gruppo di
cura per
dell'INRCA
Clinica

Odontostomatologica dell'Università Politecnica delle Marche di Ancona.

Il gusto Umami non è stato inserito perché il concetto di questo gusto è difficilmente spiegabile alla popolazione europea. Per avere una idea della funzione gustativa totale il numero di risposte esatte viene sommato per dare il punteggio totale. La scelta multipla obbligata permette di evidenziare soggetti che simulano o peggiorano la loro alterazione o che evitano di rispondere per non dare la risposta sbagliata, identificando anche i soggetti che hanno una seppur limitata funzione gustativa residua. Il test indaga solo i due terzi anteriori della lingua (corda del timpano) protrusa dal cavo orale: ciò è più semplice perché non induce il riflesso del vomito ed inoltre è la zona con maggiore densità di papille gustative, facilmente accessibile e più spesso coinvolta in alterazioni gustative (il test si può fare anche nella porzione posteriore ma non è tollerato da tutti i pazienti). Gli stimoli vengono proposti in ordine casuale, con un intervallo di circa 30 secondi (*figura 11-12*)

Tabella 4: Sostanze utilizzate come stimolo

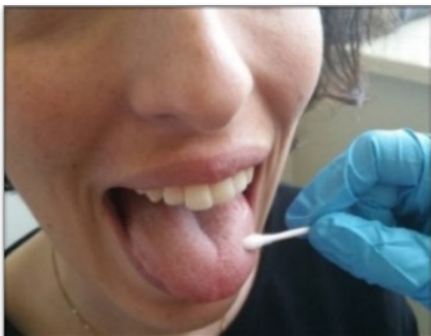


Figura 11: Taste Strip Test.

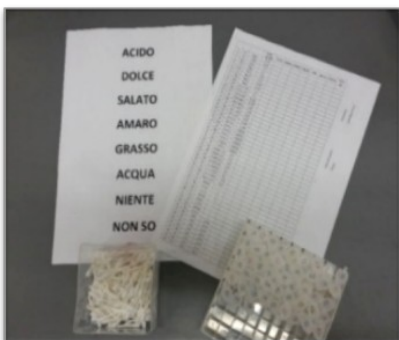


Figura 12: Scelta multipla forzata.

3.6 ESAME DEL CAVO ORALE

Per quanto riguarda l'esame obiettivo del cavo orale, la visita è stata svolta attraverso l'uso di specchietto, specillo, pinzette anatomiche, sonda parodontale e garza sterile: non disponendo del riunito odontoiatrico, per aumentare la visione, la visita prevedeva l'utilizzo di una lampada frontale.

I dati clinici raccolti sono rappresentati da:

- Denti mancanti;
- Residui radicolari;
- Denti cariati;
- Denti otturati;
- Denti mobili;
- Protesi fissa;
- Protesi mobile;
- PSR (Periodontal Screening and Recording).

3.7 ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica è stata effettuata mediante il programma R.

I risultati dell'analisi descrittiva sono presentati come media $\pm$ dev.st e range per i dati continui, come percentuale per i dati nominali. I risultati sono stati analizzati mediante test statistici appropriati (t test di Student, regressione lineare con il test di Pearson) per valutare le differenze tra maschi e femmine dei parametri presi in considerazione e per il numero dei riconoscimenti corretti, in funzione dello stimolo gustativo, nel campione test (anziani della RSA) e nei controlli (anziani INRCA). È stata definita una significatività statistica per $p < 0,05$.

4. RISULTATI

I pazienti ospiti della RSA, oggetto dello studio (**Tabella 3**), avevano una età compresa tra 67-100 anni; in particolare la differenza di età è risultata statisticamente significativa tra maschi e femmine 80,75±8,56 vs. 88,87±5,09 anni rispettivamente;(p<0.001).

	MASCHI (n=8)	FEMMINE (n=24)	P	TOTALE (n=32)
PARAMETRI	Media ± Dev. St. (Range)	Media ± Dev. St. (Range)		Media ± Dev. St. (Range)
Età (anni)	80,75 ± 8,56 (67-93)	88,87 ± 5,09 (79-100)	< 0,03	86,84 ± 6,97 (67-100)
Altezza (cm)	1,64 ± 0,08 (1,51-1,77)	1,50 ± 0,07 (1,36-1,67)	< 0.001	1,54 ± 0,1 (1,36-1,77)
Peso (Kg)	69,87 ± 10,83 (52-84)	61,71 ± 11,57 (52-84)	NS	63,75 ± 11,78 (43-84)
BMI (Kg/m2)	25,86 ± 4,35 (16,6-29,82)	27,36 ± 5,43 (20,45-39,0)	NS	26,98 ± 5,15 (16,6-39,0)
Circonferenza vita (cm)	101,81 ± 11,02 (83-114)	95,46 ± 11,55 (73-122)	NS	97,05 ± 11,58 (73-122)
Fumo (si)	12,50%	4,20%	NS	9,40%
Alcool (si)	50%	12,50%	< 0,05	21,90%
PAS (mmHg)	136,87 ± 11,63 (120-160)	130,42 ± 19,16 (105-180)	NS	132,03 ± 17,64 (105-180)
PAD (mmHg)	78,12 ± 7,53 (70-90)	70,83 ± 8,30 (60-90)	0,04	72,66 ± 8,61 (60-90)
Hg (g/dl)	13,525 ± 1,36 (11-15,5)	12,34 ± 1,42 (9,5-14,6)	NS	12,64 ± 1,48 (9,5-15,5)
Creatinina (mg/dl)	1,43 ± 1,32 (0,76-4,11)	1,20 ± 0,70 (0,63-3,53)	NS	1,25 ± 0,85 (0,63-3,53)
COL TOT (mg/dl)	159,67 ± 19,86 (138-177)	176,89 ± 36,07 (125-271)	NS	173,77 ± 33,82 (125-271)
TGL (mg/dl)	74 ± 12,96 (60-90)	116,89 ± 59,95 (41-272)	0.01	109,43 ± 56,92 (41-272)
GLU (mg/dl)	11,67 ± 42,35 (75-167)	104,09 ± 37,10 (77-218)	NS	105,78 ± 37,18 (75-218)
FARMACI (n°)	9,5 ± 4,28 (5-16)	7,79 ± 2,67 (3-12)	NS	8,22 ± 3,16 (3-16)

Tabella 3: Caratteristiche dei pazienti della RSA. BMI=Body Mass Index; PAS=Pressione Arteriosa Sistolica; PAD=Pressione Arteriosa Diastolica; Hg=Emoglobina; COL TOT=Colesterolo Totale; TGL=Trigliceridi; GLU=Glicemia. I valori sono presentati come MEDIA±DEVIAZIONE STANDARD e percentuale. Significatività p<0,05.

Avevano un peso corporeo, compreso in un range tra 43 – 84 Kg e con una media di 63.75 ±11.78 Kg come mostrato in **figura 13**. Tra maschi e femmine non si è avuta alcuna differenza statisticamente significativa.

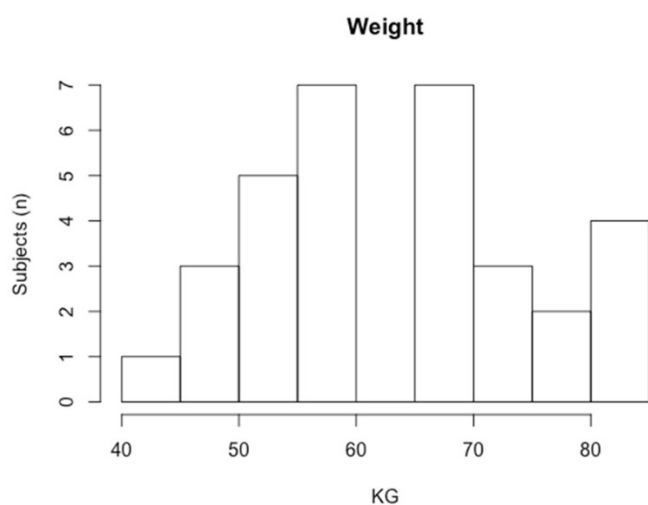


Figura 13: Distribuzione dei pazienti in base al peso

Per quanto riguarda il BMI, nella **figura 14** è rappresentato un grafico a torta per la distribuzione nei soggetti presi in considerazione; sono stati divisi nelle tre categorie: normopeso ($19 \leq \text{BMI} < 24,9$), sovrappeso ($24,9 \leq \text{BMI} < 29,9$) e obesi ($\text{BMI} \geq 29,9$).

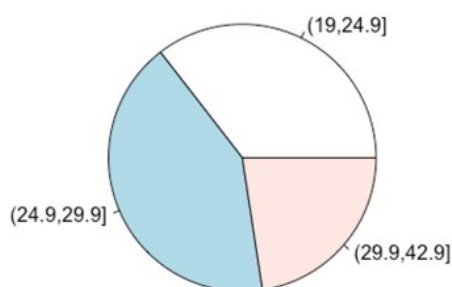


Figura 14: Rappresentazione grafica dei pazienti in base al BMI.

Il BMI non è risultato statisticamente significativo tra maschi e femmine.

Differentemente, il consumo di alcool tra maschi 50% e femmine 12,50% è risultato statisticamente significativo ($p < 0,05$), cosa che non si è registrata, invece, per il fumo: maschi 12,50% vs femmine 4,20%, come pure la pressione arteriosa sistolica (mmHg): maschi $136,87 \pm 11,63$ e femmine $130,42 \pm 19,16$. Per la pressione arteriosa diastolica (mmHg) invece la differenza è risultata significativa ($p < 0,04$) tra maschi $78,12 \pm 7,53$ e femmine $70,83 \pm 8,30$, così come la concentrazione di trigliceridi (mg/dl) ematici ($p < 0,01$) tra maschi $74 \pm 12,96$ e femmine $116,89 \pm 59,95$. Al contrario non si è avuta alcuna differenza statisticamente significativa nei livelli di colesterolo totale (mg/dl): maschi $159,67 \pm 19,86$ e femmine $176,89 \pm 36,07$. E in quelli di glucosio (mg/dl): maschi $11,67 \pm 42,35$ e femmine $104,09 \pm 37,10$.

Per la valutazione dell'MNA (**Tabella 5**): 17,23.5 rischio malnutrizione; 23.5,30 normale stato di nutrizione nella **figura 15** è rappresentata la distribuzione nei soggetti oggetto della presente tesi. Maschi e femmine non hanno riportato valori statisticamente differenti essendo l'MNA score di $23,94 \pm 3,03$ e $23,17 \pm 2,07$ rispettivamente.

	MASCHI (n=8)	FEMMINE (n=24)	P	TOTALE (n=32)
PARAMETRI	Media $\pm$ Dev. St. (Range)	Media $\pm$ Dev. St. (Range)		Media $\pm$ Dev. St. (Range)
Percorso (s)	7,73 $\pm$ 4,02 (3,43-13)	8,10 $\pm$ 2,76 (3,43-14,4)	NS	8,02 $\pm$ 2,96 (3,43-14,4)
Gait speed (m/s)	0,48 $\pm$ 0,39 (0,31-1,17)	0,54 $\pm$ 0,19 (0,28-1,16)	NS	0,48 $\pm$ 0,27 (0,28-1,17)
Forza presa (kg)	25,45 $\pm$ 5,90 (18,1-35,8)	12,81 $\pm$ 3,12 (7,9-19,7)	0.001	15,97 $\pm$ 6,78 (7,9-35,8)
Circonferenza bicipite (cm)	26,25 $\pm$ 3,08 (21,5-31,5)	26,60 $\pm$ 4,21 (19-39)	NS	26,51 $\pm$ 3,91 (19-39)
MNA (score)	23,94 $\pm$ 3,03 (19-28)	23,17 $\pm$ 2,07 (17-26)	NS	23,36 $\pm$ 2,31 (17-28)

Tabella 5: Caratteristiche dei pazienti della RSA. I dati studio Sarcopenia e MNA=Mini Nutritional Assessment; I valori sono presentati come MEDIA $\pm$ DEVIAZIONE STANDARD. Significatività $p<0,05$.

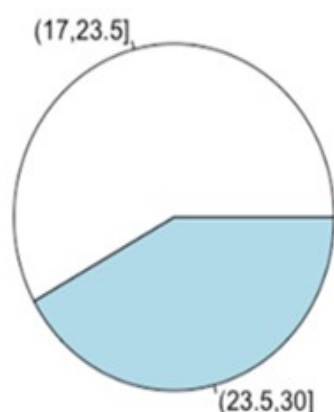


Figura 15: Rappresentazione grafica dei risultati del MNA.

Possiamo però dire che le femmine avevano un leggero rischio di malnutrizione.

Per la Forza di presa (Kg) (**tabella 5**), invece, la differenza tra maschi 25,45 $\pm$ 5,90 e femmine 12,81 $\pm$ 3,12, è risultata essere statisticamente significativa ($p<0.001$), con un range di forza compreso tra 7.9-35.8 Kg, ed una media totale di 15.97 $\pm$ 6.78 kg (**figura 16**).

	MASCHI (n=8)	FEMMINE (n=24)	P	TOTALE (n=32)
PARAMETRI	Media $\pm$ Dev. St. (Range)	Media $\pm$ Dev. St. (Range)		Media $\pm$ Dev. St. (Range)
Percorso (s)	7,73 $\pm$ 4,02 (3,43-13)	8,10 $\pm$ 2,76 (3,43-14,4)	NS	8,02 $\pm$ 2,96 (3,43-14,4)
Gait speed (m/s)	0,48 $\pm$ 0,39 (0,31-1,17)	0,54 $\pm$ 0,19 (0,28-1,16)	NS	0,48 $\pm$ 0,27 (0,28-1,17)
Forza presa (kg)	25,45 $\pm$ 5,90 (18,1-35,8)	12,81 $\pm$ 3,12 (7,9-19,7)	0.001	15,97 $\pm$ 6,78 (7,9-35,8)
Circonferenza bicipite (cm)	26,25 $\pm$ 3,08 (21,5-31,5)	26,60 $\pm$ 4,21 (19-39)	NS	26,51 $\pm$ 3,91 (19-39)
MNA (score)	23,94 $\pm$ 3,03 (19-28)	23,17 $\pm$ 2,07 (17-26)	NS	23,36 $\pm$ 2,31 (17-28)

Tabella 5: Caratteristiche dei pazienti della RSA. I dati studio Sarcopenia e MNA=Mini Nutritional Assessment; I valori sono presentati come MEDIA $\pm$ DEVIAZIONE STANDARD. Significatività $p<0,05$.

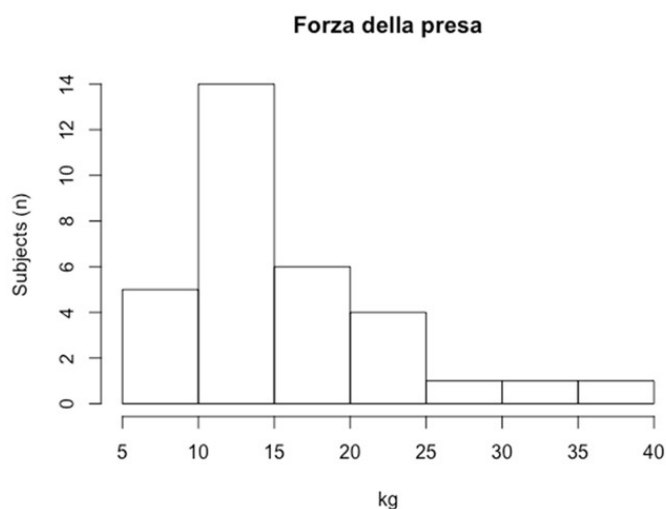


Figura 16: Distribuzione della Forza di Presa dei pazienti.

Per quanto riguarda la diagnosi di sarcopenia il barplot successivo mostra la distribuzione dei soggetti in relazione al “gait speed test” (**Figura 17**): in base al tempo impiegato nel percorrere una distanza di 4 m i soggetti sono divisi in normali, tempo di percorrenza < 8 s, e potenzialmente sarcopenici, tempo di percorrenza ≥ 8 s.

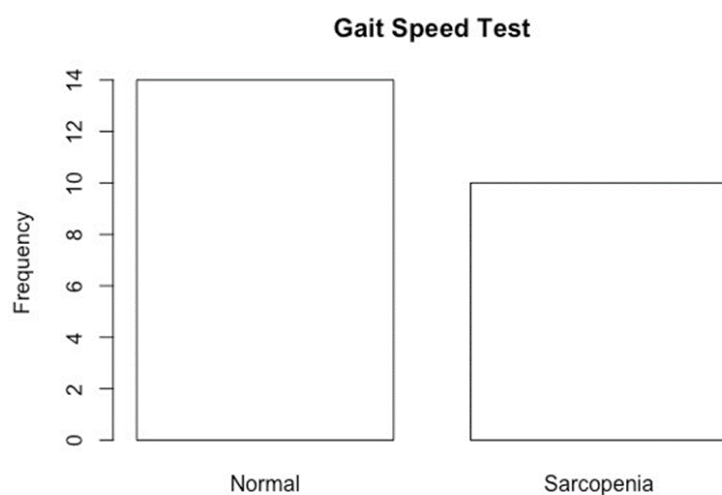


Figura 17: prevalenza sarcopenia in base al "gait speed test".

Un'ulteriore valutazione relativa alla forza muscolare prevede l'analisi della forza di presa ed i valori di cut-off per distinguere soggetti normali da soggetti sarcopenici variano in base al sesso: per gli individui di sesso maschile il soggetto è considerato normale per valori ≥ 30 kg, mentre per quelli di sesso femminile è tale con valori ≥ 20 kg. La distribuzione in relazione alla forza di presa è

espressa nei due grafici a torta successivi, uno per genere (**Figure 18-19**): l'area bianca della torta indica i soggetti sarcopenici, con valori inferiori al cut-off, mentre l'area azzurra indica i soggetti normali. La maggior parte dei maschi, circa il 75%, e la totalità delle femmine, il 100%, aveva una forza di presa a rischio di sarcopenia.

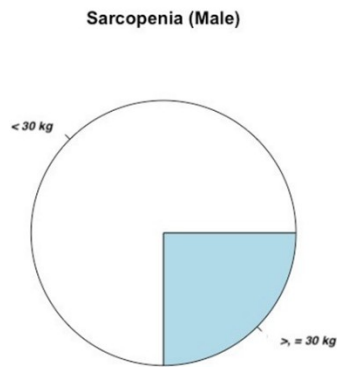


Figura 18: Forza di presa nei soggetti di sesso maschile.

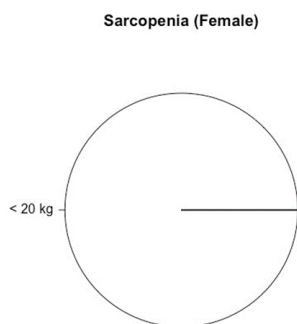


Figura 19: Forza di presa nei soggetti di sesso femminile.

La FFM (%) è rappresentata in **figura 20** ed è costituita da massa muscolare, massa ossea, minerali corporei e altri tessuti non grassi. Contiene approssimativamente il 73% di acqua, il 20% di proteine, il 7% di minerali. Essa è suddivisa in massa tissutale attiva (ATM) e massa extracellulare (ECM). I valori ottenuti si attestano in un range compreso tra 49.7 e 93.2, con una FFM media di

65.16±11.35; la differenza tra maschi e femmine è risultata statisticamente significativa ($p<0.04$), essendo 72,6±10,79 e 62,67±10,61, rispettivamente (**Tabella 6**).

	MASCHI (n=8)	FEMMINE (n=24)	P	TOTALE (n=32)
PARAMETRI	Media ± Dev. St. (Range)	Media ± Dev. St. (Range)		Media ± Dev. St. (Range)
PhA	4,1 ± 0,79 (2,8-5)	4,08 ± 2,25 (2,2-13,8)	NS	4,08 ± 1,97 (2,2-13,8)
R	466,72 ± 69,53 (349,2-540,8)	514,88 ± 104,75 (150-626)	NS	502,84 ± 98,4 (150-626)
Xc	33,99 ± 9,96 (18,5-45,6)	33,58 ± 7,29 (18,6-53)	NS	33,68 ± 7,87 (18,5-53)
MB (Kcal)	1326 ± 108,35 (1175,4-1498)	949,84 ± 139,75 (718,7-1291)	0.001	1043,88 ± 211 (718,7-1498)
FFM (%)	72,6 ± 10,79 (58,9-90,7)	62,67 ± 10,61 (49,7-93,2)	0.04	65,16 ± 11,35 (49,7-93,2)
TBW (%)	52,32 ± 7,78 (42,4-65,4)	45,18 ± 7,66 (35,8-67,2)	0.04	46,97 ± 8,19 (35,8-67,2)

Tabella 6: Caratteristiche dei pazienti della RSA. I risultati della BIA. PhA=Angolo di Fase; R=Resistenza; Xc=Reattanza; MB=Metabolismo Basale; FFM=Free Fat Mass; TBW=Total Body Water. I valori sono presentati come MEDIA±DEVIAZIONE STANDARD. Significatività $p<0,05$.

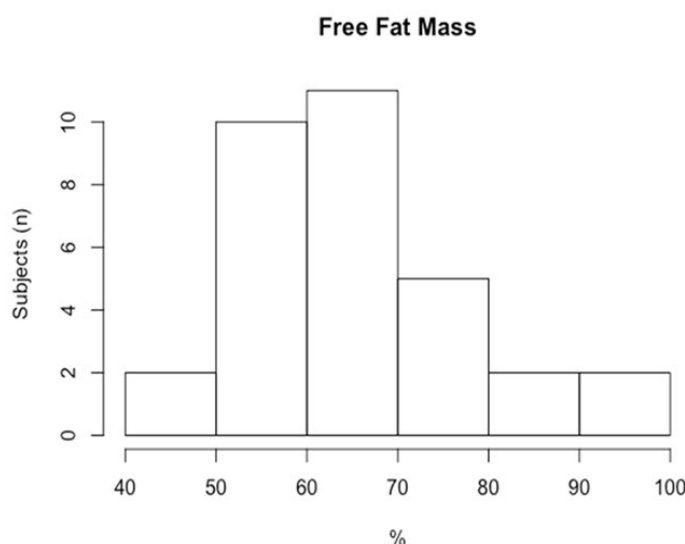


Figura 20: Distribuzione della FFM nei pazienti

La distribuzione della TBW (%) è mostrata in **figura 21**. In un adulto sano costituisce il (60%) circa della massa corporea, mentre il valore è maggiore nei bambini e minore nelle donne e negli obesi, per il maggior contenuto di adipe. È divisa in 2 compartimenti: l'acqua intracellulare (ICW o ICF) e l'acqua extracellulare (ECW o ECF). L'ICW è costituita dall'insieme dei fluidi intracellulari, mentre l'ECW rappresenta il volume dei fluidi biologici extracellulari, compresi il liquor, il plasma, la saliva, il liquido linfatico, i fluidi oculari e i succhi digestivi. Nella comunità abbiamo riscontrato un Range di 35.8-67.2, una media totale di 46.97±8.19; anche in questo caso si è registrata una differenza statisticamente significativa ($p<0.04$), tra maschi e femmine, essendo 52,32±7,78 vs. 45,18±7,66, rispettivamente (**Tabella 6**).

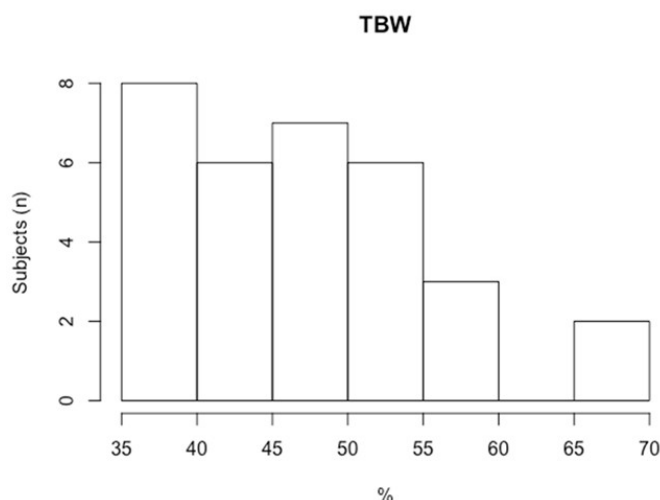


Figura 21: Distribuzione in base alla TBW dei pazienti

Un altro importante parametro è l'Angolo di fase (PhA), un metodo lineare per misurare il rapporto tra la R_z e la X_c rilevati dall'esame bioimpedenziometrico. Esso può essere considerato un ottimo indicatore dello stato fisico e dell'integrità cellulare. In un corpo costituito solo da membra senza fluidi, l'angolo sarà di (90°); se il corpo possiede un'uguale proporzione tra R_z e X_c si avrà un angolo di (45°). In un soggetto sano questo valore è compreso tra 6 e 7 gradi. Valori sotto i (5) gradi indicano una rottura delle membrane cellulari o un accumulo di fluidi extracellulari (ritenzione idrica). Un valore inferiore a (4) gradi è associato a una bassa X_c ed è un importante indice di malnutrizione. Valori superiori a (10) gradi indicano forte disidratazione o BCM superiori alla norma, come nel caso di sportivi professionisti.

Per quanto riguarda i risultati abbiamo avuto un range compreso tra 2.2 e 13.8, con una media totale di (4.08 ± 1.97) (**Tabella 6**). L'angolo di fase (PhA), mostrato in **figura 22** risulta molto basso.

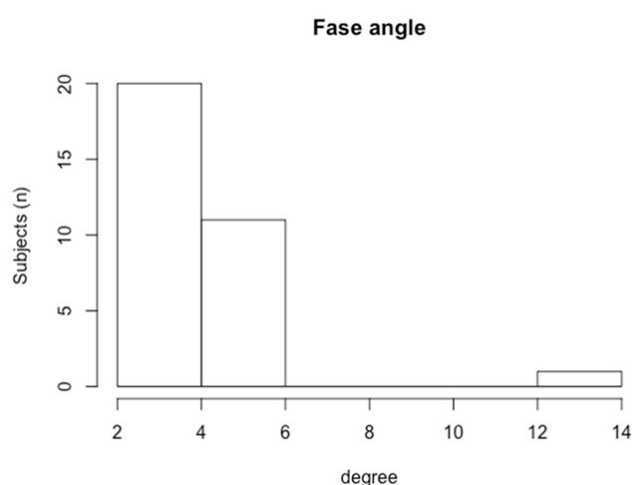


Figura 22: Distribuzione in base alla PhA dei pazienti.

Tra valori osservati nella Bia abbiamo inserito anche la relazione tra resistenza e impedenza, ottenendo una proporzionalità diretta tra i due parametri (**figura 23**).

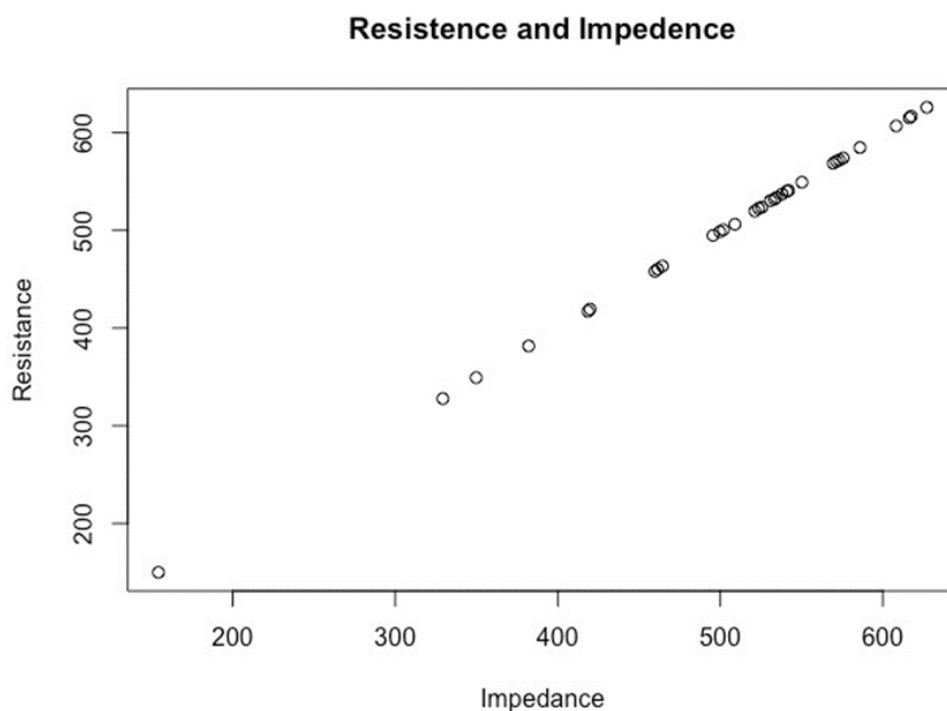


Figura 23: relazione tra resistenza e impedenza

Il MB (Kcal) medio e deviazione standard della popolazione della casa di cura ($1043,88 \pm 211$), range (718,7-1498), è risultato statisticamente significativo ($p < 0.001$) tra maschi e femmine, ($1326 \pm 108,35$) vs ($949,84 \pm 139,75$).

Per quanto riguarda la sensibilità gustativa, dall'analisi statistica non abbiamo rilevato differenze statisticamente significative tra i pazienti dell’RSA e il gruppo controllo (**figura 24**), ad eccezione del gusto SALATO ($p < 0.05$).

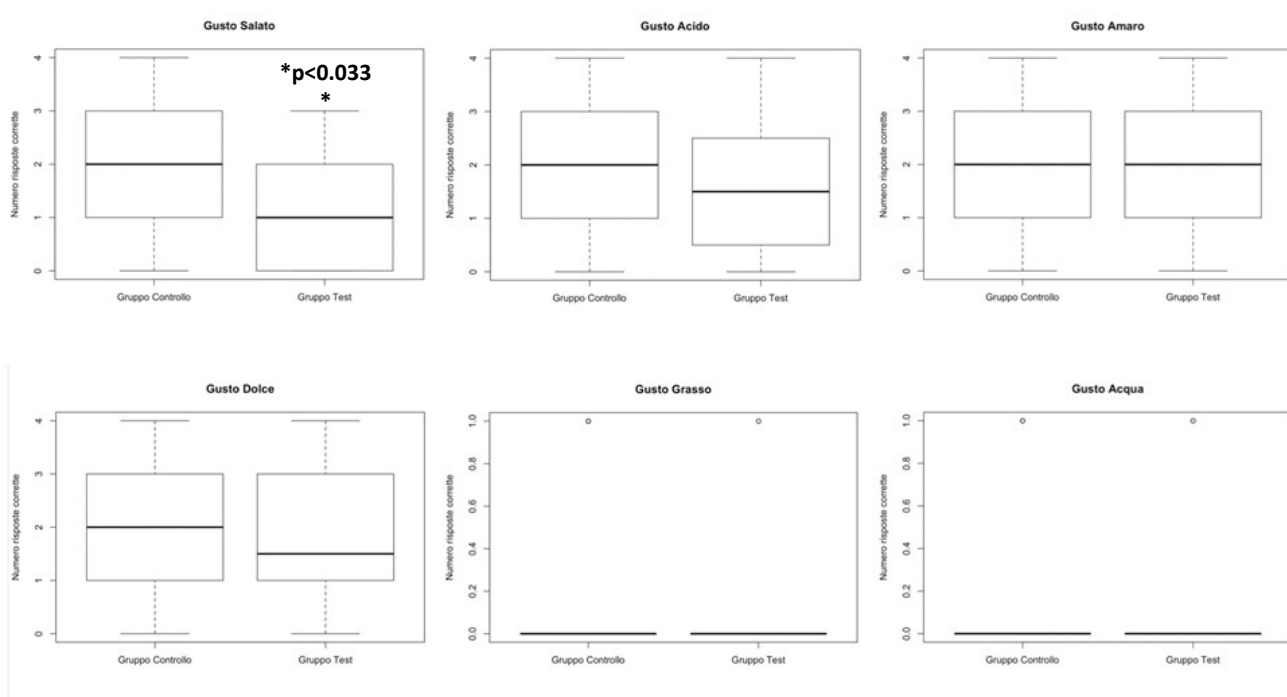


Figura 24: Percezione del gusto tra il gruppo test e il gruppo controllo.

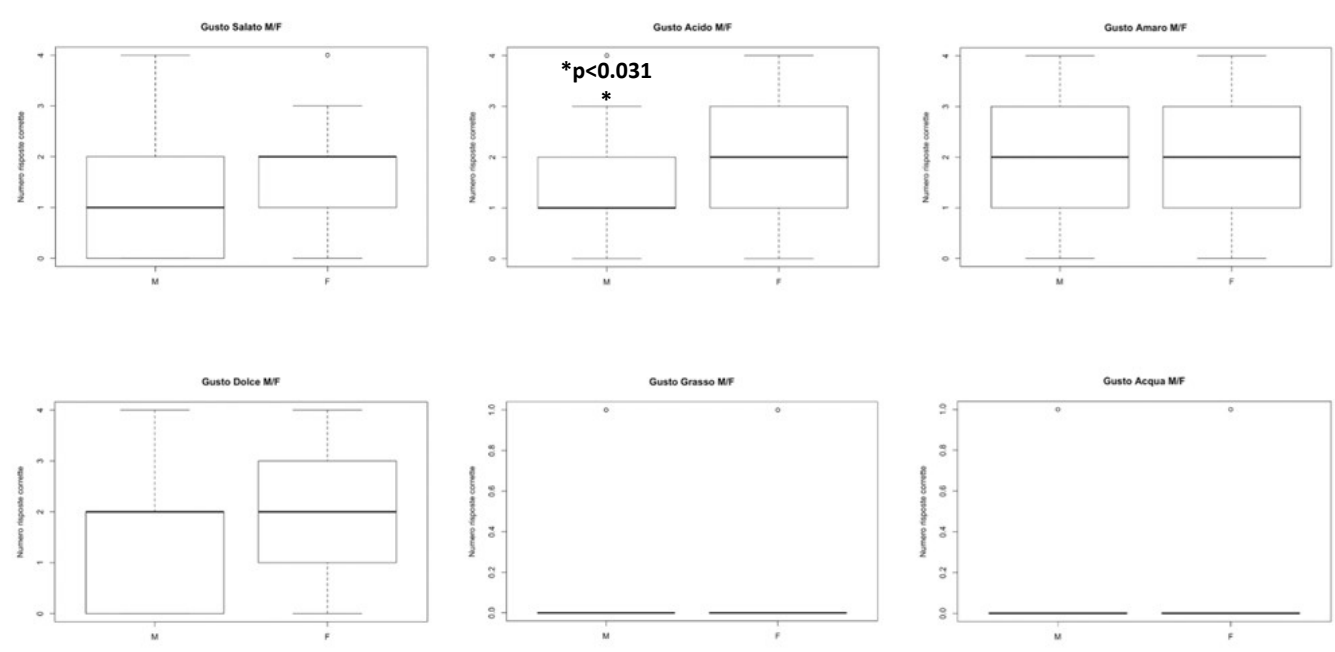


Figura 25: Test del gusto in base al sesso

Considerando il test del gusto in base al sesso (prima maschi e poi femmine) e al gruppo di appartenenza (pazienti dell’RSA vs. soggetti di controllo), nei maschi abbiamo riscontrato differenze statisticamente significative nella percezione del GUSTO SALATO ($p < 0.01$) e AMARO ($p < 0.05$) e invece assente negli altri gusti (**figura 26**).

Al contrario non sono state rilevate differenze significative nei diversi gusti nelle femmine (**figura**

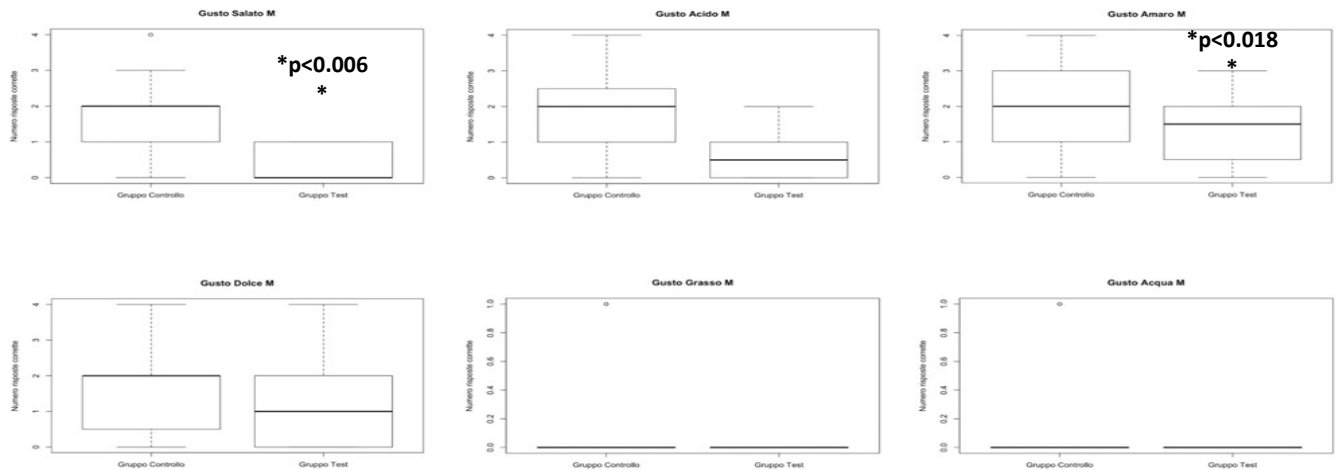


Figura 26: Test del gusto in base al sesso e al gruppo di appartenenza.

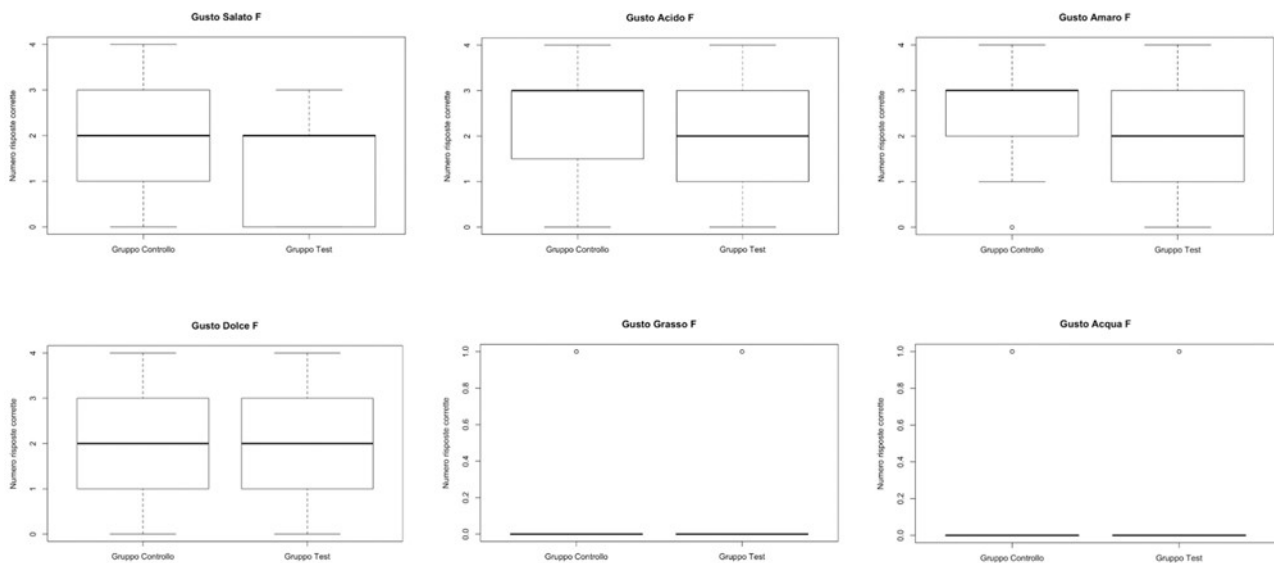


Figura 27: Test del gusto in base al sesso e al gruppo di appartenenza.

Abbiamo eseguito il confronto considerando il risultato complessivo del test e non soffermandoci su ogni singola concentrazione dei diversi test.

Infine, il numero degli elementi dentari mancanti è mostrato in **Tabella 7** . Questo rappresenta uno degli indicatori importanti per la Fragilità e per una eventuale valutazione della performance masticatoria.

	MASCHI (n=8)	FEMMINE (n=24)	P	TOTALE (n=32)
PARAMETRI	Media ± Dev. St. (Range)	Media ± Dev. St. (Range)		Media ± Dev. St. (Range)
Edentulia (N°denti)	18,87 ± 10,45 (1-28)	19,37 ± 8,77 (0-28)	NS	19,25 ± 9,04 (0-28)
Protesi fissa (si)	25%	25%	NS	32%
Protesi mobile (si)	62,50%	71%	NS	68,70%

Tabella 7: Caratteristiche dei pazienti della RSA. I dati odontoiatrici. I valori sono presentati come MEDIA±DEVIAZIONE STANDARD o come percentuale. Significatività $p < 0,05$.

Nell'istogramma successivo è possibile visualizzare la frequenza di perdita degli elementi dentari nella popolazione in esame (**Figura 28**), la maggior parte dei soggetti analizzati aveva un numero di denti mancanti >20.

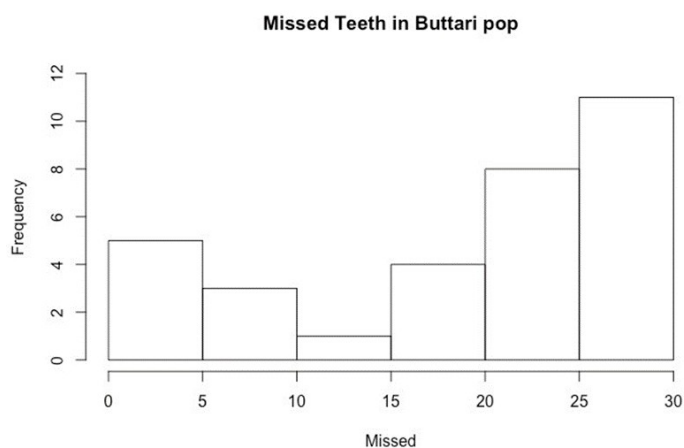


Figura 28: denti mancanti nei soggetti analizzati.

5. DISCUSSIONE

Lo studio è stato condotto su un campione di 32 soggetti, 24 femmine e 8 maschi, di età $\geq$ a 65 anni residenti presso la casa di riposo "Grimani Buttari" di Osimo, che avevano una età media di $86,84 \pm 6,97$ anni. Avevano un peso corporeo con una media di $63,75 \pm 11,78$ Kg. Per la valutazione dello stato nutrizionale uno dei parametri di riferimento sicuramente è rappresentato dal BMI. I soggetti sono stati divisi nelle tre categorie: normopeso ($19 \leq \text{BMI} < 24,9$), sovrappeso ($25 \leq \text{BMI} < 29,9$) e obesi ($\text{BMI} \geq 30$). Nella maggior parte dei casi (almeno il 40%) si è registrato un BMI alterato verso il sovrappeso/obesità. Il consumo di alcool tra maschi 50% e femmine 12,50% è risultato statisticamente significativo, cosa che non si è registrata, invece, per il fumo. Per la pressione arteriosa diastolica, invece, la differenza è risultata statisticamente significativa tra i maschi $78,12 \pm 7,53$ rispetto alle femmine $70,83 \pm 8,30$, così come i livelli di trigliceridi ematici nei maschi $74 \pm 12,96$ rispetto alle femmine $116,89 \pm 59,95$. Al contrario non si è avuta alcuna differenza statisticamente significativa nei livelli di colesterolo totale, di glucosio, emoglobina e pressione sistolica. I valori medi si attestano sui range di normalità o leggermente superiori; questo può essere spiegabile attraverso l'utilizzo di un'attenta terapia farmacologica. Infatti, la media del numero dei farmaci utilizzati è di $8,22 \pm 3,16$: da un minimo di 3 un massimo di 16 farmaci a persona. Per la valutazione dell'MNA si sono presi come riferimento i valori compresi tra 17 e 23.5 per un rischio malnutrizione, e tra 23.5 e 30 per un normale stato di nutrizione. Considerando questi risultati più del 50% del campione osservato è in uno stato di alterazione alimentare. Possiamo però dire che le femmine avevano un leggero rischio di malnutrizione, sebbene maschi e femmine non avessero riportato valori statisticamente differenti. Il focus della nutrizione è spesso basato su diete sane ed esercizio fisico per ridurre al minimo il rischio di sviluppare malattie del "benessere" come cancro, diabete e malattie cardiovascolari. Tuttavia, durante il trascorrere degli anni spesso le priorità nutrizionali cambiano verso il soddisfacimento di un fabbisogno nutrizionale elevato con minori fabbisogni energetici in modo da ridurre al minimo la perdita della massa muscolare. Esistono diverse cause di malnutrizione generale negli anziani che portano all'esaurimento dei muscoli, tra cui la fame (malnutrizione proteico-energetica), la sarcopenia e la cachessia. La prevalenza della malnutrizione proteico-energetica aumenta con l'età e il numero di comorbidità. Gli anziani dovrebbero essere sottoposti a screening per problemi nutrizionali alla diagnosi, al ricovero in ospedale o presso le case di cura e durante il follow-up presso ambulatori o cliniche di medicina generale, a intervalli regolari a seconda dello stato clinico. L'identificazione e il trattamento precoce dei problemi nutrizionali possono portare a risultati migliori e ad una migliore qualità della vita²³⁷.

Quindi per la valutazione dei soggetti con eventuale malnutrizione proteico-energetica, la diagnosi di sarcopenia è stata condotta andando ad analizzare la forza muscolare e la massa muscolare. La forza muscolare è stata valutata tramite il *“gait speed test”* e attraverso la *“forza di presa”*. Per quanto riguarda il gait speed test parte dei soggetti sono risultati sarcopenici; per la forza di presa, invece, in relazione ai valori cut-off di riferimento, distinti in base al genere, la maggior parte dei soggetti maschili è risultata sarcopenica mentre, nella popolazione femminile, la totalità dei soggetti si è rivelata tale. La sarcopenia, la perdita di massa muscolare, forza e funzione, possono essere correlate all'età e possono influire in modo significativo sulla qualità della vita di un adulto-anziano riducendo la mobilità, aumentando il rischio di cadute e alterando i tassi metabolici. La sarcopenia accelera con una diminuzione dell'attività fisica, ma l'esercizio fisico può rallentare il ritmo. Sebbene le persone inattive abbiano perdite più rapide e maggiori della massa muscolare, la sarcopenia si trova anche in soggetti anziani più attivi, anche se in misura minore. I criteri per fare una diagnosi di sarcopenia sono in evoluzione e devono essere tuttavia validati. Comunque, i punti fermi basati sull'evidenza per la debolezza sono la forza di presa <26 Kg per gli uomini e <16 kg per le donne. Il termine proposto "deficit della funzione muscolare scheletrica" descrive al meglio la varietà di condizioni muscolari che contribuiscono alla compromissione della mobilità clinicamente significativa. Tutte le perdite sono importanti a causa della stretta connessione tra massa muscolare e forza. Entro la quarta decade di vita, sono rilevabili possibili stati di sarcopenia e il processo accelera approssimativamente dopo i 75 anni. Le strategie di prevenzione meritano enfasi a causa delle forti relazioni tra la sarcopenia e il declino funzionale, la disabilità, il ricovero, l'istituzionalizzazione, fino alla morte. L'obesità da sarcopenia è la perdita della massa muscolare magra nelle persone anziane con tessuto adiposo in eccesso. Insieme, il peso in eccesso e la diminuzione della massa muscolare si compongono esponenzialmente per ridurre ulteriormente l'attività fisica, che a sua volta accelera la sarcopenia. Uno stile di vita estremamente sedentario nelle persone obese è il maggiore detrattore della qualità di vita. Le scelte di stile di vita sedentario possono portare alla sindrome della morte sedentaria (SeDS) che descrive i problemi di salute potenzialmente letali causati da uno stile di vita sedentario. Lo stile di vita sedentario può essere definito come un livello di inattività al di sotto della soglia degli effetti benefici sulla salute dell'attività fisica regolare o, più semplicemente, chi brucia meno di 20 grammi di attività fisica al giorno. La Surgeon General's Vision for a Healthy and Fit Nation²⁵³ enfatizza le conseguenze sulla salute dell'inattività come un maggior rischio di malattie cardiovascolari, ipertensione, diabete, dislipidemia, obesità, sovrappeso e persino morte (Dipartimento americano della salute e

dell'uomo). Pochi adulti-anziani raggiungono i 30 o più minuti minimi raccomandati di attività fisica moderata in 5 o più giorni alla settimana. Circa il 42% di quelli di età compresa tra 65 e 74 anni e solo il 29% di quelli di età superiore ai 75 anni riferiscono che sono impegnati in una regolare attività fisica nel tempo libero. L'inattività è più comune nelle persone anziane rispetto a quelle giovani; le donne spesso non segnalano attività per il tempo libero. La posizione dell'American College of Sports Medicine (ACSM) sottolinea come tutti gli anziani dovrebbero impegnarsi in una regolare attività fisica ed evitare uno stile di vita inattivo. I Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) quantificano la quantità di esercizio di cui hanno bisogno gli anziani e l'Istituto Nazionale sull'invecchiamento (NIA) ha una guida per l'attività fisica. Una prescrizione di esercizi (Ex Rx) è un programma di attività fisica raccomandato progettato in modo sistematico e personalizzato in termini di frequenza, intensità, tempo, tipo, volume e progressione. L'ACSM raccomanda agli adulti più anziani di impegnarsi in una combinazione di allenamento aerobico, resistenza, flessibilità ed equilibrio per promuovere e mantenere la salute²³⁸.

Interventi nutrizionali con e senza programmi di attività fisica paralleli possono prevenire e spesso anche invertire la tendenza alla sarcopenia. Si spera che le prossime opzioni di trattamento nutrizionale ancora più potenti, inclusa l'obesità sarcopenica, saranno in grado di ridurre il peso della malnutrizione e della sarcopenia per molti adulti-anziani²³⁹. La perdita di tessuto corporeo a causa di altre cause come l'inattività, numerosi problemi ormonali, citochinici, metabolici o medici potrebbe causare sarcopenia e/o fragilità, le quali potrebbero non rispondere ai miglioramenti dovuti ad un aumentato apporto proteico ed energetico. Nella pratica clinica la realtà è che per molti adulti-anziani queste condizioni si sovrappongono nella loro insorgenza e il trattamento dovrebbe essere multifattoriale. L'autore²⁴⁹ ha anche riconosciuto la significativa associazione tra malnutrizione e fragilità, indicando che questi costrutti condividono comuni fattori di rischio sociodemografici, fisici e cognitivi. Nella comunità, il rischio nutrizionale negli anziani aumenta il rischio di fragilità e le conseguenze associate, incluso il rischio di ricovero in ospedale e la perdita di indipendenza. Uno studio²⁵⁰ ha mostrato che tra gli individui non fragili residenti in comunità in Germania, circa il 98% era considerato ben nutrito e, che tra gli individui fragili, solo il 50% circa aveva uno stato nutrizionale normale. In un gruppo di pazienti libanesi anziani rurali, di quelli identificati come fragili, quasi il 64% aveva anche uno scarso stato nutrizionale, mentre il 36% era ben nutrito. Al contrario, per quelli identificati come non fragili, circa il 90% è stato considerato ben nutrito, e solo l'1,8% malnutrito. Chiaramente il ruolo della dieta e della nutrizione è fondamentale per il mantenimento della vita. Tuttavia, si sa poco su specifici interventi nutrizionali

che promuovano efficacemente l'invecchiamento in buona salute. In un recente seminario organizzato dalla National Academy of Science, Engineering and Medicine, solo la restrizione calorica è stata identificata come un intervento dietetico consolidato che promuove l'invecchiamento in buona salute (in particolare la longevità)²⁴⁰.

Nel nostro studio, per la valutazione della massa muscolare è stata utilizzata l'analisi di bioimpedenziometria. La FFM (%) è costituita da massa muscolare, massa ossea, minerali corporei e altri tessuti non grassi. Contiene approssimativamente il 73% di acqua, il 20% di proteine, il 7% di minerali. Essa è suddivisa in massa tissutale attiva (ATM) e massa extracellulare (ECM). I valori di FFM ottenuti presentano una media di $65,16 \pm 11,35$, con una differenza statisticamente significativa tra maschi e femmine. Per quanto riguarda invece la distribuzione della TBW (%) nella comunità abbiamo riscontrato una media di $46,97 \pm 8,19$ ed anche in questo caso una differenza statisticamente significativa tra maschi e femmine. Un altro importante parametro è l'Angolo di fase (PhA), un parametro lineare per misurare il rapporto tra la R_z e la X_c rilevati dall'esame bioimpedenziometrico. Esso può essere considerato un ottimo indicatore dello stato fisico e dell'integrità cellulare. Per quanto riguarda i risultati abbiamo avuto una media di $4,08 \pm 1,97$, per cui l'angolo di fase risulta molto basso. Un valore inferiore a 4 gradi è associato a una bassa X_c ed è un importante indice di malnutrizione. Numerosi studi hanno inoltre confermato la diminuzione dell'idratazione corporea con l'avanzare dell'età, con una perdita complessiva di acqua corporea totale, in particolare quella intracellulare, in relazione alla riduzione delle cellule muscolari. Durante l'età geriatrica, inoltre, la massa grassa tende a ridistribuirsi, accumulandosi sul tronco e intorno agli organi splancnici. L'analisi dei diversi compartimenti corporei mediante la BIA permette una visione della composizione corporea non solo quantitativa (modello a due compartimenti: FM e FFM) ma anche qualitativa (modello a tre compartimenti: suddivisione della FFM in massa cellulare, BCM, e acqua extracellulare). La composizione corporea cambia con l'invecchiamento. La massa grassa e il grasso viscerale aumentano, mentre diminuisce la massa muscolare magra. L'ATM (massa tissutale attiva) o BMC (massa cellulare) costituisce il tessuto metabolicamente attivo del corpo come gli organi, i muscoli e le cellule ematiche. Ogni persona ha una BCM minima sotto la quale è sconsigliato scendere, perché causa diminuzione sia della massa muscolare magra che del metabolismo; è quello maggiormente indicativo di un eventuale stato di malnutrizione. I nostri soggetti hanno mostrato un MB medio di $1043,88 \pm 211$ Kcal ed è risultato statisticamente differente tra maschi e femmine, i maschi, a riposo, consumano più calorie, rispetto alle femmine. La FM invece è costituita dai tessuti adiposi esterni, identificati come grasso

sottocutaneo, e dai tessuti adiposi interni, identificati come grasso viscerale. Il cancro, le malattie cardiache, la demenza e altre patologie hanno una relazione con lo stato nutrizionale degli anziani di età uguale o superiore a 65 anni.

Si ritiene che il processo di invecchiamento sia una delle cause della malnutrizione, che alla fine influisce sullo stato nutrizionale degli anziani. L'American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN)²⁵¹ ha definito la malnutrizione comune stato di nutrizione acuto, subacuto o cronico, in cui vari gradi di sovranutrizione o malnutrizione con o senza attività infiammatoria hanno portato a un cambiamento nella composizione corporea e in una riduzione della funzione.

Per quanto riguarda la sensibilità gustativa, effettuata con il Taste Strip Test, a seguito dell'analisi statistica non abbiamo rilevato differenze statisticamente significative tra i pazienti dell'RSA e un gruppo di controllo pari età, ad eccezione del gusto salato. Considerando il test del gusto in base al sesso (prima maschi e poi femmine) e al gruppo di appartenenza (pazienti dell'RSA vs. gruppo di controllo), nei maschi abbiamo riscontrato differenze statisticamente significative solo nella percezione del gusto salato e amaro. Non sono state invece rilevate differenze significative tra i diversi gusti nelle femmine. Il confronto è stato eseguito considerando il risultato complessivo del test e non soffermandoci su ogni singola concentrazione dei diversi gusti. L'olfatto e il gusto sono due capacità sensoriali verso le quali negli ultimi anni è stata posta una crescente attenzione. Esse possono subire delle modificazioni in numerose condizioni fisiologiche e patologiche, fino ad essere correlate ad una aumentata mortalità nei soggetti affetti da una loro alterazione. In uno studio esaustivo è stato riscontrato una grande variabilità nella percezione dei 5 gusti di base nella popolazione anziana, confermando che un aumento dell'età è associato a una diminuzione della percezione di tutte le qualità gustative, sebbene principalmente nei sapori amari e acidi. Sono state anche rilevate differenze di sesso nella percezione del gusto; le donne percepiscono di più tutti i gusti (tranne l'umami). Il polimorfismo TAS2R38-rs713598 è stato fortemente associato alla percezione del gusto amaro (PROP) e ha modificato le differenze di sesso per questo gusto a seconda del genotipo. Sebbene la relazione tra percezione del gusto e preferenza fosse complessa e differita dal gusto, gli autori sono stati in grado di dimostrare che ci sono alcune relazioni coerenti come l'associazione tra l'aumento della percezione del gusto dolce e la preferenza più elevata per il gusto amaro (PROP) o acido²⁴¹. Per decenni, gli studi hanno riferito che l'adulto-anziano è meno sensibile alle basse concentrazioni di odoranti rispetto all'adulto-giovane. Un'osservazione importante è che esiste una maggiore variabilità delle soglie negli anziani rispetto agli adulti- giovani.

La perdita dell'olfatto legata all'età da sola o in combinazione con la perdita del gusto può avere influenze negative sulle preferenze alimentari, sulla dieta e sullo stato nutrizionale di un individuo e può influire sulle condizioni generali di salute. La perdita dell'olfatto e del gusto diventa un problema più comune man mano che le persone progrediscono nell'età adulta e vivono più a lungo, quindi rappresentano un grave rischio per la salute pubblica²⁴². Negli Stati Uniti, le persone di età superiore ai 40 anni hanno una probabilità del 13,5% di disfunzione dell'olfatto e una probabilità del 17,3% di disfunzione del gusto. Il gusto e l'olfatto diminuiscono notevolmente con l'età, possono interessare fino al 60% delle persone di età superiore a 65 anni e l'80% delle persone di età superiore a 80 anni ed è più comune negli uomini rispetto alle donne. Nello studio, la prevalenza stimata era del 13,5% per la compromissione dell'olfatto, il 17,3% per la compromissione del gusto e il 2,2% per la compromissione del gusto e dell'olfatto insieme. Per quanto riguarda l'olfatto, ma non il gusto, le stime sulla prevalenza sono aumentate con l'età ed erano più elevate negli uomini e nelle minoranze etniche. Nella regressione logistica, un basso livello di istruzione, un basso reddito familiare e una storia di asma o cancro erano associati indipendentemente con una maggiore prevalenza di disturbi dell'olfatto, mentre il consumo di alcol da leggero a moderato (1-3 bevande/die) era associato a una minore prevalenza di questa condizione²⁴³.

Quanto sono comuni i disturbi dell'olfatto e del gusto? Quante persone subiscono la perdita totale o parziale? Quali fattori determinano tale disfunzione? Le risposte a queste domande non sono semplici. Le stime della prevalenza sono influenzate da una moltitudine di fattori interagenti, tra cui età, genere, occupazione, geografia, qualità dell'aria e dell'acqua, clima, etnia, genetica, istruzione e salute, solo per citarne alcuni. In realtà, le stime della popolazione sui disturbi chemosensoriali variano ampiamente tra gli studi, riflettendo non solo il campionamento differenziale di tali variabili, ma i tipi di test sensoriali che sono stati impiegati e la scelta dei punti di cutoff per definire l'anomalia. Mentre gli studi basati sulla popolazione probabilmente forniscono le valutazioni più accurate della prevalenza complessiva, anche i loro risultati variano notevolmente. Ciò nonostante, vi è unanimità tra gli studi secondo cui i disturbi chemosensoriali sono molto comuni nei paesi in cui sono stati raccolti dati epidemiologici, con una prevalenza maggiore negli uomini rispetto alle donne e negli anziani rispetto ai giovani. Inoltre, studi basati sulla popolazione hanno identificato, o confermato una vasta gamma di fattori che influenzano i sensi chimici.

Il principale determinante della scelta del cibo è la fame; tuttavia, in presenza di diverse opzioni alimentari, la scelta di ciò che mangiamo non è determinata esclusivamente da esigenze fisiologiche o nutrizionali. Bisogna inoltre tenere conto del genere, dell'età, del livello di istruzione e delle motivazioni emotive ²⁴⁴. Il piacere sperimentato di mangiare cibi particolarmente appetibili (cibi dolci e grassi) rende le persone più propense a consumarli di nuovo. Sebbene i meccanismi molecolari di tale processo di ricompense non siano ancora chiari, è stato suggerito che il rilascio di dopamina nel nucleo accumbens è modulato dal consumo di alimenti altamente appetibili. Il sapore è una percezione multisensoriale, che può essere considerata un sistema sensoriale distinto e funzionale, come suggerito da studi comportamentali e neuroscientifici. Il sapore è determinato dall'esperienza percettiva unificata o "Gestalt" di un alimento che deriva dall'integrazione dell'olfatto retronasale (cioè segnali derivanti dall'olfatto retronasale attraverso la cavità orale) con diversi input sensoriali distinti periferici, tra cui gusto, consistenza, viscosità, temperatura, vista e persino il suono degli alimenti o della nocicezione orale (dolore).

Il presente studio ha anche riscontrato che la percezione del dolce è la meglio conservata nei soggetti, con una percentuale di risposte corrette superiore al 60% anche alle più basse concentrazioni. Ciò non sorprende dato che la percezione del dolce è filogeneticamente correlata con la ricerca di fonti di cibo altamente caloriche, che ha avuto un ruolo nell'evoluzione importante per l'introito energetico, ma anche per quanto riguarda l'aspetto edonico della nutrizione. Inoltre, i risultati mostrano che l'acido e il salato sono maggiormente confusi in quanto essi producono sensazioni simili (irritazione, formicolio, sensazione pungente) e nella vita quotidiana spesso coesistono nello stesso alimento. Poi, nonostante si debba considerare una certa interazione con il sistema olfattivo, la riduzione della funzione gustativa sembra avere una sua indipendenza. Un recente studio dimostra come la corteccia insulare, che risulta implicata nella patofisiologia di molti disordini neurologici, abbia un ruolo fondamentale nello sviluppo di una memoria per quanto riguarda la percezione gustativa, soprattutto riguardo i sapori sgradevoli, tramite l'attivazione di segnali a cascata coinvolti nei meccanismi di plasticità sinaptica; in questi circuiti di apprendimento della sensazione gustativa svolgono un ruolo diversi neurotrasmettitori tra cui dopamina, GABA, glutammato, oltre a protein chinasi e fattori di trascrizione. La corteccia insulare potrebbe dunque essere alla base di una relazione tra le alterazioni del gusto e diverse neuropatologie. In un recente studio, i soggetti arruolati sono stati sottoposti allo Sniffin' Sticks Test e al Taste Strips Test per le capacità sensoriali, e al questionario MUST per la valutazione del rischio nutrizionale, che comprende anche la misurazione del BMI. L'iposmia è stata riportata nel

68,3% dei soggetti e l'ipogeusia nel 6,3%. In quello studio è emersa una correlazione lieve ma significativa con una riduzione del BMI e quindi con una riduzione del peso corporeo, con un potenziale rischio di malnutrizione, solo per l'alterazione olfattiva; lo stesso non si è potuto dire per il deficit gustativo. D'altra parte questi risultati richiedono ulteriori approfondimenti, essendo noto il ruolo svolto dalla percezione gustativa nella scelta della introduzione degli alimenti, in base alle esigenze nutrizionali dell'organismo oltre che alle caratteristiche di piacevolezza, e nella regolazione dei processi digestivi e assorbitivi. Per evitare uno stato di malnutrizione e anche con lo scopo di migliorare il rapporto con il cibo e in senso più ampio la qualità della vita, sono risultate utili negli ultimi dieci anni le raccomandazioni sulla preparazione degli alimenti. Si consiglia quindi di utilizzare dolcificanti o aromi artificiali per insaporire, oppure preparare cibi che stimolino anche le fibre trigeminali ad esempio come un bicchiere di aranciata fredda o succo di pompelmo con molta polpa, evitando di aumentare l'apporto di zucchero e sale che aumentano il rischio di sviluppare diabete mellito e ipertensione. In uno studio condotto su pazienti con fantogeusia, è stato riscontrato un aumento del tasso di espressione di alcuni dei geni del recettore del gusto T2R rispetto ai controlli, suggerendo che una maggiore espressione dei geni del recettore del gusto può essere coinvolta nella patogenesi della fantogeusia. Altre cause che possono ridurre il senso del gusto includono condizioni come la paralisi di Bell, il trauma cranico, il diabete, le patologie epatiche o renali, l'ipertensione, condizioni neurologiche, tra cui il morbo di Alzheimer e il morbo di Parkinson, e carenza di zinco o niacina. Secondo il National Health and Nutrition Examination Survey III²⁵², dal 35% al 45% degli adulti di età pari o superiore a 60 anni presentava un apporto di zinco inferiore al fabbisogno medio stimato di 6,8 mg/die per le donne anziane e 9,4 mg/die per i maschi anziani. La carenza di zinco può causare perdita di appetito, compromissione della funzione immunitaria, perdita di peso, ritardo nella guarigione di ferite, lesioni agli occhi e alla pelle e disturbi dell'olfatto e del gusto. Gli anziani sono particolarmente colpiti dai cambiamenti nelle sensazioni del gusto a causa della disfunzione gustativa correlata all'età, dall'uso di più farmaci, dall'aumento della fragilità e dalla carenza di zinco.

Abbiamo detto che l'invecchiamento provoca cambiamenti nelle funzioni sensoriali, nel gusto, nell'olfatto con conseguente ridotto appetito, ma anche cambiamenti nella funzione visiva e uditiva. L'invecchiamento può coincidere quindi con una diminuzione della funzione gustativa che può influire sull'assunzione del cibo ed avere, alla fine, conseguenze negative sulla salute. La perdita del gusto può essere aggravata da eventi spesso associati all'invecchiamento, come la polifarmacia e le malattie croniche. L'aumento più marcato della soglia di rilevazione del gusto

negli anziani è stato osservato per i sapori acidi e amari, ma anche per quelli salati, dolci e legati all'umami, che sembrano tutti diminuire con l'età. È stato spesso suggerito che gli anziani che perdono il senso del gusto possano mangiare meno cibo o scegliere aromi più forti, ma la letteratura ha rivelato un quadro più complicato: la perdita del gusto non sembra far sì che gli anziani preferiscano aromi più forti, ma i sondaggi nutrizionali hanno indicato un maggiore consumo di cibi dolci e salati. Le abitudini alimentari della vita reale sembrano quindi essere più influenzate da altri fattori sociali e psicologici. Vale la pena indagare sulla funzione gustativa degli anziani per identificare le strategie dietetiche che possano prevenire le conseguenze delle loro cattive abitudini alimentari.

Nell'ultima parte dello studio abbiamo trattato il numero degli elementi dentari mancanti, e questo rappresenta uno degli indicatori importanti per la fragilità e per una eventuale valutazione della performance masticatoria. Quanti denti servono per masticare correttamente? Numerosi studi hanno mostrato come una bocca con 20 denti potrebbe dirsi ai limiti della normalità. Nel presente studio, la maggior parte dei soggetti analizzati aveva un numero di denti mancanti >20, con una edentulia media di $19,25 \pm 9,04$. Problemi di salute orale come perdita dei denti, mal di denti e disturbi masticatori sono citati come fattori che contribuiscono alla malnutrizione, specialmente negli anziani istituzionalizzati. In questo contesto, va notato che la salute orale degli anziani istituzionalizzati è generalmente scarsa e che questa cattiva salute orale è generalmente presente al momento del ricovero. Ciò indica che si sviluppa una cattiva salute orale prima che gli anziani vengano ricoverati in una casa di cura. Uno studio recente ha dimostrato che gli anziani residenti in comunità con denti rimanenti o overdenture supportati da impianti sono meno fragili e hanno una qualità di vita migliore rispetto agli anziani edentuli. Osta e collaboratori hanno riferito che la perdita dei denti e la perdita di unità dentali funzionali (FTU) hanno comportato un rischio maggiore di malnutrizione tra gli adulti più anziani. In generale, abbiamo riscontrato una prevalenza di malnutrizione di circa il 5% per gli anziani residenti in comunità, il che è conforme a precedenti ricerche. Sembra infatti che ad una peggiore capacità di tritare il cibo si associ una dieta ricca di cibi grassi e palatabili, e povera di fibre e proteine, perché più difficili da masticare. I disturbi della salute orale sono segnalati più frequentemente negli anziani malnutriti.

6. CONCLUSIONE

Con l'aspettativa di vita sempre crescente arriva un aumento del rischio di problemi di salute e malattie, molti dei quali possono essere prevenuti, ritardati o migliorati mantenendo una dieta sana. La dieta degli anziani è influenzata da diversi fattori interni ed esterni, tra cui i '9 ds' delineati da Poulia et al.²⁴⁸, come dentizione, disgeusia, disfagia, diarrea, depressione, malattie, demenza, disfunzione e droghe (farmaci). Alcuni di questi fattori possono influenzare l'ambiente della popolazione anziana, che ha dimostrato di avere un impatto significativo sulla nutrizione. Se una persona anziana risiede in un ospedale o in una casa di cura, è stato dimostrato che hanno maggiori probabilità di avere uno stato nutrizionale mediocre rispetto a una persona anziana che vive in comunità. La crescente prevalenza della malnutrizione negli anziani è stata associata a numerosi problemi di salute tra cui sintomi correlati alla carenza di nutrienti, riduzione della massa ossea che porta all'osteoporosi, disfunzione immunitaria e ritardo nella guarigione e nel recupero. La riduzione dell'assunzione e dell'assorbimento dei nutrienti nella popolazione anziana può causare carenze vitaminiche, che possono portare a numerosi effetti avversi nel corpo. La carenza di vitamina B12 è comune nella popolazione anziana, generalmente legata a una riduzione legata all'età del fattore intrinseco che indebolisce il suo assorbimento nell'intestino. Circa il 12% -14% delle abitazioni di comunità e fino al 25% degli individui istituzionalizzati di età superiore ai 65 anni erano carenti di vitamina B12 nel 2010. Questa carenza è associata ad anemia macrocitica, deficit cognitivo e livelli elevati di omocisteina. È un fattore di rischio per le malattie cardiovascolari ed è associato a ridotta densità ossea e aumento del rischio di frattura dell'anca. La carenza di folati ha esiti simili alla carenza di vitamina B12. È presente fino al 50% della popolazione anziana, essendo più comunemente osservata negli individui istituzionalizzati. Oltre all'anemia, al deterioramento cognitivo, all'aumento del rischio di malattie cardiovascolari e al deterioramento scheletrico, la carenza di folati è stata associata ad un aumentato rischio di cancro del colon-retto, demenza e depressione. Il ridotto consumo di cibo e i cambiamenti nel sistema gastrointestinale possono portare a livelli insufficienti di vitamina D. Ciò è associato a un declino della densità ossea, a una mobilità ridotta e ad un aumentato rischio di caduta. Le carenze di vitamina D e calcio possono aumentare il rischio per gli anziani di sviluppare l'osteoporosi, pertanto si raccomanda l'integrazione di entrambi per persone di età superiore ai 65 anni per ridurre il rischio di fratture dell'anca. Sarebbe sempre più difficile per la popolazione anziana soddisfare la propria assunzione raccomandata attraverso la sola dieta, specialmente per coloro che hanno un appetito o una malnutrizione ridotti, poiché i fabbisogni

di vitamina D aumentano con l'età, a causa della ridotta produzione cutanea, dell'assottigliamento della pelle e della minore esposizione a luce del sole. La popolazione anziana ha un aumentato rischio di sviluppare l'osteoporosi a causa dell'insufficienza di vitamina D e livelli di calcio nel corpo, nonché dell'usura generale a cui le ossa sono esposte durante il processo di invecchiamento. La funzione sensoriale diminuisce con l'invecchiamento, il che riduce significativamente il piacere di mangiare nella popolazione anziana. Il gusto e l'olfatto ridotti aumentano significativamente il rischio di malnutrizione di un individuo, poiché l'appetito, l'interesse per il cibo e la varietà della dieta consumata si riducono con un declino dell'olfatto e del gusto. In effetti, il deterioramento delle capacità gustative ha dimostrato di aumentare di 2,5 volte il rischio di malnutrizione. I cambiamenti nelle pratiche culinarie correlate, come un aumento del sale, dello zucchero e del consumo di grassi, potrebbero complicare i problemi rispettivamente di ipertensione, diabete e malattie cardiovascolari. Più in generale, alcuni soggetti con disturbi chemiosensoriali aumentano l'assunzione di cibo per compensare la riduzione della stimolazione sensoriale e aumentare di peso, mentre altri pazienti diminuiscono l'assunzione di cibo a causa della minore attrattiva alimentare, con conseguente perdita di peso. Entrambe le risposte si verificano solo in un piccolo sottoinsieme di pazienti. Le differenze nelle abilità chemosensoriali nelle popolazioni anziane sono spesso difficili da attribuire esclusivamente alla funzione sensoriale, poiché molti fattori associati all'età come lo stato di salute generale, l'uso della protesi, l'educazione, l'uso di farmaci e altri insulti ambientali possono influenzare le risposte di gusto e olfatto. Alla luce della varietà di eziologie che contribuiscono alla disfunzione chemosensoria e della natura dei disturbi negli anziani, le prove attuali non supportano una strategia universale (ad es. Fortificazione del sapore, trattamento con zinco) per migliorare lo stato nutrizionale attraverso interventi sensoriali. La funzione del gusto e dell'olfatto gioca un ruolo importante nella selezione della dieta e nel metabolismo. Tuttavia, l'effetto della funzione sensoriale sull'assunzione abituale di cibo e, in definitiva, sullo stato di salute deve essere considerato nel contesto di numerosi altri fattori come l'ambiente, l'esposizione e la cultura. Di conseguenza, la gestione dietetica dei pazienti con disturbi chemosensoriali dovrebbe essere personalizzata. Oltre al fatto che il gusto è essenziale per la vita perché regola l'assunzione di cibo, il gusto fornisce anche piacere edonico dal mangiare. La percezione del gusto attiva anche percorsi neurali, portando alla preparazione per la digestione, l'assorbimento e la conservazione dei nutrienti. La disgeusia

può comprometterne la qualità della vita influenzando l'appetito, il peso corporeo e il benessere psicologico.

In questo contesto anche la salute orale è importante per il benessere in quanto associata a dolore, infezione, xerostomia, problemi con la masticazione, la deglutizione, il parlare, il sorridere, la comunicazione e la socializzazione. La malattia orale è comune negli anziani e comporta perdita dei denti, scarsa igiene orale (aumento della quantità di depositi molli e mineralizzati presenti sui denti e sulle superfici della protesi), elevata prevalenza di carie dentale e malattia parodontale, protesi difettose o assenza di riabilitazione protesica, iposalivazione e varie lesioni orali, spesso associate a protesi dentaria ma anche a stati precancerosi o cancerosi²⁴⁵. La maggior parte delle condizioni orali può essere prevenuta o gestita in modo efficiente, se rilevata in anticipo. La cavità orale è la prima parte del tratto digestivo, responsabile del morso del cibo, della masticazione, dell'aggiunta di saliva per la formazione di bolo e del trasporto nello stomaco. I deficit in una di queste fasi possono compromettere l'alimentazione. Alcuni indicatori di cattiva salute orale, in particolare la perdita dei denti e la carenza di masticazione, sono stati associati a compromissione della nutrizione. La potenziale associazione di alcuni parametri di scarsa salute orale con declino cognitivo ha recentemente guadagnato crescente attenzione²⁴⁶. Due dei più comunemente riportati sono la perdita dei denti e la compromissione masticatoria. Purtroppo nei soggetti istituzionalizzati e/o ospedalizzati la cura della cavità orale è spesso trascurata nonostante rappresenti una parte essenziale della salute generale del soggetto: frequentemente il personale sanitario non è adeguatamente istruito nella prevenzione e nel mantenimento di una adeguata salute orale, con aumentato rischio di edentulismo, conseguente ridotta performance masticatoria e alterazione dello stato nutrizionale. La riduzione del consumo di fibre e micronutrienti e l'aumento del consumo di cibi più morbidi e facili da masticare ricchi di grassi saturi e colesterolo possono essere associati a deficit cognitivi a causa di carenze di micronutrienti (cioè vitamina B12, tiamina) o adottando diete non salutari, aumentando il rischio di ictus e demenza. Va notato che l'adesione alla dieta mediterranea è stata associata a un ridotto rischio di compromissione cognitiva lieve, demenza e in particolare la malattia di Alzheimer, ma sono anche allo studio altre diete, adattate alle culture regionali, che mostrano risultati promettenti²⁴⁷. Inoltre, la masticazione potrebbe essere un fattore protettivo per il declino cognitivo, poiché è correlato all'aumento del flusso sanguigno in aree cerebrali specifiche (corteccia cerebrale, cervelletto, talamo e ippocampo). Poiché una dieta sana può

avere un effetto benefico sulle prestazioni cognitive, il ruolo della salute orale, e in particolare lo stato dentale, sulle scelte dietetiche è molto importante. La grave perdita dei denti e problemi masticatori contribuiscono in parte a scelte dietetiche limitate e al cattivo stato nutrizionale degli anziani, a causa di molteplici fattori confondenti. Vi sono inoltre prove crescenti che il trattamento protesico offerto con consigli nutrizionali personalizzati può migliorare lo stato nutrizionale dei pazienti. È necessaria la collaborazione interprofessionale di odontotecnici, professionisti della dietetica e fornitori di cure primarie, che incorpora lo screening orale e dietetico nella pratica quotidiana, fornisce consigli dietetici, previene e cura le malattie orali e riabilita parti strategiche dell'arco dentale per migliorare la capacità di masticazione e la dieta abitudini. Esistono principalmente tre approcci per la valutazione della nutrizione: uso di indici biochimici e clinici; la combinazione di antropometria, mobilità, stato cognitivo e auto-percezione della salute e della nutrizione; e la combinazione di anamnesi e dati clinici con valutazione soggettiva di un individuo. Esempi di questi metodi di valutazione includono l'MNA. Con i fattori di rischio legati all'età già associati alla popolazione anziana che sviluppa malnutrizione, è essenziale ridurre al minimo il rischio derivante da un'assunzione dietetica inadeguata, mediante integrazione, modificazioni dietetiche o una combinazione di entrambi. Il rischio di sviluppare alcune malattie e condizioni croniche nella popolazione anziana può essere significativamente ridotto e la qualità generale della vita può essere migliorata, attraverso un adeguato e tempestivo intervento nutrizionale. Mentre esistono prove per i benefici dei nutrienti e dei bioadditivi, come i probiotici, sono necessari ulteriori studi per informare le migliori linee guida nutrizionali per gli anziani, specialmente mentre la popolazione globale continua a invecchiare. La letteratura scientifica evidenzia un alto rischio di malnutrizione nel paziente anziano, specialmente se inserito in residenze sanitarie assistenziali o in reparti di lungodegenza. È quindi molto importante seguire questi anziani con piani alimentari adeguati che tengano conto anche della loro salute orale.

7. BIBLIOGRAFIA

1. World report on Aging and Health, World Health Organization, 2015.
2. Mattson MP, Arumugam TV (2018) Hallmarks of Brain Aging: Adaptive and Pathological Modification by Metabolic States. *Cell Metab.* 27(6):1176-1199.
3. Consensus Development Conference Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis (1993). *Am J Med* 94:646–650.
4. Kanis JA, Johnell O, Odén A, Sembo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, De Laet C, Jonsson B (2000) Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int* 11:669–674.
5. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O’Fallon WM, Melton LJ, 3rd (1993) Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 137:1001–1005.
6. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Kanis JA (2013) Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Archives of Osteoporosis* 8:136.
7. Johannesdottir F, Thrall E, Muller J, Keaveny TM, Kopperdahl DL, Bouxsein ML (2007) Comparison of non-invasive assessments of strength of the proximal femur. *Bone* 105:93–102.
8. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, McCloskey EV, Kanis JA, Bilezikian JP (2014) Trabecular bone score: a non-invasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res* 29:518–530.
9. Edmondson CP, Schwartz EN (2017) Non-BMD DXA measurements of the hip. *Bone* 104:73–83.
10. Leslie WD, Lix LM, Majumdar SR, Morin SN, Johansson H, Odén A, McCloskey EV, Kanis JA (2017) Total hip bone area affects fracture prediction with FRAX in Canadian white women. *J Clin Endocrinol Metab* 102:4242–4249
11. Bala Y, Zebaze R, Ghasem-Zadeh A, Atkinson EJ, Iuliano S, Peterson JM, Amin S, Bjørnerem Å, Melton LJ 3rd, Johansson H, Kanis JA, Khosla S, Seeman E (2014) Cortical porosity identifies women with osteopenia at increased risk for forearm fractures. *J Bone Miner Res* 26:1356–1362.
12. Zebaze R, Ghasem-Zadeh A, Mbala A, Seeman E (2013) A new method of segmentation of compact-appearing, transitional and trabecular compartments and quantification of cortical porosity from high resolution peripheral quantitative computed tomographic images. *Bone* 54:8–20.

13. World Health Organization (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser 843:1–129.
14. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N (1994) The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 9:1137–1141.
15. Kanis JA on behalf of the WHO Scientific Group (2008) Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, Sheffield, UK, Technical Report.
16. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y, on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF) (2013) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 24:23–57.
17. Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP, Johnston CC, Jr., Lindsay R (1998) Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int* 8: 468–489.
18. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Odén A, Melton LJ, 3rd, Khaltsev N (2008) A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone* 42: 467–475.
19. Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, Foldes AJ, Adami S, Wahl DA, Stepan JJ, de Vernejoul MC, Kaufman JM (2012) Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporos Int* 23:2735–2748.
20. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM (1995) Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 332:767–773.
21. Ribot C, Pouilles JM, Bonneau M, Tremollieres F (1992) Assessment of the risk of postmenopausal osteoporosis using clinical factors. *Clin Endocrinol* 36:225–228.
22. Poor G, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd (1995) Predictors of hip fractures in elderly men. *J Bone Miner Res* 10:1900–1907.
23. Kanis JA (2002) Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 359:1929–1936.

24. Johnell O, Kanis JA, Odén A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, Mellstrom D, Meunier PJ, Melton LJ 3rd, O'Neill T, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A (2005) Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 20: 1185–1194.
25. Kanis JA, Johansson H, Odén A, Johnell O, De Laet C, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Pols HA, Reeve J, Silman AJ, Tenenhouse A (2004) A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone* 35: 1029–1037.
26. Kanis JA, Johansson H, Odén A, Johnell O, de Laet C, Melton LJ III, Tenenhouse A, Reeve J, Silman AJ, Pols HA, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D (2004) A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 19:893–899.
27. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Odén A, De Laet C, Eisman JA, Pols H, Tenenhouse A (2005) Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* 16:737–742.
28. Kanis JA, Johnell O, Odén A, Johansson H, De Laet C, Eisman J (2005) Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 16:155–162.
29. De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, Eisman JA, Kroger H, Fujiwara S, Garnero P, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Meunier PJ, Pols HA, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A (2005) Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 16:1330–1338.
30. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PD, Abbott TA, Berger M (2000) Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 15:721–739.
31. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eisman J, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A (2004) A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 35:375–382.
32. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, Hillier TA, Strotmeyer ES, Ensrud KE, Donaldson MG, Cauley JA, Harris TB, Koster A, Womack CR, Palermo L, Black DM (2011) Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 305:2184–2192.
33. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Odén A, McCloskey E, Kanis JA (2012) FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res* 27:301–308.
34. Leslie WD, Rubin MR, Schwartz AZ, Kanis JA (2012) Perspective: diabetes and bone. *J Bone Miner Res* 27:2231–2237.
35. Nevitt MC, Cummings SR, Hudes ES (1991) Risk factors for injurious falls: a prospective study. *J Gerontol* 46: M164–M170.

36. Schultz AB, Ashton-Miller JA, Alexander NB (1997) What leads to age and gender differences in balance maintenance and recovery? *Muscle Nerve Suppl* 20, Suppl 5: S60–S64.
37. Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF, Chua KF, Greer PL, Lin Y, Tran H, Ross SE, Mostoslavsky R, Cohen HY, Hu LS, Cheng HL, Jedrychowski MP, Gygi SP, Sinclair DA, Alt FW, Greenberg ME(2004) Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science* 303: 2011–2015.
38. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. (2010) Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing*. 39: 412–23.
39. Schaap LA, van Schoor NM, Lips P et al. (2018) Associations of sarcopenia definitions, and their components, with the incidence of recurrent falling and fractures: the longitudinal aging study Amsterdam. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*; 73: 1199–204.
40. Ibrahim K, May C, Patel HP et al. (2016) A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRIMP): study protocol. *Pilot Feasibility Stud* ; 2: 27.
41. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S et al. (2015) Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet*; 386: 266–73.
42. Schaap LA, Koster UN, Visser M. (2013) Adiposità, massa muscolare e forza muscolare in relazione al declino funzionale nelle persone anziane. *Epidemiol Rev*; 35: 51-65.
43. Buckinx F, Landi F, Cesari M et al. (2018) Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*; 9: 269–78.
44. Masanes F, Rojano ILX, Salva A et al. (2017) Cut-off points for muscle mass—not grip strength or gait speed—determine variations in sarcopenia prevalence. *J Nutr Health Aging*; 21: 825–29.
45. Trevino-Aguirre E, Lopez-Teros T, Gutierrez-Robledo L et al. (2014) Availability and use of dual energy X-ray absorptiometry (DXA) and bio-impedance analysis (BIA) for the evaluation of sarcopenia by Belgian and Latin American geriatricians. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*; 5: 79–81.
46. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM et al. (2016) SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*; 7: 28–36.
47. Woo J, Leung J, Morley JE, (2015) Defining sarcopenia in terms of incident adverse outcomes. *J Am Med Dir Assoc*; 16: 247–52.
48. Bahat G, Yilmazi O, Kilic C et al. (2018) Performance of SARC-F in regard to sarcopenia definitions, muscle mass and functional measures. *J Nutr Health Aging*;22(8):898-903.

49. Bahat G, Yilmaz O, Oren M et al.(2018) Cross-cultural adaptation and validation of the SARC-F to assess sarcopenia: methodological report from European Union Geriatric Medicine Society Sarcopenia Special Interest Group. *Eur Geriatr Med*; 9: 23–8.
50. Ishii S, Tanaka T, Shibasaki K et al. (2014) Development of a simple screening test for sarcopenia in older adults. *Geriatr Gerontol Int*; 14(Suppl 1): 93–101.
51. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, et al. A (2011) review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing*. ;40(4):423–429.
52. Francis P, Toomey C, Mc Cormack W et al. (2017) Measurement of maximal isometric torque and muscle quality of the knee extensors and flexors in healthy 50- to 70-year-old women. *Clin Physiol Funct Imaging*; 37: 448–55.
53. Beaudart C, McCloskey E, Bruyere O et al. (2016) Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr*; 16: 170.
54. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB et al. (2009) Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the Health, Aging And Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc*; 57: 251–9.
55. Yamada Y, Nishizawa M, Uchiyama T et al. (2017) Developing and validating an age-independent equation using multi-frequency bioelectrical impedance analysis for estimation of appendicular skeletal muscle mass and establishing a cut off for sarcopenia. *Int J Environ Res Public Health*; 14.
56. Kyle UG, Genton L, Hans D et al. (2003) Validation of a bioelectrical impedance analysis equation to predict appendicular skeletal muscle mass (ASMM). *Clin Nutr*; 22: 537–43.
57. Gonzalez MC, Heymsfield SB. (2017) Bioelectrical impedance analysis for diagnosing sarcopenia and cachexia: what are we really estimating? *J Cachexia Sarcopenia Muscle*; 8: 187–89.
58. Sergi G, De Rui M, Veronese N et al. (2015) Assessing appendicular skeletal muscle mass with bioelectrical impedance analysis in free-living Caucasian older adults. *Clin Nutr*; 34: 667–73.
59. Yu SC, Powell A, Khaw KS et al. (2016) The performance of five bioelectrical impedance analysis prediction equations against dual X-ray absorptiometry in estimating appendicular skeletal muscle mass in an Adult Australian Population. *Nutrients*; 8: 189.
60. Reiss J, Iglseder B, Kreutzer M et al. (2016) Case finding for sarcopenia in geriatric inpatients: performance of bioimpedance analysis in comparison to dual X-ray absorptiometry. *BMC Geriatr*; 16: 52.

61. Landi F, Onder G, Russo A et al. (2014) Calf circumference, frailty and physical performance among older adults living in the community. *Clin Nutr*; 33: 539–44.
62. Beaudart C, Rolland Y, Cruz-Jentoft AJ, et al. (2019) Assessment of Muscle Function and Physical Performance in Daily Clinical Practice : A position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Calcif Tissue Int.*;105(1):1-14.
63. Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S et al. (2009) Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging*; 13: 881–9.
64. Peel NM, Kuys SS, Klein K, (2013) Gait speed as a measure in geriatric assessment in clinical settings: a systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*; 68: 39–46.
65. Studenski S, Perera S, Patel K et al. (2011) Gait speed and survival in older adults. *JAMA*; 305: 50–8.
66. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF et al. (2000) Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*; 55: M221–31.
67. Lauretani F, Ticinesi A, Gionti L, et al. (2019) Short-Physical Performance Battery (SPPB) score is associated with falls in older outpatients. *Aging Clin Exp Res.*;31(10):1435-1442.
68. Bergland A, Jorgensen L, Emaus N et al. (2017) Mobility as a predictor of all-cause mortality in older men and women: 11.8-year follow-up in the Tromso study. *BMC Health Serv Res*; 17: 22.
69. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R et al. (2014) Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies. *PLoS One*; 9: e113637.
70. Keller K, Engelhardt M, (2013) Strength and muscle mass loss with aging process. Age and strength loss. *Muscles Ligaments Tendons J*; 3: 346–50.
71. Dodds R, Denison HJ, Ntani G, et al. (2012) Birth weight and muscle strength: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr Health Aging.*;16(7):609-615.
72. Prado CM, Wells JC, Smith SR et al. (2012) Sarcopenic obesity: a critical appraisal of the current evidence. *Clin Nutr*; 31: 583–601.
73. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J et al. (2010) Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) ‘cachexia-anorexia in chronic wasting diseases and nutrition in geriatrics. *Clin Nutr*; 29: 154–9.

74. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P et al. (2017) ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*; 36: 49–64.
75. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, et al. (2019) GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr*.;38(1):1-9.
76. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, et al. (2011) Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*;123: 933–44.
77. Colloca G, Santoro M, Gambassi G. (2010) Age-related physiologic changes and perioperative management of elderly patients. *Surg Oncol*.;19(3):124-130.
78. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, et al. (1990) Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk-factors for coronary-artery disease. *Circulation* ;81:491–7.
79. Delp MD, Behnke BJ, Spier SA, et al. (2008) Ageing diminishes endothelium dependent vasodilatation and tetrahydrobiopterin content in rat skeletal muscle arterioles. *J Physiol*; 586:1161–8.
80. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. (2001) Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension*;38:274–9.
81. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. (2005) Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*;25: 932–43.
82. McEniery CM, Wilkinson IB, Avolio AP. (2007) Age, hypertension and arterial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol*; 34:665–71.
83. Taylor CJ, Hobbs FR. (2013) Heart failure therapy in patients with coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol*.;13(2):205–9.
84. Velagaleti RS, Vasan RS. (2007) Heart failure in the twenty-first century: is it a coronary artery disease or hypertension problem? *Cardiol Clin*. ;25(4):487– 95.
85. Lowery EM, Brubaker AL, Kuhlmann E, Kovacs EJ. (2013) The aging lung. *Clin Interv Aging*. ;8:1489-1496.
86. Janssens JP, Pache JC, Nicod LP. (1999) Physiological changes in respiratory function associated with ageing. *Eur Respir J*;13:197-205.
87. Lowery EM, Brubaker AL, Kuhlmann E, Kovacs EJ. (2013) The aging lung. *Clin Interv Aging*;8:1489-1496.

88. Gifcol D. (2018) Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.
89. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/>
90. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145–151.
91. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. (2016) Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 315(8):788-800.
92. Zumla A, Hui DS, Perlman S. (2015) Middle east respiratory syndrome. *Lancet*. 386(9997):995–1007.
93. Huber TB, Edelstein CL, Hartleben B, et al. (2012) Emerging role of autophagy in kidney function, diseases and aging. *Autophagy*. 8:1009–1031.
94. McKiernan SH, Tuen VC, Baldwin K, et al. (2007) Adult-onset calorie restriction delays the accumulation of mitochondrial enzyme abnormalities in aging rat kidney tubular epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 292:F1751–F1760.
95. Palmer BF. (2004) Disturbances in renal autoregulation and the susceptibility to hypertension-induced chronic kidney disease. *Am J Med Sci*. 328(6):330-343.
96. Ma LJ, Fogo AB. (2003) Model of robust induction of glomerulosclerosis in mice: importance of genetic background. *Kidney Int*. 64(1):350-355.
97. Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW. (1984) Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. *Kidney Int*. 26(6):861-868.
98. Glasscock RJ, Rule AD. (2016) Aging and the kidneys: anatomy, physiology and consequences for defining chronic kidney disease. *Nephron*. 134: 25–29.
99. Denic A, Lieske JC, Chakkerla HA, et al. (2017) The substantial loss of nephrons in healthy human kidneys with aging. *J Am Soc Nephrol*. 28: 313–320.
100. Epstein M, Hollenberg NK. (1976) Age as a determinant of renal sodium conservation in normal man. *J Lab Clin Med*. 87(3):411-417.
101. Urbietta-Caceres VH, Syed FA, Lin J, et al. (2012) Age-dependent renal cortical microvascular loss in female mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 302:E979–E986.
102. Martin JE, Sheaff MT. (2007) Renal ageing. *J Pathol*. 211(2):198-205.
103. Goronzy JJ, Weyand CM (2012) Immune aging and autoimmunity. *Cell Mol Life Sci* 69, 1615–1623.

104. Preshaw, P. M., Henne, K., Taylor, J., Valentine, R. & Conrads, G. (2017) Changes in immune function (immune senescence) in caries and peri- odontal diseases: a systematic review. *J Clin Periodon* 44:S18, 153– 177.
105. Hajishengallis, G. (2010) Too old to fight? Aging and its toll on innate immunity. *Mol Oral Microbiol* 25, 25–37.
106. Barnes DE, Yaffe K. (2011) The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer’s disease prevalence. *Lancet Neurol.* 10(9):819–828.
107. Deary IJ, Corley J, Gow AJ, et al. (2009) Age-associated cognitive decline. *Br Med Bull.* 92:132–152.
108. McClearn GE, Johansson B, Berg S, et al. (1997) Substantial genetic influence on cognitive abilities in twins 80 or more years old. *Science.* 276: 1560–1563.
109. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. (2014) Potential for primary prevention of Alzheimer’s disease: an analysis of population- based data. *Lancet Neurol.* 13(8):788–794.
110. Clare R, King VG, Wrenfeldt M, Vinters HV. (2010) Synapse loss in dementias. *J Neurosci Res.* 88(10):2083–2090.
111. Kassebaum NJ, Bernabe E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W (2015) Global burden of untreated caries: a systematic review and metaregression. *Journal of Dental Research* 94, 650–658.
112. Lang N, Lindhe J, editors. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry* (6th ed.). Chichester: John Wiley & sons, Ltd; 2015
113. Kassebaum NJ, Bernabe E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W (2014) Global burden of severe periodontitis in 1990–2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res* 93, 1045– 1053.
114. Jepsen, S. & Maciulskiene, V. (2017) Prevention and control of dental caries and periodontal diseases at individual and population level. *J Clin Periodontol* 44:S18, 85e93.
115. Wierichs RJ, Meyer-Lueckel H. (2015) Systematic review on non-invasive treatment of root caries lesions. *J Dent Res*;94:261e271.
116. Soini H, Routasalo P, Lauri S, Ainamo A. (2003) Oral and nutritional status in frail elderly. *Spec Care Dentist*;23:209-15.

117. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. (2018) Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol.*;45(Suppl 20):S149–S161.
118. Dregan A, Charlton J, Chowienczyk P, Gulliford MC. (2014) Chronic inflammatory disorders and risk of type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, and stroke: a population-based cohort study. *Circulation.*;130:837–844.
119. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. (2017) Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *J Clin Periodontol.*;44(5):456-462.
120. Pink C, Kocher T, Meisel P, et al. (2015) Longitudinal effects of systemic inflammation markers on periodontitis. *J Clin Periodontol.*;42:988–997.
121. Tonetti MS, Bottenberg P, Conrads G, et al. (2017) Dental caries and periodontal diseases in the ageing population: Call to action to protect and enhance oral health and well-being as an essential component of healthy ageing. Consensus report of group 4 of the joint EFP/ORCA Workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *J Clin Periodontol*; 44(suppl 18):S135eS144.
122. Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, et al. (2018) Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *J Clin Periodontol*;45:138e149.
123. Polzer I, Schimmel M, Müller F, Biffar R (2010) Edentulism as part of the general health problems of elderly adults. *Int Dental J* 60: 143–155
124. Patel MH, Kumar JV, Moss ME (2013) Diabetes and tooth loss: an analysis of data from the National Health and nutrition examination survey, 2003-2004. *J Am Dent Assoc* 144:478–485
125. Ehrental JC, Graetz C, Plaumann A, Dorfer CE, Herzog W (2016) Number of teeth predict depressive symptoms in a longitudinal study on patients with periodontal disease. *J Psychosom Res* 89:16–19
126. Musacchio E, Perissinotto E, Binotto P, et al. (2007) Tooth loss in the elderly and its association with nutritional status, socio-economic and lifestyle factors. *Acta Odontol Scand.*;65(2):78–86.
127. Kassebaum NJ, Bernabe E, Dahiya M, et al. (2014) Global burden of severe tooth loss: a systematic review and meta-analysis. *J Dent Res.*;93(7 Suppl):20s– 8s.

128. Henriksen BM, Axell T, Laake K. (2017) Geographic differences in tooth loss and denture-wearing among the elderly in Norway. *Community Dent Oral Epidemiol.*;31(6):403–11.
129. Aukes JN, Kayser AF, Felling AJ (1988) The subjective experience of mastication in subjects with shortened dental arches. *J Oral Rehabil* 15:321–324
130. Johnell K, Fastbom J. (2012) Comparison of prescription drug use between community-dwelling and institutionalized elderly in Sweden. *Drugs Aging.*;29(9):751-758.
131. Plemons J, Al-Hashimi I, Marek CL. (2014) Managing xerostomia and salivary gland hypofunction: Executive summary of a report from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc*;145: 867e873.
132. Furuta, M.; Komiya-Nonaka, M.; Akifusa, S.; Shimazaki, Y.; Adachi, M.; Kinoshita, T.; Kikutani, T.; Yamashita, Y. (2013) Interrelationship of oral health status, swallowing function, nutritional status, and cognitive ability with activities of daily living in Japanese elderly people receiving home care services due to physical disabilities. *Community Dent Oral Epidemiol.* 41, 173–181
133. Matsuo, R. (2000) Role of saliva in the maintenance of taste sensitivity. *Crit Rev Oral Biol Med.* 11, 216–229.
134. Pai SI, Westra WH. (2009) Molecular pathology of head and neck cancer: implications for diagnosis, prognosis, and treatment. *Annu Rev Pathol*;4:49e70.
135. Saba NF, Goodman M, Ward K, Flowers C, Ramalingam S, Owonikoko T, et al. (2011) Gender and ethnic disparities in incidence and survival of squamous cell carcinoma of the oral tongue, base of tongue, and tonsils: a surveillance, epidemiology and end results program-based analysis. *Oncology* ;81(1):12e20.
136. Petersen PE. (2009) Oral cancer prevention and control The approach of the World Health Organization. *Oral Oncol*;45:454e460.
137. Kirkwood TB. (2005) Understanding the odd science of aging. *Cell.*;120(4):437–447.
138. World Health Organization. Active ageing: A policy framework. Geneva: World Health Organization; 2002.
139. Bird M, Hill KD, Ball M, Hetherington S, Williams AD. (2011) The long-term benefits of a multi-component exercise intervention to balance and mobility in healthy older adults. *Arch Gerontol Geriatr.*;52(2):211–216.

140. Covinsky KE, Palmer RM, Fortinsky RH, Counsell SR, Stewart AL, Kresevic D, et al. (2003) Loss of independence in activities of daily living in older adults hospitalized with medical illnesses: increased vulnerability with age. *J Am Geriatr Soc.*;51(4):451–458.
141. Quehenberger V, Cichocki M, Krajic K. (2014) Sustainable effects of a low-threshold physical activity intervention on health-related quality of life in residential aged care. *Clin Interv Aging.*;9(1):1853–1864.
142. Fox KR, Stathi A, McKenna J, Davis MG. (2007) Physical activity and mental well-being in older people participating in the Better Ageing Project. *Eur J Appl Physiol.*;100(5):591–602.
143. Luppá M, Luck T, Weyerer S, König HH, Brähler E, Riedel-Heller SG. (2010) Prediction of institutionalization in the elderly. A systematic review. *Age Ageing.*;39(1):31–38.
144. Del Duca GF, Silva SG, Thumé E, Santos IS, Halla PC. (2012) Predictive factors for institutionalization of the elderly: a case-control study. *Rev Saúde Pública.*;46(1):147–153.
145. Bodur S, Dayanir CD. (2009) Using WHOQOL-BREF to evaluate quality of life among Turkish elders in different residential environments. *J Nutr Health Aging.*;13(7):652–656.
146. Vitorino LM, Paskulin LM, Vianna LA. (2013) Quality of life of seniors living in the community and in long term care facilities: a comparative study. *Rev Lat Am Enfermagem.*;21:3–11.
147. Herazo-Beltrán Y, Quintero-Cruz MV, Pinillos-Patiño Y, García-Puello F, Núñez-Bravo N, Suarez-Palacio D. (2017) Quality of life, functionality and physical fitness in institutionalized and non-institutionalized elderly people. *Revista Latinoamericana de Hipertension.*;12(5):174–181.
148. Ramocha LM, Louw QA, Tshabalala MD. (2017) Quality of life and physical activity among older adults living in institutions compared to the community. *S Afr J Physiother.*;73(1):342.
149. Ramos LJ, Pizzato AC, Ettrich B, Melnik CS, Goldim JR. (2012) Ethical and nutrition issues in a sample of institutionalized and non-institutionalized elderly. *Revista HCPA.*;32(2):223–226.
150. Cucato GG, Ritti-Dias RM, Cendoroglo MS, Carvalho JM, Nasri F, Costa ML, Matos LD, Franco FG. (1992) Health-related quality of life in Brazilian community-dwelling and institutionalized elderly: Comparison between genders. *Rev Assoc Med Bras* 2016;62(9):848–852.
151. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA(2001); Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*;56(3):M146-56.

152. Rizzoli R, Stevenson JC, Bauer JM, van Loond LJC, Walrande S, Kanis JA, et al. (2014) The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: a consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Maturitas*. 79:122–32.
153. Budui SL, Rossi AP, Zamboni M. (2015) The pathogenetic bases of sarcopenia. *Clin Cases Mineral Bone Metab*.12:22–6.
154. Sirola J, Kröger H. (2011) Similarities in acquired factors related to postmenopausal osteoporosis and sarcopenia. *J Osteoporos*. 2011:536735.
155. Curtis E, Litwic A, Cooper C, Dennison EM. (2015) Determinants of muscle and bone aging. *J Cell Physiol*. 230:2618–25.
156. Dawson A, Dennison E. (2016) Measuring the musculoskeletal aging phenotype. *Maturitas*. 93:13–7.
157. Addison O, Marcus RL, LaStayo PC, Ryan AS. (2014) Intermuscular fat: a review of the consequences and causes. *Int J Endocrinol*. 2014:309570
158. Conte M, Vasuri F, Trisolino G, Bellavista E, Santoro A, Degiovanni A, Martucci E, et al. (2013) Increased Plin2 expression in human skeletal muscle is associated with sarcopenia and muscle weakness. *PLoS ONE*. 8:e73709.
159. Fried LP, Tangen CM, Walston J. (2001) Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 56:M146–56.
160. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Cawthon PM, Stone KL, et al. (2008) Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Arch Intern Med*. 168:382–9.
161. Briggs RA, Houck JR, Drummond MJ, Fritz JM, LaStayo PC, Marcus RL. (2018) Muscle quality improves with extended high-intensity resistance training after hip fracture. *J Frailty Aging*. 7:51–6.
162. Avila-Funes JA, Amieva H, Barberger-Gateau P, Le Goff M, Raoux N, Ritchie K, et al. (2009) Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse health outcomes: the three-city study. *J Am Geriatric Soc*. 57:453–61.
163. Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, McDowell I, Herbert R, Hogan DB. (1999) A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet*. 353:205–6.
164. Franceschi C, Garagnani P, Morsiani C, Conte M, Santoro A, Grignolio A, et al. (2018) The continuum of aging and age-related diseases: common mechanisms but different rates. *Front Med (Lausanne)*. 5:61

165. Zocchi D, Wennemuth G, Oka Y (2017) The cellular mechanism for water detection in the mammalian taste system. *Nat Neurosci* 20(7):927–933.
166. Tucker RM, Mattes RD (2011) Are free fatty acids effective taste stimuli in humans? Presented at the symposium “The taste for fat: New discoveries on the role of fat in sensory perception, metabolism, sensory pleasure and beyond” held at the Institute of Food Technologists 2011 Annual Meeting, New Orleans, LA. *J. Food Sci* 77:S148–S151.
167. Rolls ET (2000) The representation of umami taste in the taste cortex. *J Nutr* 130(4S Suppl):960S-5S.
168. Yasumatsu K, Manabe T, Yoshida R, Iwatsuki K, Uneyama H, Takahashi I, Ninomiya Y (2015) Involvement of multiple taste receptors in umami taste: analysis of gustatory nerve responses in metabotropic glutamate receptor 4 knockout mice. *J Physiol* 593(4):1021-34.
169. Peterschmitt Y, Abdoul-Azize S, Murtaza B, et al. (2018) Fatty Acid Lingual Application Activates Gustatory and Reward Brain Circuits in the Mouse. *Nutrients*.;10(9):1246.
170. Chaudhari N, Roper S.D (2010) The cell biology of taste. *J Cell Biol* 190(3):285-96.
171. Yarmolinsky DA, Zuker CS, Ryba NJ. (2009) Common sense about taste: from mammals to insects. *Cell*.;139(2):234-244..
172. Lemon CH, Katz DB. (2007) The neural processing of taste. *BMC Neurosci* 8, S5.
173. Chandrashekar J, Hoon M, Ryba N, et al. (2006) The receptors and cells for mammalian taste. *Nature* 444, 288–294.
174. Vincis R, Fontanini A (2016). A gustocentric perspective to understanding primary sensory cortices. *Curr. Opin. Neurobiol* 40: 118–124.
175. Small DM (2012). Flavor is in the brain. *Physiol. Behav* 107: 540–552.
176. Oliveira-Maia AJ, de Araujo IE, Monteiro C, et al. (2012). The insular cortex controls food preferences independently of taste receptor signaling. *Front. Syst. Neurosci* 6: 5.
177. de Araujo IE, Gutierrez R, J O-MA, et al. (2006). Neural ensemble coding of satiety states. *Neuron* 51: 483–494.
178. Livneh, Y., Ramesh, R. N., Burgess, C. R., Levandowski, K. M., Madara, J. C., Fenselau, H., Goldey, G. J., Diaz, V. E., Jikomes, N., Resch, J. M., Lowell, B. B., & Andermann, M. L. (2017). Homeostatic circuits selectively gate food cue responses in insular cortex. *Nature*, 546(7660), 611–616.
179. Liu H & Fontanini A (2015). State Dependency of Chemosensory Coding in the Gustatory Thalamus (VPMpc) of Alert Rats. *J. Neurosci* 35: 15479–15491.

180. Danilova V, Roberts T, Hellekant G. (1999) Responses of Single Taste Fibers and Whole Chorda Tympani and Glossopharyngeal Nerve in the Domestic Pig, *Sus scrofa*, *Chemical Senses*, 24 (3), 301–316.
181. Rivkin MJ, Davis PE, Lemaster JL, Cabral HJ, Warfield SK, Mulkern RV, et al, (2008). Volumetric MRI study of brain in children with intrauterine exposure to cocaine, alcohol, tobacco, and marijuana. *Pediatrics*, 121(4), 741-750.
182. Wu A, Dvoryanchikov G, Pereira E et al. (2015). Breadth of tuning in taste afferent neurons varies with stimulus strength. *Nat Commun* 6, 8171.
183. Wang Y, Danilova V, Cragin T, et al. (2009) The sweet taste quality is linked to a cluster of taste fibers in primates: lactisole diminishes preference and responses to sweet in S fibers (sweet best) chorda tympani fibers of *M. fascicularis* monkey. *BMC Physiol* 9, 1.
184. Lawhern Vernon, Nikonov Alexandre, Wu Wei, Contreras Robert. (2011) Spike Rate and Spike Timing Contributions to Coding Taste Quality Information in Rat Periphery. *Frontiers in Integrative Neuroscience*. 5:18
185. Barretto RP, Gillis-Smith S, Chandrashekar J, et al. (2015). The neural representation of taste quality at the periphery. *Nature*.;517(7534):373-376.
186. Behrens, Maik et al. (2007) Gustatory expression pattern of the human TAS2R bitter receptor gene family reveals a heterogenous population of bitter responsive taste receptor cells. *J Neurosci*. 27(46) : 12630-40.
187. Dando R, Dvoryanchikov G, Pereira E, Chaudhari N, Roper SD. (2012) Adenosine enhances sweet taste through A2B receptors in the taste bud. *J Neurosci*.;32(1):322-330.
188. Yoshida, Ryusuke et al. (2009) Discrimination of taste qualities among mouse fungiform taste bud cells. *J Physiol* 587 (18) : 4425-39.
189. Tomchik SM, Berg S, Kim JW, Chaudhari N, Roper SD. . (2007) Breadth of tuning and taste coding in mammalian taste buds *J Neurosci*. ;27(40):10840-10848.
190. Yoshida, Ryusuke et al. (2018) Bitter Taste Responses of Gustducin-positive Taste Cells in Mouse Fungiform and Circumvallate Papillae. *Neurosci* 369 : 29-39.
191. Caicedo A, Kim KN, Roper SD. (2002) Individual mouse taste cells respond to multiple chemical stimuli. *J Physiol*.;544(2):501-509.
192. Lossow K, Hübner S, Roudnitzky N, et al. (2016) Comprehensive Analysis of Mouse Bitter Taste Receptors Reveals Different Molecular Receptive Ranges for Orthologous Receptors in Mice and Humans. *J Biol Chem*.;291(29):15358-15377.

193. Kusuvara Y, Yoshida R, Ohkuri T, et al. (2013) Taste responses in mice lacking taste receptor subunit T1R1. *J Physiol.*;591(7):1967-1985.
194. Lees J. (1999) Incidence of weight loss in head and neck cancer patients on commencing radiotherapy treatment at a regional oncology centre. *Eur J Cancer Care.*;8:133-136.
195. Bautista DM, Jordt SE, Nikai T, Tsuruda PR, Read AJ, Poblete J, et al. (2006) TRPA1 mediates the inflammatory actions of environmental irritants and proalgesic agents. *Cell.*;124:1269-1282.
196. Bachmanov AA, Beauchamp GK. (2007) Taste receptor genes. *Annu Rev Nutr.*;27:389-414.
197. Chandrashekar J, Kuhn C, Oka Y, Yarmolinsky DA, Hummler E, Ryba NJ, Zucker CS (2010) The cells and peripheral representation of sodium taste in mice. *Nature.*;464:297-301..
198. Bosak N, Inoue M, Nelson T, Hummler E, Ishiwatari Y, Bachmanov A (2010) Epithelial sodium channel (ENaC) is involved in reception of sodium taste: evidence from mice with a tissue-specific conditional targeted mutation of the ENaC α gene [Abstract] *Chem Senses.*;35.
199. Margolskee RF, Dyer J, Kokrashvili Z, Salmon KS, Ilegems E, Daly K, et al. (2007) T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na⁺-glucose cotransporter 1. *Proc Natl Acad Sci USA.*;104:15075-15080.
200. Sclafani A. (2007) Sweet taste signaling in the gut. *Proc Natl Acad Sci USA.*;104:14887-14888.
201. Beauchamp GK, Mennella JM (2009) Early flavor learning and its impact on later feeding behavior. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*;48:S25-S30.
202. Cowart BJ, Beauchamp GK, Mennella JA. (2004) Development of taste and smell in the neonate. In: Polin RA, Fox WW, Abman SH, editors. *Fetal Neonat Physiol ed 3. vol 2*. Philadelphia: Saunders;1819-1827.
203. Cowart BJ, Beauchamp GK (1986) The importance of sensory context in young children's acceptance of salty tastes. *Child Dev.*;57:1034-1039.
204. Stein LJ, Cowart BJ, Beauchamp GK. (2006) Salty taste acceptance by infants and young children is related to birth weight: longitudinal analysis of infants within the normal birth weight range. *Eur J Clin Nutr.*;60:272-279.
205. Schaal B, Marlier L, Soussignan R (2000) Human fetuses learn odours from their pregnant mother's diet. *Chem Senses.*;25:729-737.
206. Hepper PG. (1988) Adaptive fetal learning: prenatal exposure to garlic affects postnatal preferences. *Anim Behav.*;36:935-936.

207. Mennella JA, Jagnow CP, Beauchamp GK. (2001) Prenatal and postnatal flavor learning by human infants. *Pediatrics*;107:E88.
208. Mennella JA, Beauchamp GK. (2005) Understanding the origin of flavor preferences. *Chem Senses*;30(suppl 1):i242–i243.
209. Mennella JA, Beauchamp GK. (1996) Developmental changes in the acceptance of protein hydrolysate formula. *J Dev Behav Pediatr.*;17:386–391.
210. Mennella JA, Beauchamp GK. (1998) Development and bad taste. *Pediatr Allergy Asthma Immunol*; 12:161–163.
211. Mennella JA, Griffin CE, Beauchamp GK. (2004) Flavor programming during infancy. *Pediatrics*; 113:840–845.
212. Ruben RJ. (1997) A time frame of critical sensitive periods in language development. *Acta Otolaryngol.*;117:202–205.
213. Lewis TL, Maurer D. (2005) Multiple sensitive periods in human visual development: evidence from visually deprived children. *Dev Psychobiol.*;46:163–183.
214. Liem DG, Mennella JA. (2002) Sweet and sour preferences during childhood: role of early experiences. *Dev Psychobiol.*;41:388–395.
215. Mennella JA, Beauchamp GK. (2002) Flavor experiences during formula feeding are related to preferences during childhood. *Early Hum Dev.*;68:71–82.
216. Owada M, Aoki K, Kitagawa T. (2000) Taste preferences and feeding behaviour in children with phenylketonuria on a semisynthetic diet. *Eur J Pediatr.*;159:846–850.
217. Bilko A, Altbacker V, Hudson R. (1994) Transmission of food preference in the rabbit: the means of information transfer. *Physiol Behav.*;56:907–912.
218. Galef BG, Jr, Sherry DF. (1973) Mother's milk: a medium for transmission of cues reflecting the flavor of mother's diet. *J Comp Physiol Psychol.*;83:374–378.
219. Nolte DL, Provenza FD. (1991) Food preferences in lambs after exposure to flavors in milk. *Appl Anim Behav Sci.* ;32:381–389.
220. Galloway AT, Lee Y, Birch LL. (2003) Predictors and consequences of food neophobia and pickiness in young girls. *J Am Diet Assoc.*;103:692–698.
221. Sullivan SA, Birch LL. (1994) Infant dietary experience and acceptance of solid foods. *Pediatrics.*;93:271–277.
222. Rathee M, Jain P. (2020) Ageusia. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

223. Boyce JM, Shone GR. (2006) Effects of ageing on smell and taste. *Postgrad Med J.* ;82(966):239-41.
224. Corwin J, Loury M, Gilbert AN. (1995) Workplace, age, and sex as mediators of olfactory function: data from the National Geographic Smell Survey. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.*;50(4):P179-P186.
225. Mattes R.D (2002) The chemical senses and nutrition in aging: challenging old assumptions. *J Am Diet Assoc.* 102(2):192–196.
226. Nagai T, Delay RJ, Welton J, Roper SD (1998) Uptake and release of neurotransmitter candidates, [3H]serotonin, [3H]glutamate, and [3H]gamma-aminobutyric acid, in taste buds of the mudpuppy, *Necturus maculosus*. *J Comp Neurol.* 392:199–208.
227. Thaw AK (1996), Changes in Taste Threshold over the Life Span of the Sprague-Dawley Rat, *Chem Senses* 21 (2): 189–193.
228. Martins JG (2007) Experiência e subjetividade em Claude Romano. In: Cantista MJ. *Desenvolvimento da fenomenologia na contemporaneidade*. Porto, Campo das Letras: 167-214.
229. World Health Organization (WHO) (2005) *Envelhecimento ativo: uma política de saúde*. Brasília, Organização Pan-Americana de Saúde.
230. Guigoz Y, Vellas BJ. (1997) Malnutrition in the elderly: the Mini Nutritional Assessment (MNA). *Ther Umsch* ;54(6):345—50.
231. Solemdal K, Sandvik L, Willumsen T, Mowe M. (2013) Taste ability in hospitalised older people compared with healthy, age-matched controls. *Gerodontology*. 2014;31(1):42-48.
- Toffanello ED, Inelmen EM, Imoscopi A, et al. Taste loss in hospitalized multimorbid elderly subjects. *Clin Interv Aging.*;8: 167-174.
232. Glazar I, Urek MM, Brumini G, Pezelj-Ribaric S. (2010) Oral sensorial complaints, salivary flow rate and mucosal lesions in the institutionalized elderly. *J Oral Rehabil.*;37(2):93-99.
233. Tzankoff SP, Norris AH. (1977) Effect of muscle mass decrease on age-related BMR changes. *J Appl Physiol*;43(6):1001—6.
234. Wolfe RR. (2006) The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am J Clin Nutr* ;84(3):475—82.
235. Wolfe RR. (2002) Regulation of muscle protein by amino acids. *J Nutr* ;132(10):3219S—24S
236. Vignini A, Borroni F, Sabbatinelli J, Pugnali S, Alia S, Taus M, Ferrante L, Mazzanti L, Fabri M. (2019) General Decrease of Taste Sensitivity Is Related to Increase of BMI: A Simple Method to Monitor Eating Behavior. *Dis Markers*; 2019:2978026.

237. Agarwal E, Miller M, Yaxley A, Isenring E. (2013) Malnutrition in the elderly: a narrative review. *Maturitas.* ;76(4):296-302
238. Pescatello L, Arena R, Riebe D, Thompson P. (2013) ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 9th edition ed. Baltimore, ML: Lippincott Williams & Wilkins.
239. Cornel C. Sieber (2019). *Ricerca clinica e sperimentale sull'invecchiamento.* 31: 793–798.
240. NASEM . The National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Food and Nutrition Board; Food Forum. Nutrition Across the Lifespan for Healthy Aging: Proceedings of a Workshop. Washington (DC): National Academies Press (US); 2017.
241. Barragán R, Coltell O, Portolés O, Asensio EM, Sorlí JV, Ortega-Azorín C, González JI, Sáiz C, Fernández-Carrión R, Ordovas JM, Corella D (2018) Bitter, Sweet, Salty, Sour and Umami Taste Perception Decreases with Age: Sex-Specific Analysis, Modulation by Genetic Variants and Taste-Preference Associations in 18 to 80 Year-Old Subjects. *Nutrients*, 10(10), 1539.
242. Doty RL. (2018) Age-Related Deficits in Taste and Smell. *Otolaryngol. Clin. North Am.*;51:815–825.
243. Liu G, Zong G, Doty RL, Sun Q (2016) Prevalence and risk factors of taste and smell impairment in a nationwide representative sample of the US population: a cross-sectional study. *BMJ open*, 6(11), e013246.
244. Bartkiene E., Steibliene V., Adomaitiene V., Juodeikiene G., Cernauskas D., Lele V., Klupsaite D., Zadeike D., Jarutiene L., Guine RPF (2019) Factors Affecting Consumer Food Preferences: Food Taste and Depression-Based Evoked Emotional Expressions with the Use of Face Reading Technology. *Biomed. Res. Int.*;2019:2097415.
245. Kossioni AE, Hajto-Bryk J, Maggi S, McKenna G, Petrovic M, Roller-Wirnsberger RE, Schimmel M, Tamulaitienė M, Vanobbergen J, Müller F (2018) An Expert Opinion from the European College of Gerodontology and the European Geriatric Medicine Society: European Policy Recommendations on Oral Health in Older Adults. *J. Am. Geriatr. Soc.*
246. Tada A, Miura H. (2017) Association between mastication and cognitive status: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr.*;70:44-53.
247. Shakersain B, Rizzuto D, Wang HX, Faxén-Irving G, Prinelli F, Fratiglioni L, Xu W (2018) An active lifestyle reinforces the effect of a healthy diet on cognitive function: A population-based longitudinal study. *Nutrients.*;10:1297.

248. Poulia KA, Yannakoulia M, Karageorgou D, et al. (2012) Evaluation of the efficacy of six nutritional screening tools to predict malnutrition in the elderly. *Clin Nutr.*;31(3):378-385.
249. Boulos C, Salameh P, Barberger-Gateau P. (2016) Malnutrition and frailty in community dwelling older adults living in a rural setting. *Clin Nutr.*;35(1):138-143.
250. Bollwein J, Volkert D, Diekmann R, et al. Nutritional (2013) status according to the mini nutritional assessment (MNA®) and frailty in community dwelling older persons: a close relationship. *J Nutr Health Aging.* ;17(4):351-356.
251. Sánchez-Rodríguez D, Marco E, Ronquillo-Moreno N, et al. (2019) ASPEN-AND-ESPEN: A postacute-care comparison of the basic definition of malnutrition from the American Society of Parenteral and Enteral Nutrition and Academy of Nutrition and Dietetics with the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism definition. *Clin Nutr.* ;38(1):297-302.
252. Sung CE, Huang RY, Cheng WC, Kao TW, Chen WL. (2019) Association between periodontitis and cognitive impairment: Analysis of national health and nutrition examination survey (NHANES) III. *J Clin Periodontol.*;46(8):790-798.
253. Benjamin R. M. (2010). The Surgeon General's vision for a healthy and fit nation. *Public health reports (Washington, D.C. : 1974)*, 125(4), 514–515.