

PROGRAMMI DI RICERCA SCIENTIFICA DI RILEVANTE INTERESSE NAZIONALE  
RICHIESTA DI COFINANZIAMENTO (D.M. 19 marzo 2010 n. 51)

PROGRAMMA DI RICERCA - MODELLO A  
Anno 2009 - prot. 2009KENS9K

---

## 1 - Titolo del Progetto di Ricerca

### Testo italiano

*OBESITA' SARCOPENICA: efficacia di un programma di rieducazione nutrizionale e motoria (RMN)*

### Testo inglese

*Sarcopenic obesity: efficacy of a nutritional and motor reeducation protocol*

## 2 - Area Scientifico-disciplinare

06: Scienze mediche 100%

---

## 3 - Settori scientifico-disciplinari interessati dal Progetto di Ricerca

*MED/49 - Scienze tecniche dietetiche applicate*

*MED/13 - Endocrinologia*

*M-EDF/01 - Metodi e didattiche delle attività motorie*

## 3 bis Settori di ricerca ERC (European Research Council) interessati dal Progetto di Ricerca

### *LS Life Sciences*

*LS4 Physiology, Pathophysiology and Endocrinology: organ physiology, pathophysiology, endocrinology, metabolism, ageing, regeneration, tumorigenesis, cardiovascular disease, metabolic syndrome*

*LS4\_5 Metabolism, biological basis of metabolism related disorders*

*LS7 Diagnostic tools, therapies and public health: aetiology, diagnosis and treatment of disease, public health, epidemiology, pharmacology, clinical medicine, regenerative medicine, medical ethics*

*LS7\_9 Health services, health care research*

## 4 - Parole chiave

### Testo italiano

*OBESITÀ SARCOPENICA  
INTERVENTO NUTRIZIONALE  
RIEDUCAZIONE MOTORIA*

### Testo inglese

*SARCOPENIC OBESITY  
NUTRITIONAL INTERVENTION  
MOTOR REEDUCATION*

---

## 5 - Coordinatore Scientifico

*DONINI*

*LORENZO MARIA*

*Professore Associato confermato*

*20/04/1955*

*DNNLNZ55D20H5010*

*Università degli Studi di ROMA "La Sapienza"*

*Facoltà di MEDICINA e CHIRURGIA*

Dipartimento di FISIOPATOLOGIA MEDICA

06-4969-0216  
(Prefisso e telefono)

06-4991-0699  
(Numero fax)

Lorenzomaria.donini@uniroma1.it

## 6 - Curriculum scientifico

### Testo italiano

Lorenzo M. Donini è nato a Roma il 20 aprile 1955. "Ancien élève" del Liceo Chateaubriand di Roma, si è laureato in Medicina e Chirurgia all'Università Cattolica del S. Cuore di Roma. Si è poi specializzato in Scienza dell'Alimentazione ed in Statistica Sanitaria all'Università degli Studi di Roma "La Sapienza". Dal febbraio 1987 all'ottobre 2000 ha prestato servizio presso l'Istituto Geriatrico "Villa delle Querce" di Nemi (RM) in qualità di Aiuto Responsabile, nel 3° Raggruppamento di Riabilitazione Geriatrica, e di Responsabile del Servizio di Nutrizione Clinica e dell'Ambulatorio di Dietologia. Dal 1° novembre 2000 presta servizio, in qualità di Professore Associato presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Roma "La Sapienza". A decorrere dal 1° novembre 2003 è stato nominato professore associato confermato (Decreto Rettorale 3562 del 23 dicembre 2004). Svolge la sua attività didattica e scientifica nelle strutture del Dipartimento di Fisiopatologia Medica - sezione di Scienza dell'Alimentazione.

RICERCA: dal 1991 svolge attività in ambito nutrizionale. Ha pubblicato più di 80 lavori in extenso (in buona parte su riviste internazionali) e più di 20 capitoli di libri relativi a

- malnutrizione (individuazione nella popolazione italiana di equazioni di predizione di peso e statura, validazione di uno strumento di valutazione dello stato di nutrizione, etica dell'intervento nutrizionale, impatto dello stato di nutrizione sull'esito dei programmi di riabilitazione)
- servizi di ristorazione collettiva (impatto della qualità dei servizi di ristorazione ospedalieri sullo stato di nutrizione della popolazione geriatrica istituzionalizzata, indagine conoscitiva sui dietetici ospedalieri e sul ruolo che hanno nel trattamento nutrizionale di pazienti ricoverati in ambiente ospedaliero)
- obesità e dismetabolismo (approccio multidimensionale al trattamento dell'obesità, utilizzo del farro nell'alimentazione di soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2)
- comportamento alimentare (ortoressia nervosa, anoressia senile e rifiuto ad alimentarsi in età geriatrica)

E' stato Collaboratore a progetti di Ricerca inter ed intrauniversitari

- ° 1993: Progetto Finalizzato Invecchiamento CNR, sottoprogetto 2, Studio Epidemiologico Longitudinale (responsabile scientifico della Ricerca: Prof. V. Marigliano).
- ° 2001: progetto "Biologia e Medicina Molecolare (BEMM)" (responsabile scientifico della Ricerca: Prof.ssa A. Santoni) finanziato COFINLAB 2001

E' stato Coordinatore Scientifico dei Programmi di Ricerca

- ° 2005 "Cause e prevalenza dell'anoressia senile" (prot 2005067913) PRIN del Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca.
- ° 2009 "Caratterizzazione del metabolismo scheletrico in soggetti obesi: valutazione in vivo ed in vitro" (prot C26F09LBRL) dell'Università di Roma "Sapienza" (ricerca di Ateneo Federato)

Fa parte del gruppo di lavoro della "Sapienza" Università di Roma per il progetto "New E-Health services for a dietary approach in the elderly - RISTOMED" (prot 222230 - SME-2007-1) nell'ambito del 7° Programma Quadro della Comunità Europea per le Attività di Ricerca e Sviluppo Tecnologico (7FP).

E' responsabile scientifico del WP1 della ricerca "Alimenti funzionali per l'età avanzata (ALIETA)" nell'ambito del progetto di Ricerca "Qualità alimentare e funzionale (QUALIFU) finanziato dal Ministero per le Politiche Agricole, Alimentari e Forestali (DM 2087/7303/09 del 28/01/2009).

E' coordinatore del progetto di ricerca "La Malnutrizione in età Geriatrica: caratteristiche cliniche e determinanti psicosociali (MEG)" finanziato dal Ist Naz per la promozione della salute delle popolazioni Migranti e per il contrasto delle malattie della Povertà (INMP) (delibera Dir Gen 352 del 16/12/2009) Malattie

Ha partecipato ai lavori:

- ° della consensus conference su "Obesità, sindrome plurimetabolica e rischio cardiovascolare" organizzata dal Centro di Studio e Ricerca sull'Obesità - Università di Milano - Dipartimento di Scienze Precliniche (Roma 29-30 ottobre 2003)
- ° dell'expert panel che ha messo a punto il Minimum Data Set per i clinical trials in ambito geriatrico (Abellan Van Kan G et al: JNHA 2008, 12, 3, 197-200)
- ° per la stesura del documento di consenso su "Obesità e disturbi dell'Alimentazione - indicazioni per i diversi livelli di trattamento" promosso da SIO-Lazio e SISDCA (a firma Donini LM, Spera G, Cuzzolaro M, Lenzi A <http://lazio.sio-obesita.org/documenti/lazio1.pdf>)
- ° per l'elaborazione del protocollo operativo del Piano di Prevenzione Attiva (PPA) di contrasto all'Obesità promosso dalla Regione Lazio "Sorveglianza e prevenzione dell'obesità e del sovrappeso nella popolazione adulta della Regione Lazio".

È responsabile del Gruppo di lavoro SINU-INRAN per la Revisione dei LARN (Livelli di Assunzione Raccomandati di Energia e Nutrienti) per la popolazione in età senile.

E' componente dell'Albo dei Revisori MIUR-COFIN dall'aprile 2003 per l'Area di Scienze Biologiche (05), Settore BIO/09 Fisiologia e dell'Albo degli esperti del Comitato di Indirizzo per la Valutazione della Ricerca (CIVR) dal novembre 2004

Ha svolto attività quale referee per numerose riviste scientifiche e dal 2004 è nell'Editorial Board del "Journal of Nutrition Health & Aging", di "Eating and Weight Disorders" e del "Giornale di Gerontologia".

DIDATTICA: è attualmente incaricato dell'insegnamento di "Fisiologia della Nutrizione" al 2° anno del CL di Dietista della 1° Facoltà di Medicina dell'Università degli Studi di Roma "Sapienza"

A partire dall'anno accademico 2001-2 è stato incaricato di insegnamento

- nei Corsi Integrati di Organi ed Apparati III, Anatomia e Fisiologia Umana I nei CLS "C" e "E" in Medicina e Chirurgia
- nei Corsi Integrati di Metodologia VIII nei CLS "A", "C" ed "E" in Medicina e Chirurgia
- nelle Scuole di Specializzazione in "Scienza dell'Alimentazione" ed in "Endocrinologia"

Dal 2001 è vicepresidente del CL di 1° livello di Dietista (Presidente prof C Cannella).

Dal giugno 2004 è vicedirettore della Scuola di Specializzazione in Scienza dell'Alimentazione (Direttore prof C Cannella).

ATTIVITA' CLINICA: presso l'Istituto Clinico Riabilitativo "Villa delle Querce" e' Direttore Tecnico-Scientifico, dal 1988, dell'UOC di Riabilitazione Metabolico-Nutrizionale operante attraverso:

- ° reparto di Riabilitazione Metabolico Nutrizionale che ha, attualmente, a disposizione 52 posti letto per pazienti affetti da obesità e relative complicanze, DCA, malnutrizione per difetto
- ° attività di consulenza interna su circa 800 pazienti ogni anno attraverso una valutazione (clinica, antropometrica e di laboratorio) dello Stato di Nutrizione, il monitoraggio dell'Alimentazione ed un Intervento Nutrizionale mirato (diete ricettate, supplementazione e nutrizione artificiale).
- ° ambulatorio di Dietologia e Terapia Nutrizionale delle Malattie del Metabolismo che effettua attualmente circa 4.000 visite l'anno. L'attività ambulatoriale prevede un approccio multidisciplinare integrando valutazioni e trattamento nutrizionale, ricondizionamento fisico, educazionale e cognitivo-comportamentale di gruppo.

### Testo inglese

CURRICULUM VITAE of LORENZO M. DONINI

Lorenzo M. Donini was born in Rome on the 20th April, 1955. "Ancien élève" at the Lycée Chateaubriand of Rome and graduated in Medicine and Surgery at the Catholic University "Sacro Cuore" of Rome; in 1990-1 he qualified as a Specialist in Food Science and Nutrition and in 1995-6 in Statistics at the "Sapienza" University of Rome.

From February 1987 to October 2000 he worked at the Rehabilitation Clinical Institute "Villa delle Querce" (Nemi - Rome), as Assistant to Geriatrics and Rehabilitation Unit and as Head of the Clinical Nutrition and Dietetics Department.

The 1st November 2000 he joined the Faculty of Medicine and Surgery of the "Sapienza" University of Rome as Associate Professor.

He carries out his teaching and scientific activity in the facilities of the Department of Medical Physiopathology - Food Science Section - "Sapienza" University of Rome (Italy)

#### Research

Since 1991 he carries out research dealing specifically with the study of nutritional issues.

He published more than 80 works in extenso (most part on international journals) and more than 20 chapters of books relevant to:

- malnutrition (identification of prediction equations for weight and stature in the Italian population, validation of tools for the assessment of the nutritional status, ethics of the nutritional intervention, impact of the nutritional status on the outcome of the rehabilitation programmes)
- catering services (impact of the quality of hospital catering services on nutritional status of institutionalised elderly population, survey on the hospital dietetics and on the role of nutritional treatment of the patients admitted in the hospital)
- obesity and metabolism (multidimensional approach to the treatment of obesity, use of spelt in the diets of subjects affected with type 2 diabetes mellitus)
- eating behaviour (orthorexia nervosa, senile anorexia and refusal to eat in the elderly)

He collaborated to inter-and intra-university research projects

- 1993: Ageing Finalised Project CNR, sub-project 2, Epidemiological Longitudinal Study (scientific responsible of the Research: Prof. V. Marigliano).
- 2001: "Biology and Molecular Medicine (BEMM)" project (scientific responsible of the Research: Prof. A. Santoni) financed by COFINLAB 2001

He coordinated the research projects:

- 2005: "Anorexia of aging: causes and prevalence" (prot 2005067913) PRIN of the Ministry of Education, University and Research (MIUR)
- 2009: "Characterizing of bone metabolism in obese people: evaluation in vivo and in vitro" (prot C26F09LBRL) of the "Sapienza" University of Rome (Federated Athenaeum research)

He is a member of the working group of the "Sapienza" University of Rome for the project "New E-health services for a dietary approach in the elderly - RISTOMED" (prot 222230 - SME-2007-1) in the 7th Framework Program of the European Community for Activities of Research and Technological Development.

He is the scientific responsible of the WP1 of the "Functional food for elderly (ALIETA)" research project (part of the research program "Alimentary and functional quality - QUALIFU") financed by the Ministry of Agricultural, Feeding and Forest Politics (DM 2087/7303/09 - 28/01/2009).

He coordinates the research project "Malnutrition in Geriatrics: clinical features and psychosocial determinants (MEG)" financed by the National Institute for the promotion of health in Migrant Populations and in opposition of the Poverty diseases (INMP) (delib. Dir Gen 352 - 16/12/2009).

He took part into the following works:

- Consensus Conference about "Obesity, metabolic syndrome and cardiovascular risk" organized by the Centre of Study and Research on Obesity - University of Milan (Rome, 29-30 October 2003)
- Expert panel for the configuration of the Minimum Data Set for clinical trials in the elderly (Abellan Van Kan G et al: JNHA 2008, 12, 3, 197-200)
- Consensus document on "Obesity and Eating disorders - indications for different treatment levels"
- SIO-Lazio e SISDCA (Donini LM, Spera G, Cuzzolaro M - <http://lazio.sio-obesita.org/documenti/lazio1.pdf>)
- operative protocol for the "Piano di Prevenzione Attiva (PPA) - Active prevention plan" against obesity - Latium Region (Italy) .

He is responsible of the working group of SINU-INRAN for the revision of Italian RDA (LARN - Livelli di Assunzione Raccomandati di Energia e Nutrienti) for elderly population.

He is a member of the Revisor Board MIUR-COFIN since April 2003 for the Biological Sciences Area (05), Section BIO/09 Physiology and of the Board of Experts of the Committee for the Evaluation of the Research (CIVR) since November 2004.

He worked as referee for many scientific journals and since 2004 he is in the Editorial Board of the "Journal of Nutrition Health & Aging", of "Eating and Weight Disorders" and of the "Giornale di Gerontologia".

#### Teaching

At present he is entrusted to teach "Physiology of Nutrition" at the second year of the Degree for Dieticians of the "Sapienza" University of Rome

Since the academic year 2001-2 he was entrusted to teach

- Human Physiology and Anatomy, in the Degree Courses "C" and "E" in Medicine and Surgery
- in the Integrated Courses of Methodology VIII for the Degree Courses "A" and "E" in Medicine and Surgery
- in the Specialisation Schools in "Food Science and Nutrition" and "Endocrinology"

Since 2001 he is vice-president of the 1st Level Degree Course for Dieticians (President: Prof. C. Cannella).

Since June 2004 he is vice-director of the Specialisation School in Food Science and Nutrition (Director: Prof. C. Cannella).

#### Clinical Activity

Since 1998, at the Rehabilitation Clinical Institute "Villa delle Querce" of Nemi (RM - Italy), he is the Scientific Director of the Metabolic-Nutritional Rehabilitation Unit working by means of:

- Metabolic-Nutritional Rehabilitation ward which has (52 beds available for inpatients affected by obesity and related diseases, eating disorders, malnutrition)
- internal consulting service (about 800 patients per year treated through an evaluation (clinic, anthropometric, laboratory one) of nutritional status and a nutritional intervention (diet prescription, oral supplement and artificial nutrition)
- Dietetics and Nutritional Therapy outpatient ward devoted to metabolic diseases (4.000 visits per year). Outpatient activity provides a multidisciplinary approach that integrates nutritional evaluation and treatment, physical reconditioning and cognitive-behavioural group therapy.

## 7 - Pubblicazioni scientifiche più significative del Coordinatore Scientifico

1. DONINI L., CUZZOLARO M, CAVA E, SAVINA C, COLETTI C, SCAVONE L, PAOLINI M, PANDOLFO MM, CANNELLA C (2010). Obesity treatment: results after 4 years of course of metabolic-nutritional-psychological rehabilitation in an ambulatory setting. *EATING AND WEIGHT DISORDERS*, vol. 15, ISSN: 1124-4909
2. GRECO EA, FORNARI R, ROSSI F, SANTIEMMA V, PROSSOMARITI G, ANNOSCIA C, AVERSA A, BRAMA M, MARINI M, DONINI L., SPERA G, LENZI A, LUBRANO C, MIGLIACCIO S (2010). IS OBESITY PROTECTIVE FOR OSTEOPOROSIS ? Evaluation of bone mineral density inn individuals with high body mass index. *INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL PRACTICE*, vol. 64; p. 817-820, ISSN: 1368-5031
3. ABELLAN VAN KAN G, ROLLAND Y, ANDRIEU S, BAUER J, BEAUCHET O, BONNEFOY M, CESARI M, DONINI L., GILLETTE-GUYONNET S, INZITARI M, NOURASHEMI F, ONDER G, RITZ P, SALVA A, VISSER M, VELLAS B (2009). GAIT SPEED AT USUAL PACE AS PREDICTOR OF ADVERSE OUTCOMES IN COMMUNITY-DWELLING OLDER PEOPLE AN INTERNATIONAL ACADEMY ON NUTRITION AND AGING (IANA) TASK FORCE. *THE JOURNAL OF NUTRITION, HEALTH & AGING*, vol. 14 (10); p. 881-889, ISSN: 1279-7707
4. AR PROIETTI, V DEL BALZO, S DERNINI, DONINI L., C CANNELLA (2009). La dieta mediterranea nella prevenzione delle patologie cronico-degenerative: evidenze scientifiche. *ANNALI DI IGIENE MEDICINA PREVENTIVA E DI COMUNITÀ*, vol. 21; p. 197-210, ISSN: 1120-9135
5. CANNELLA C, SAVINA C, DONINI L. (2009). Nutrition, longevity and behavior. *ARCHIVES OF GERONTOLOGY AND GERIATRICS*, vol. 49 Suppl 1; p. 19-27, ISSN: 0167-4943

6. CUZZOLARO M, DONINI L., FRANCO M, IANNIBELLI V, SUTERA M, TRINCIA V (2009). *Obesità e disagio psichico*. In: GENTILE MG EDITOR. *L'obesità*. p. 91-105, FIDENZA: Casa Ed Mattioli 1885, ISBN/ISSN: 978-88-6261-066-7
7. CUZZOLARO M, DONINI L., SPERA G (2009). *DISTURBI DELL'ALIMENTAZIONE DI LUNGA DURATA. ASPETTI PSICOPATOLOGICI E SCELTA DEL LIVELLO DI CURA*. In: MG GENTILE. *Aggiornamenti in Nutrizione Clinica e patologie correlate*. vol. 17, p. 201-209, FIDENZA: CASA ED MATTIOLI 1885, ISBN/ISSN: 978-88-6261-096-4
8. DONINI L., C SAVINA, C CANNELLA (2009). *Appetite and ageing*. In: M RAATS, W VAN STAVEREN, L DE GROOT. *FOOD FOR THE AGEING POPULATION*. p. 43-72, CAMBRIDGE: WOODHEAD PUBLISHING LIMITED, ISBN/ISSN: 978 -1- 84569 193 6
9. DONINI L., C SAVINA, M PIREDDA, D CUCINOTTA, A FIORITO, EM INELMEN, G SERGI, LJ DOMINGUEZ, M BARBAGALLO, C CANNELLA (2009). *Prevalenza dell'anoressia senile nel paziente anziano in ospedale*. *GIORNALE DI GERONTOLOGIA*, vol. 57; p. 116-124, ISSN: 0017-0305
10. DONINI L., CASTELLANETA E, DE FELICE MR, SAVINA C, CUZZOLARO M, CANNELLA C (2009). *La riabilitazione metabolico-nutrizionale dell'obesità*. In: MG GENTILE. *Aggiornamenti in Nutrizione Clinica e patologie correlate*. vol. 17, p. 83-102, FIDENZA: Casa Ed Mattioli 1885, ISBN/ISSN: 978-88-6261-096-4
11. DONINI L., G SPERA, M CUZZOLARO, C SAVINA, E CASTELLANETA, A ROSANO (2009). *PERCORSO RIABILITATIVO METABOLICO-PSICO-NUTRIZIONALE NEL TRATTAMENTO DELL'OBESITÀ*. In: OSSERVATORIO NAZIONALE SULLA SALUTE NELLE REGIONI ITALIANE. *RAPPORTO OSSERVASALUTE 2009*. p. 145-147, ROMA: OSSERVATORIO NAZIONALE SULLA SALUTE NELLE REGIONI, ISBN/ISSN: 978-88-904244-1-0
12. DONINI L., RITI M, CASTELLANETA E, CECCARELLI P, CIVALE C, PASSARETTI S, DEL BALZO V, CANNELLA C (2009). *Indagine conoscitiva sui dietetici ospedalieri*. *ANNALI DI IGIENE MEDICINA PREVENTIVA E DI COMUNITÀ*, vol. 21; p. 575-585, ISSN: 1120-9135
13. DONINI L., SAVINA C, CANNELLA C (2009). *Nutrition in the elderly: role of fiber*. *ARCHIVES OF GERONTOLOGY AND GERIATRICS*, vol. 49 SUPPL 1; p. 61-69, ISSN: 0167-4943
14. DONINI L., SAVINA C, CASTELLANETA E, COLETTI C, PAOLINI M, SCAVONE L, CIVALE C, CECCARELLI P, ZANINOTTO S, TINERI M, GROSSI G, DE FELICE MR, CANNELLA C (2009). *Multidisciplinary approach to obesity*. *EATING AND WEIGHT DISORDERS*, vol. 14; p. 23-32, ISSN: 1124-4909
15. DONINI L., SAVINA C, RICCIARDI LM, COLETTI C, PAOLINI M, SCAVONE L, DE FELICE MR, LAVIANO A, ROSSI FANELLI F, CANNELLA C (2009). *Predicting the outcome of artificial nutrition by clinical and functional indices*. *NUTRITION*, vol. 25; p. 11-19, ISSN: 0899-9007
16. DONINI L., SCAVONE L, SAVINA C, COLETTI C, PAOLINI M, TEMPERA S, NERI B, CANNELLA C (2009). *Sagittal abdominal diameter: comparison with waist circumference and its prediction of metabolic syndrome*. *MEDITERRANEAN JOURNAL OF NUTRITION AND METABOLISM*, vol. 2; p. 187-195, ISSN: 1973-798X
17. KAISER MJ, BAUER JM, RAMSCH C, UTER W, GUIGOZ Y, CEDERHOLM T, THOMAS DR, ANTHONY P, CHARLTON KE, MAGGIO M, TSAI AC, GRATHWOHL D, VELLAS B, SIEBER CC, DONINI L. (2009). *Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF): a practical tool for identification of nutritional status*. *THE JOURNAL OF NUTRITION, HEALTH & AGING*, vol. 13 (9); p. 782-788, ISSN: 1279-7707
18. ABELLAN VAN KAN G, SINCLAIR A, ANDRIEU S, OLDE RIKKERT M, GAMBASSI G, VELLAS B, GERONTONET COLLABORATION, DONINI L. (2008). *The Geriatric Minimum Data Set for clinical trials*. *THE JOURNAL OF NUTRITION, HEALTH & AGING*, vol. 12; p. 197-200, ISSN: 1279-7707
19. C SAVINA, DONINI L. (2008). *Diet and Sport*. In: SALERNO-KENNEDY, C SAVINA. *Food and Health in the New Millenium*. p. 243-268, HAUPPAUGE: Nova Science Publishers, ISBN/ISSN: ISBN 978-1-60456-731-1
20. CUZZOLARO M, DONINI L., BELLINI M, SPERA G (2008). *Binge Eating Disorder and body uneasiness*. *PSIHOLOGIJSKE TEME*, vol. 17; p. 287-312, ISSN: 1332-0742
21. DONINI L., C SAVINA, C CANNELLA (2008). *Assessment of Nutritional Status in Health and Disease*. In: R. SALERNO-KENNEDY, C SAVINA. *Food and Health in the New Millenium*. p. 1-19, HAUPPAUGE NY: Nova Science Publishers, ISBN/ISSN: 978-1-60456-731-1
22. DONINI L., C SAVINA, M PIREDDA, D CUCINOTTA, A FIORITO, EM INELMEN, G SERGI, LJ DOMINGUEZ, M BARBAGALLO, C CANNELLA (2008). *Senile anorexia in acute-ward and rehabilitation settings*. *THE JOURNAL OF NUTRITION, HEALTH & AGING*, vol. 12; p. 511-517, ISSN: 1279-7707
23. DONINI L., CASTELLANETA E, DE GUGLIELMI S, DE FELICE MR, SAVINA C, COLETTI C, PAOLINI M, CANNELLA C (2008). *Improvement in the quality of the catering service of a rehabilitation hospital*. *CLINICAL NUTRITION*, vol. 27; p. 105-114, ISSN: 0261-5614
24. DONINI L., ROSANO A, SPERA G, CUZZOLARO M, SAVINA C, CANNELLA C, LENZI A (2008). *DISABILITÀ E MALNUTRIZIONE PER ECCESSO*. In: OSSERVATORIO NAZIONALE SULLA SALUTE NELLE REGIONI ITALIANE. "RAPPORTO OSSERVASALUTE 2008". p. 74-76, ROMA: OSSERVATORIO NAZIONALE SULLA SALUTE NELLE REGIONI, ISBN/ISSN: 978-88-904244-1-0
25. C SAVINA, DONINI L., C CANNELLA (2007). *ANOREXIA OF AGING*. In: L.O. RANDAL ED. "AGING AND THE ELDERLY". p. 139-151, NEW YORK: NOVA SCIENCE PUBLISHER, ISBN/ISSN: 1-60021-190-9
26. DONINI L., MR DE FELICE, C CANNELLA (2007). *Nutritional status determinants and cognition in the elderly*. *ARCHIVES OF GERONTOLOGY AND GERIATRICS*, vol. Suppl 1; p. 143-153, ISSN: 0167-4943
27. DONINI L., SAVINA C, ROSANO A, CANNELLA C (2007). *SYSTEMATIC REVIEW OF NUTRITIONAL STATUS EVALUATION AND SCREENING TOOLS IN THE ELDERLY*. *THE JOURNAL OF NUTRITION, HEALTH & AGING*, vol. 11; p. 421-432, ISSN: 1279-7707
28. A D'AMICIS, DONINI L. (2006). *Valutazione dello stato di nutrizione*. In: A MARIANI COSTANTINI, C CANNELLA, G TOMASSI. "ALIMENTAZIONE E NUTRIZIONE UMANA". p. 549-584, ROMA: Il Pensiero Scientifico, ISBN/ISSN: 88-490-0111-8
29. DONINI L., C SAVINA, C COLETTI, M PAOLINI, MR DE FELICE, V DEL BALZO, C CANNELLA (2006). *Prevalence, etiology and health consequences of obesity in the elderly*. *AGRO FOOD INDUSTRY HI-TECH*, vol. 17 (5); p. 23-25, ISSN: 1722-6996
30. DONINI L., WM CHUMLEA, B VELLAS, V DEL BALZO, C CANNELLA (2006). *Obesity in the Elderly*. *THE JOURNAL OF NUTRITION, HEALTH & AGING*, vol. 10; p. 52-54, ISSN: 1279-7707

## 8 - Elenco delle Unità operative

Unità	Responsabile dell'Unità di Ricerca	Qualifica	Ente	Disponibilità temporale indicativa prevista mesi/persona previsti
I	DONINI Lorenzo Maria	Professore Associato confermato	Università degli Studi di ROMA "La Sapienza"	29
II	DI FRANCESCO Vincenzo	Ricercatore confermato	Università degli Studi di VERONA	21
III	FERRARA Liberato Aldo	Professore Associato confermato	Università degli Studi di NAPOLI "Federico II"	16
IV	GUIDETTI Laura	Professore Associato confermato	Università degli Studi di ROMA "Foro Italico"	32

## 9 - Abstract del Progetto di Ricerca

### Testo italiano

L'obesità sarcopenica (OS) è un'alterazione della composizione corporea dell'individuo in cui coesistono sia l'eccesso di massa grassa che la carenza di massa magra.

L'OS è un'entità nosografica relativamente recente e le definizioni proposte da vari autori nascono dalla fusione delle definizioni di obesità e di sarcopenia. In ogni caso, la diagnosi di OS viene posta sulla base della quota di massa grassa e di massa magra che, a seconda degli autori, possono essere determinate tramite metodiche di studio della composizione corporea strumentali, come la DEXA o la BIA, o calcolate mediante equazioni predittive.

L'obesità e la sarcopenia, da sole o associate, possono determinare disabilità, ovvero una qualsiasi limitazione o perdita della capacità di compiere in autonomia un'attività nel modo o nell'ampiezza considerati normali per un essere umano. Sono numerosi, infatti, gli studi che dimostrano una correlazione sia tra obesità e disabilità che tra sarcopenia e disabilità. In particolare, è l'aumento della massa grassa piuttosto che la riduzione della massa magra ad essere fortemente associato alla disabilità strumentale (ovvero alle IADL Instrumental Activities of Daily Living) e alla disabilità nelle attività del vivere quotidiano (ovvero alle ADL Activities of Daily Living).

Se l'obesità è un fattore di rischio per molteplici patologie metaboliche è sempre stata considerata un fattore protettivo per l'osteoporosi. Tuttavia, negli ultimi anni evidenze sperimentali sembrano suggerire che l'obesità non svolga sempre un ruolo protettivo per questa patologia metabolica ossea. In particolare, studi recenti evidenziano come in soggetti obesi la massa muscolare svolga un ruolo primario sul mantenimento della massa ossea e sulla prevenzione del rischio fratturativo. Non esistono, tuttavia, dati riguardanti possibili alterazioni della densità minerale ossea in soggetti con sarcopenia a confronto con soggetti con normale massa muscolare.

È ristretto, anche, il numero di studi caratterizzati da un intervento nutrizionale e/o fisico su pazienti affetti da OS, mentre, più numerosi sono gli studi condotti su popolazioni di soggetti anziani non sarcopenici, normopeso, in sovrappeso o affetti da obesità, sottoposti a vari periodi di esercizio fisico controllato, associati o meno a terapia ormonale sostitutiva (GH, Testosterone) e/o a dieta iperproteica, che evidenziano un miglioramento significativo della forza muscolare, della composizione corporea e del metabolismo glicidico, lipidico e proteico. Ad oggi, non sono noti dati relativi all'efficacia che il trattamento combinato di dieta ipocalorica standard o iperproteica ed esercizio fisico controllato, di pazienti affetti da obesità sarcopenica, possa avere su disabilità, composizione corporea, forza muscolare, densità minerale ossea, metabolismo, assetto ormonale e stato infiammatorio. Inoltre, le correlazioni fra tessuto adipo-intramuscolare (IMAT), la resistenza insulinica e infiammazione sono poco conosciute.

Pertanto, il nostro progetto di ricerca si prefigge di valutare l'efficacia di un programma di riabilitazione nutrizionale e funzionale (RNF), della durata di 12 mesi, caratterizzato da allenamento alla forza e diversa modulazione dell'apporto di proteine e singoli nutrienti, in pazienti affetti da obesità sarcopenica, sul livello di disabilità valutato attraverso il TSD-OC. Si prefigge, inoltre, di valutare l'efficacia del suddetto programma di RNF su composizione corporea, forza muscolare, metabolismo osseo, funzione endoteliale, indici biochimici dello stato di nutrizione, stato infiammatorio e metabolismo glicico-insulinemico. Infine, saranno valutati gli effetti sull'IMAT delle variabili antropometriche, composizione corporea, insulinoresistenza e infiammazione sistemica.

### Testo inglese

Sarcopenic obesity (SO) is a disorder of body composition characterized by the presence of high fat mass (FM) and reduced fat free mass (FFM).

SO is a new nosographic entity and its definition is derived by the fusion of obesity and sarcopenia definitions respectively. The diagnosis of SO is based on the measurement of FM and FFM calculated by DEXA, BIA or predictive equations.

Obesity and sarcopenia, considered alone or in association, may determine disability or any functional limitation or lack of ability to perform activities independently in a manner or in amplitude considered as normal for a human being. In fact, there is a large number of studies that demonstrate either a correlation between obesity and disability or between sarcopenia and disability. In particular, the increase of the FM rather than the reduction of FFM is strongly associated to the instrumental diagnosis of disability (Instrumental Activities of Daily Living, IADL) and to the disability in the activities of the daily living (Activities of Daily Living, ADL).

If obesity is a risk factor for multiple metabolic diseases, it has been considered a protective factor for osteoporosis. However, during the last few years evidences seem to suggest that obesity does not carry out always a protective role for bone metabolism. In particular, recent studies suggest that in obese subjects the muscular mass carries out a primary role on the maintenance of the bone mass, and on the prevention of the risk fracture. Nevertheless, there are few data regarding alterations of bone mineral density (BMD) in subjects with sarcopenia compared with normal subjects.

Also, there are few studies characterized by nutritional and/or physical intervention on patients affected by SO, while more numerous are the studies lead on populations of normal weight, not-sarcopenic older subjects, or in overweight or obese not-sarcopenic subjects, submitted to several periods of controlled physical exercise associated or not to hormonal replacement therapy (GH, Testosterone), and/or to hyperproteic diet. Those studies evidence a significant improvement in muscle strength, body composition and metabolism.

Actually, there are not evidences regarding the efficacy of standard hypocaloric diet or hyperproteic/hypocaloric diet associated to controlled physical activity, in patients affected by SO, on disability, body composition, muscle strength, BMD, metabolism, hormonal and inflammatory state status. Moreover, correlations between adipose-intramuscular tissue (IMAT) and insulin resistance and inflammation are unknown.

Therefore, the objective of our study is to evaluate, in patients affected by SO, the efficacy of a nutritional and functional rehabilitation program (RNM) lasting 12 months, characterized by controlled training and modulation of protein intake on disability through the TSD-OC test. Moreover, secondary outcome of the study, is to evaluate the efficacy of the RNM on body composition, muscle strength, bone metabolism, endothelial function, biochemical indices of nutritional status, inflammatory status and glucose metabolism. Finally, we will evaluate the effects of the RNM on anthropometric parameters, body composition, hyperinsulinemia and inflammation on IMAT.

## 10 - Obiettivi finali che il Progetto si propone di raggiungere

### Testo italiano

Obiettivo principale dello studio sarà quello di valutare l'efficacia di un programma di rieducazione nutrizionale e motoria (RNM), caratterizzato da allenamento alla forza e diversa modulazione dell'apporto di proteine e singoli nutrienti, in pazienti affetti da obesità sarcopenica, sul livello di disabilità valutato attraverso il TSD-OC (1-2).

Obiettivi secondari dello studio sono volti a valutare l'efficacia del programma di RNM su:

- composizione corporea, mediante valutazione della redistribuzione di massa grassa e massa magra, totale e regionale;
- forza muscolare, mediante valutazione dell'incremento della forza e della potenza muscolare;
- qualità della vita, mediante valutazione del miglioramento della qualità di vita, sia in termini funzionali che relazionali.
- tessuto scheletrico, mediante valutazione di potenziali modificazioni della BMD (dopo 12 mesi) e monitoraggio dei parametri del metabolismo fosfo-calcico a 3, 6 e 12 mesi dopo l'inizio del trattamento;
- funzione endoteliale, mediante valutazione della vasodilatazione endotelio-mediata con EndoPat;
- stato infiammatorio, mediante il dosaggio di indici infiammatori specifici e aspecifici;
- assetto endocrino - funzione tiroidea, gonadica, ipofisaria, surrenalica
- indici biochimici di nutrizione, mediante valutazione del miglioramento degli indici biochimici dello stato di nutrizione;
- metabolismo glicidico, mediante valutazione del miglioramento della sensibilità insulinica.
- funzionalità cardiovascolare e respiratoria, mediante misura dello stato di forma aerobica (consumo di ossigeno massimo).
- ottenere campioni chirurgici standardizzati di grasso sottocutaneo, di muscolo paraspinoso e adipe ad esso adiacente, da pazienti sottoposti a chirurgia elettiva per stenosi spinale, analizzare questi campioni sul piano istologico e molecolare per valutare la presenza di flogosi, grado di integrità tissutale e di infiltrazione macrofagica ed espressione genica;
- confrontare la qualità anatomico-funzionale del muscolo sano con quella del tessuto muscolare con maggiore infiltrazione adiposa e flogosi;
- valutare l'esistenza di una relazione tra infiltrazione macrofagica del tessuto adiposo e muscolare e grado di adiposità totale, oltre che tra infiltrazione macrofagica e citochine proinfiammatorie (valutate sia nella loro espressione genica che come livelli ematici circolanti).
- verificare l'esistenza di relazione tra grado di infiltrazione macrofagica e grado di infiltrazione adiposa del muscolo.

I.S Tempera, C Savina, LM Donini, M Cuzzolaro, G Spera, A Brunani, P Capodaglio, gruppo di lavoro SIO-SISDCA: Validazione del TSD-OC. Atti 5° Congresso Naz SIO - Roma 15-17 aprile 2010 p 23.

2.Savina C, Tempera S, Donini LM, Cuzzolaro M, Spera G, del Balzo V, Brunani A, Capodaglio P and the SIO-SISDCA Task Force: Validation of the TSD-OC: a new disability assessment tool for morbidly obese patients. Atti XI International Conference on Obesity (ICO) - Stockholm-, 11-15th July 2010.

#### Testo inglese

Primary outcome of the study is to evaluate the efficacy of a 12 months RNM program, characterized by cardiopulmonary training and modulation of protein intake, in patients affected by SO, on the level of disability, estimated through the TSD-OC test (test SIO for the disability correlated to obesity) (1-2)

Secondary outcomes of the study are to evaluate the efficacy of the RNM program on:

- body composition, through the evaluation of the redistribution of total and regional FM and FFM;
- muscle strength, through the evaluation of the improvement of muscle strength and potency;
- quality of life, through the evaluation of the improvement of the relational and social aspects of life;
- skeletal tissue, through the evaluation of BMD after 12 months of treatment, and monitoring the biochemical parameters of bone metabolism after 3, 6 and 12 months of treatment;
- endothelial function, through the evaluation of arterial vasodilatation by EndoPAT;
- inflammatory status, through the evaluation of plasma levels of specific and aspecific biochemical inflammatory parameters;
- nutritional status, through the evaluation of biochemical parameters of nutritional status;
- endocrine status: thyroid, gonadal, pituitary and adrenal functions
- glucose metabolism, through the evaluation of the improvement of the insulin sensitivity and the fasting plasma glucose levels;
- cardiovascular and pulmonary function, through the evaluation of the highest oxygen consumption (aerobic capacity);
- to obtain standardized surgical samples of subcutaneous adipose tissue and paraspinal muscular tissue, from patients who underwent surgical treatment of spinal stenosis, and to analyze these samples for histological and molecular characteristics for the evaluation of tissue integrity, presence of inflammation, and gene expression;
- to evaluate the differences between healthy muscular tissue and muscular tissue affected by adipose infiltration and inflammation;
- to evaluate a possible correlation between macrophagic infiltration of adipose and muscular tissue and total body fat and inflammatory cytokines (plasma levels and gene expression of cytokines);
- to evaluate a possible correlation between macrophagic infiltration of adipose tissue and fat infiltration of muscular tissue.

I.S Tempera, C Savina, LM Donini, M Cuzzolaro, G Spera, A Brunani, P Capodaglio, gruppo di lavoro SIO-SISDCA: Validazione del TSD-OC. Atti 5° Congresso Naz SIO - Roma 15-17 aprile 2010 p 23.

2.Savina C, Tempera S, Donini LM, Cuzzolaro M, Spera G, del Balzo V, Brunani A, Capodaglio P and the SIO-SISDCA Task Force: Validation of the TSD-OC: a new disability assessment tool for morbidly obese patients. Atti XI International Conference on Obesity (ICO) - Stockholm-, 11-15th July 2010.

## 11 - Stato dell'arte

#### Testo italiano

##### OBESITÀ SARCOPENIA: DEFINIZIONE

L'obesità sarcopenica (OS) è un'alterazione della composizione corporea dell'individuo in cui coesistono sia l'eccesso di massa grassa (FM) che la carenza di massa magra (FFM) caratterizzata da un notevole impatto sulla disabilità. Attualmente non esiste una definizione univoca di OS: non vi è omogeneità né sui criteri diagnostici per obesità e sarcopenia mancando cut-off condivisi in grado di definire l'entità dell'eccesso di FM e della carenza di FFM (1-2)

In tutte le definizioni di OS la diagnosi viene posta sulla base della quota di FM e di FFM che, a seconda degli autori, sono determinate tramite metodiche di studio della composizione corporea (come DEXA o BIA) o calcolate mediante equazioni predittive. Mentre riguardo all'adiposità prevale come indice la FM in valore percentuale, rispetto al tessuto magro predomina l'utilizzo della FFM appendicolare normalizzata rispetto alla statura al quadrato. L'eterogeneità si estende anche rispetto ai cut-off e alla popolazione di riferimento (1-2). Rispetto alla scelta dell'indice più appropriato per la diagnosi di obesità, soprattutto in ambito geriatrico, è necessario tenere in considerazione che alcuni indici, come l'indice di massa corporea, già un surrogato della FM (3), perdono di adeguatezza a causa del fisiologico cambiamento della composizione corporea età-correlato (4). Riguardo alla scelta dell'indice più appropriato per la definizione di sarcopenia, gli indici proposti valutano in alcuni casi la FFM (5) in altri la forza muscolare ed in altri ancora la limitazione funzionale (6-7) e non valutano né la qualità del muscolo né l'infiltrazione adiposa nel contesto del muscolo stesso (2). Fattore quest'ultimo che può portare a misconoscere condizioni in cui un soggetto obeso, pur avendo una quota di FFM adeguata o addirittura aumentata, possa essere relativamente sarcopenico con risvolti negativi sullo stato funzionale, in termini di riduzione di forza, equilibrio, capacità aerobica, autonomia (8-10).

##### OBESITÀ SARCOPENIA E DISABILITÀ

Numerosi studi dimostrano una correlazione sia tra obesità e disabilità (11-14) che tra sarcopenia e disabilità (7).

In particolare, è l'aumento della massa grassa piuttosto che la riduzione della massa magra ad essere fortemente associato alla disabilità in termini sia di IADL (Instrumental Activities of Daily Living) che di ADL (Activities of Daily Living) (6,15-19).

Pertanto, l'obesità e la sarcopenia, da sole o associate, possono determinare disabilità soprattutto in condizioni predisponenti come l'età geriatrica (20) e in presenza di fragilità (8,21).

##### OBESITÀ SARCOPENIA: INTERVENTO NUTRIZIONALE

Pochi sono in letteratura i lavori che affrontano questo aspetto.

Un solo studio interventistico, strutturato come randomizzato, doppio-cieco, placebo-controllato, è stato condotto su un totale di 18 donne affette da OS in post-menopausa alle quali veniva somministrato per 24 settimane un integratore alimentare (isoflavonoidi 70 mg) o placebo. Al termine delle settimane di studio le donne a cui era stato somministrato l'integratore alimentare (n=12) presentavano un incremento significativo della massa magra appendicolare e degli arti inferiori rispetto al gruppo placebo (n=6) (22).

##### OBESITÀ SARCOPENIA: RICONDIZIONAMENTO FISICO

Pochi sono anche gli studi caratterizzati da un intervento di ricondizionamento fisico in caso di sarcopenia, numero destinato a ridursi ulteriormente se dalla ricerca si esclude la popolazione anziana non affetta da obesità. Dai pochi dati esistenti si evince un miglioramento significativo, rispetto al baseline, dopo esercizio fisico, della forza muscolare e della composizione corporea, in termini di riduzione della massa grassa, indipendentemente dal contenuto proteico giornaliero introdotto (23-25).

Più numerosi sono gli studi condotti su soggetti anziani non sarcopenici, normopeso, in sovrappeso o affetti da obesità, sottoposti a vari periodi di esercizio fisico controllato, associati o meno a terapia ormonale sostitutiva (GH, Testosterone) e/o a dieta iperproteica, che evidenziano un miglioramento significativo della forza muscolare, della composizione corporea e del metabolismo glicidico, lipidico e proteico (26).

A nostra conoscenza non sono presenti in letteratura studi caratterizzati da un intervento combinato di dieta ed esercizio fisico nel paziente affetto da OS.

##### OBESITÀ E OSTEOPOROSI

L'obesità è stata sempre stata considerata un fattore protettivo per la patologia osteoporotica (27). Tale dato è in parte smentito da recenti evidenze sperimentali (27-30). Nei soggetti obesi la massa muscolare sembra svolgere un ruolo primario sul mantenimento della massa ossea e sulla prevenzione del rischio di frattura.

Non vi sono tuttavia in letteratura dati riguardanti possibili alterazioni della densità minerale ossea in soggetti con sarcopenia a confronto con soggetti con normale massa muscolare.

Obesità e osteoporosi hanno alcuni caratteri comuni: per entrambe è accertata una patogenesi multifattoriale; sono associate ad un incremento significativo di morbilità e mortalità; i tessuti interessati dalle due patologie, tessuto osseo e tessuto adiposo, prendono origine dal medesimo precursore cellulare mesenchimale pluripotente. Proprio l'ultimo punto è alla base di numerose ipotesi che vedono l'osteoporosi e l'obesità come facce della stessa medaglia (28-32), quale risultato di una alterata omeostasi del processo di differenziamento cui va incontro la cellula mesenchimale progenitrice con potenziale alterazione dell'equilibrio metabolico e comparsa di un fenotipo infiammato.

Il risvolto clinico che ne consegue potrebbe portare alla necessità di valutare il paziente obeso anche dal punto di vista osseo.

Risulta fondamentale comprendere i possibili meccanismi patogenetici alla base delle due diverse patologie (compresa l'identificazione di possibili "geni target" modulatori di queste trasformazioni) per identificare i meccanismi cellulari e molecolari coinvolti nell'alterazione metabolica indotta dall'obesità, in presenza o meno di sarcopenia, che spesso coinvolge modificazioni del metabolismo osseo.

##### COMPOSIZIONE CORPOREA E FUNZIONE ENDOCRINA

L'obesità è frequentemente associata ad alterazioni della funzione endocrina:

- il testosterone totale ed il testosterone libero sono spesso bassi negli uomini obesi (33,34)
- l'aumento della FM si accompagna a diverse alterazioni degli steroidi sessuali nelle donne sia in pre- che in post-menopausa (35-36)
- in soggetti patologicamente obesi, la prevalenza di ipotiroidismo sub clinico e manifesto è elevata con aumento dei livelli sierici di TSH associata all'aumento della

leptina (37)

- I pazienti con sindrome di Cushing mostrano una serie di caratteristiche cliniche che sono simili a quelle osservate nell'OS forse legata ad una disregolazione dell'asse HPA (ipercortisolismo funzionale) (38-39)

- la presenza di ridotta secrezione di GH è frequente nei pazienti obesi con OSAS (40) assieme ad una riduzione dell'emivita dell'ormone (41). La riduzione della secrezione del GH sembra possa contribuire al mantenimento dell'aumentata adiposità e dell'alterata composizione corporea (sarcopenia, ridotta densità minerale ossea) (42-45)

- è stata dimostrata un'associazione significativa tra BMI, rapporto vita/fianchi, bassi livelli di testosterone, basso IGF-1, alterato metabolismo glucidico, aumento dei livelli di insulina, e livelli di HDL e di trigliceridi, situazione caratteristica della sindrome metabolica (46)

#### **OBESITÀ, SARCOPENIA E INVECCHIAMENTO**

La diminuzione di massa e forza muscolare è tra i fattori principalmente coinvolti nel declino fisiologico e funzionale associato all'invecchiamento. E' stato di recente dimostrato che con l'invecchiamento si verifica progressiva infiltrazione adiposa del muscolo, fenomeno interpretato sinora come parallelo o conseguente alla perdita di tessuto muscolare stesso (47-49).

Vi sono dati che confermano ripetutamente che il declino di massa e forza muscolare legato all'età non sia dovuto a semplice riduzione dell'attività muscolare, ma sia un fenomeno inevitabile, riscontrato anche in altre specie, a sottolineare la necessità di una migliore comprensione delle basi eziopatogenetiche di questo processo (50-52). In secondo luogo, studi su cellule staminali sembrano indicare come sia fondamentale un maggior interesse verso le comuni origini mesenchimali del tessuto adiposo e muscolare. Infatti, in vitro, miociti maturi possono essere differenziati nuovamente in cellule con l'aspetto di adipociti (53,54). In terzo luogo, bisogna considerare il tessuto adiposo come fonte di sostanze ormonali e citochine infiammatorie, quindi potenziale mediatore di molteplici funzioni fisiologiche. Infine, è possibile ipotizzare che il tessuto adiposo, proprio mediante l'azione delle citochine infiammatorie, sia in grado di originare segnali catabolici ed anti-anabolici alla base del deterioramento muscolare. E' stato recentemente documentato il reclutamento di macrofagi da parte di citochine proinfiammatorie secrete dalle cellule adipose ed è possibile ipotizzare un ruolo di tali macrofagi nella patogenesi della sarcopenia (55-62).

Nel loro insieme queste osservazioni forniscono un razionale per esaminare più attentamente la relazione tra tessuto adiposo, depositi adiposi all'interno del muscolo scheletrico e tessuto muscolare stesso.

#### **OBESITÀ SARCOPENICA ED INFILTRAZIONE ADIPOSITA DEL MUSCOLO**

E' stato di recente dimostrato che con l'invecchiamento si verifica progressiva infiltrazione adiposa del muscolo, fenomeno interpretato sinora come parallelo o conseguente alla perdita di tessuto muscolare stesso.

Il declino di massa e forza muscolare legato all'età sembra non sia dovuto a semplice riduzione dell'attività muscolare, ma sia un fenomeno inevitabile, riscontrato anche in specie diverse, a sottolineare la necessità quindi di una miglior comprensione delle basi eziopatogenetiche di questo processo. I progressi con le cellule staminali e nel campo della biologia molecolare sembrano indicare inoltre come sia fondamentale un maggior interesse verso le comuni origini mesenchimali del tessuto adiposo e muscolare. Inoltre bisogna considerare la capacità del tessuto adiposo di secernere sostanze con attività endocrina e paracrina, rendendolo quindi potenziale mediatore di molteplici funzioni fisiologiche. Infine, è possibile ipotizzare che il tessuto adiposo, proprio attraverso la sua capacità di produrre citochine infiammatorie, sia in grado di originare segnali catabolici ed anti-anabolici alla base del deterioramento muscolare. E' stato infatti recentemente documentato il reclutamento di macrofagi da parte di citochine proinfiammatorie secrete dalle cellule adipose ed è possibile ipotizzare un ruolo di tali macrofagi nella patogenesi della Sarcopenia (47-62)

1- Stenholm S et al *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:693-700

2- Zamboni M et al *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008,18:388-95

3- Duerenberg P et al. *Eur J Clin Nutr* 1989;43:231-6

4- Zamboni M et al *Int J Obes* 2005;29:1011-29

5- Baumgartner RN *Ann N Y Acad Sci* 2000;904:437-48

6- Zoico E et al *Int J Obes* 2004;28:234-41

7- Janssen I et al *JAGS* 2002; 50:889-96

8- Villereal DT et al *Obes Res* 2004;12:913-20

9- Kyle UG et al *Clin Nutr* 2004;23:79-88

10- Depp CA et al *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:6-20

11- ELLS LJ et al *Obes Rev* 2006;7:341-5

12- Peeters A et al *Obes Res* 2004;12:1145-51

13- Jensen G, et al *JAGS* 2002;50:918-23

14- Friedmann JM et al *JAGS* 2001;49:398-403

15- Visser M et al *Am J Clin Nutr* 1998;68:584-90

16- Visser M et al *J Gerontol* 1998;53:M214-21

17- Sternfeld B et al *Am J Epidemiol* 2002;156:110-121

18- Felix HC *J Am Med Dir Assoc* 2008;9:319-26

19- Baumgartner RN et al *Obes Res* 2004;12:1995-2004

20- Ferrucci L et al *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996;51:M123-30

21- Abate M et al. *Europa Medicophysica* 2007;43:407-15

22- Aubertin-Leheudre M. *Eur J Clin Nutr* 2007; 6:1442-4

23- Iglay HB. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1005-13

24- Andrews RD et al. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2006;16:362-72

25- Campbell WW. *Nutr Rev* 2007;65:416-422

26- Borst SE. *Age and Aging* 2004;33:548-555

27- Gómez-Ambrosi J et al *Obes Surg* 2008;18:1134-43

28- Reich MS et al. *Genet Res* 2008;90:433-44

29- Reid IR. *Bone* 2002;31:547-55

30- Reid IR. *Osteoporos Int* 2008;19:595-606

31- Greco E et al. *Int J Clinical Practice* 2010;64:817-820

32- Migliaccio S et al. *Qualità e Quantità* 2009;1:16-21

33- Pasquali R. *Fertility & Sterility* 2006;85:1319-1340

34- Haffner SM et al. *Int J Obesity* 1993;17:643-649

35- Tchernof A et al. *Horm & Metab Res* 2000;32:526-536

36- Wu FC et al. *Endocr Rev* 2003;24:183-217

37- Michalaki MA et al. *Thyroid* 2006;16:73-78

38- Pasquali R et al. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1083:111-128

39- Anagnostis P et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2692-701

40- Lanfranco F et al. *J Endocrinol Invest.* 2010;33:192-6

41- Scacchi M et al. *Int J Obes* 1999;23:260-271

42- Kreitschmann-Andermahr I et al. *Horm Res Paediatr.* 2010;73:153-60

43- Conceição FL et al. *Front Neuroendocrinol* 2001; 22:213-246

44- Tagliaferri M et al. *Int J Obes* 1998; 22:836-841

45- Seiva FR et al. *Horm Metab Res* 2010 Mar 31

46- Bjorntorp P et al. *J Int Ass Obesity* 2000;24(S2):S80

47- Zamboni M et al. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:1011-29

48- Fiatarone MA et al. *J Gerontol* 1993;48:77-83

49- Rice CL et al. *Clin Physiol* 1989; 9:207-220

50- Imamura K et al. *J Gerontol* 1983; 38:678-681

52- Ryan AS et al. *Int J Obes* 1999; 23:126-132

53- Taylor-Jones J.M et al. *Mech Ageing Devel* 2002;123:649-661

54- Bennett CN et al. *J Biol Chem* 2002;277:30998-1004

55- Pietrobello A et al. *Am J Physiol* 1996;271:E941-E951

56- Mazess RB et al. *Am J Clin Nutr* 1990;51:1106-1112

57- Rando TA et al. *J Cell Biol* 1994;125:1275-1287

58- Dupont-Versyegden EE et al. *Am J Physiol* 2000;279: C1677-C1684

59- Zamboni M et al. *Int J Obes* 1998;22:655-660

60. Borup RHA et al *BMC Bioinformatics*. 2002;3: 33

61. He J et al *Obes Res* 2004 12:761-769

62. Gregory CM et al *Eur J Appl Physiol* 2005, 95: 276-82

#### Testo inglese

##### SARCOPENIC OBESITY: DEFINITION

Sarcopenic Obesity (SO) is a disorder of body composition in which excess of fat mass (FM) and defect of fat free mass (FFM) coexist, strongly correlated to disability.

According to the current state of knowledge, a clearly established and universally recognized definition on SO does not exist. The lack of a shared definition of SO is due to the non homogeneity of both diagnostic criteria for obesity and sarcopenia, as nosographic entity, and respective cut-off able to define the rate of excess of FM and the rate of defect of FFM (1,2).

Anyway, in all definition of SO the diagnosis of SO has been set on the basis of the rate of FM and FFM that may be determined by methods of study of body composition, as DEXA and BIA, or calculated by predictive equations. While, as regard adiposity the usage of FM index in percentage value prevails, as regard FFM predominate the usage of skeletal fat free mass normalized for square height, mathematical artifice that allow the comparison between subjects with different height.

Rather than the selection of the most appropriate diagnostic index, the heterogeneity extends also respect to cut-off and to reference population. It is ought to be underlined that the definitions of SO proposed by current literature are affected by limits due to diagnostic uncertainty either dependent by the selection of the index itself or by the identification of cut-off (1,2).

As regard the selection of the most appropriate index for the diagnosis of obesity, in particular in the elderly population, it is necessary to consider that some indices, as for example the body mass index, besides being a surrogate for the assessment of body fat (3), loses adequacy because of the physiological age-related changing of body composition (4).

While, as regards the selection of the most appropriate index for the diagnosis of sarcopenia should be mentioned that the proposed indices evaluate in some cases the FFM (5) in other cases the muscular strength, and in others, the functional limitation (6,7) finally, neither the muscle quality nor the muscle fat infiltration (2). In obese subjects the infiltration of fat into the muscle may lead to underestimation of the amount of FFM that may be adequate or increased in absolute value but poor in quality or rather sarcopenic with negative implications on functional status in terms of reduction of: strength, balance, aerobic capacity and independence (8-10).

##### SARCOPENIC OBESITY AND DISABILITY

Several studies demonstrate a correlation among either obesity and disability (11-14) or sarcopenia and disability (7).

In particular, is the excess of FM rather than the reduction of lean mass to be strongly associated to instrumental disability (or IADL Instrumental Activities of Daily Living), above all in elderly (15-17), and to disability in activities of daily living (or ADL Activities of Daily Living) (6;15-19).

Therefore, obesity and sarcopenia, if considered alone or in combination, may determine disability above all when predisposing factors, as old age (20) and/or frailty (8;21).

##### SARCOPENIC OBESITY: NUTRITIONAL INTERVENTION

Actually there are very few data about SO and its treatment. Just only one controlled study about SO treatment exist. It is a randomized, double-blind, placebo-controlled study in which 18 postmenopausal women, affected by SO, have been treated, for 24 weeks, with a supplementation of isoflavonoids (70 mg) or placebo. At the end of the study the women treated with isoflavonoids (n=12) have been shown a significant improvement of FFM respect to the placebo group (n=6) (22).

##### SARCOPENIC OBESITY: PHYSICAL REHABILITATION

There are few studies characterized by nutritional and/or physical intervention on patients affected by SO. The available data came from studies on elderly population without obesity, which demonstrate a significant improvement of muscle strength and body composition, after controlled physical activity independently by daily protein intake (23-25).

While more numerous are the studies lead on populations of normal weight not-sarcopenic older subjects, or in overweight or obese not-sarcopenic subjects, submitted to several periods of controlled physical exercise associated or not to hormonal replacement therapy (GH, Testosterone), and/or to hyperproteic diet. Those studies evidence a significant improvement of the muscle strength, body composition and metabolism (26).

Actually, there are not evidences about the efficacy of standard hypocaloric diet or hyperproteic/hypocaloric diet associated to controlled physical activity, in patients affected by SO, on disability, body composition, muscle strength, BMD, metabolism, hormonal and inflammatory state.

##### OBESITY AND OSTEOPOROSIS

If obesity is a risk factor for multiple metabolic diseases, it has been considered a protective factor for osteoporosis (27). However, during the last few years evidences seem to suggest that obesity does not carry out always a protective role for bone metabolism (27-30). In particular, recent studies suggest that in obese subjects the muscle mass carries out a primary role on the maintenance of bone mass, and on the prevention of the risk fracture. Nevertheless, there are few data regarding alterations of bone mineral density (BMD) in subjects with sarcopenia compared with normal subjects.

Obesity and osteoporosis present same characteristics: both have a multifactorial pathogenesis; both are associated to high morbidity and mortality; the tissues interested by the disorders, adipose tissue and skeletal tissue, derived from the same mesenchymal stem cell. The last observation represents the base of a large number of hypothesis by which obesity and osteoporosis are the two faces of the same medal (28-32) as the result of a disorder of cellular differentiation.

On the basis of these preliminary data it is clear how adipose tissue not always is a protective factor for the development of osteoporosis and risk fracture, but it rather seems to promote the development of metabolic, inflammatory, and cellular differentiation disorders.

The consequences of these observations may change the clinical management of the obese patient, who needs to be evaluate about bone density and bone metabolism to show a potential skeletal disorder.

So, it is important to understand the mechanisms which cause obesity and osteoporosis by clinical and basic studies to identify molecular and cellular disorders, and 'target genes' responsible for cellular differentiation.

##### BODY COMPOSITION AND ENDOCRINE FUNCTION

Obesity is frequently associated with endocrine alterations

- total and free testosterone is frequently below the normal range in obese men (33,34)

- an increase in FM is associated with several abnormalities of sex steroid balance in both premenopausal and postmenopausal women (35,36)

- in morbidly obese individuals the prevalence of overt and sub clinical hypothyroidism is high with an increase of serum TSH levels associated with an increase in leptin levels (37)

- patients with Cushing's syndrome display a number of clinical features that resemble those seen in patients with SO probably due to alterations in the HPA axis (38,39)

- The occurrence of reduced GH secretion is frequent in obese patients with OSAS (40) together with reduced half-life of the hormone (41). The reduction of GH secretion seems to contribute to the maintenance of the adiposity and of the altered body composition (sarcopenia, reduced bone mineral density) (42-45)

- it has been demonstrated an association between increased BMI, increased waist to hip ratio, low testosterone, low IGF-1, abnormal glucose metabolism, increased insulin, low HDL, and elevated triglycerides, all of which are features of the metabolic syndrome (46)

##### SARCOPENIC OBESITY AND AGING

Adipose tissue deposition in skeletal muscle, defined as intermuscular adipose tissue (IMAT) within the fascia, has been recently emerged as the object of great interest in obesity and metabolic research.

IMAT has been proposed as an independent risk factor for insulin resistance and diabetes. In particular several studies demonstrated that the degree of fat infiltration into skeletal muscle, liver and other organs is highly correlated with insulin sensitivity. Fat accumulated in skeletal muscle has been shown to be not only a marker but also an early participant in the development of insulin resistance and diabetes; weight loss, known to improve insulin sensitivity, is accompanied by a decrease in muscle fat infiltration.

Muscle fat infiltration has been observed to be directly and strongly associated with age and adiposity. In a wide sample of subjects older than 70 years, aging and BMI values were associated with an increase in the amount of fat inside and around muscles, evaluated by Computed Tomography (CT) at the mid-thigh level. Whole body IMAT, measured by Magnetic Resonance Imaging (MRI), was reported to increase even in weight-stable elderly women over a 2 year period of follow-up. The age effect on IMAT, independently of total body adiposity, was consistently reported also among different race groups. Age-related muscle fat infiltration has been shown to be associated not only with metabolic abnormalities but also with poorer strength and scores on performance tests, as well as with incident mobility disability.

Insulin resistance and type 2 diabetes, as well as obesity and the age-related loss of muscle mass and quality, part of what is commonly termed sarcopenia, have all been linked to a chronic subclinical inflammation.

Using data from the Health ABC Study, Beasley et al. showed that thigh intermuscular fat was significantly associated with higher concentrations of inflammatory markers, in particular IL-6, in both men and women of different races, even after multiple adjustments. However we are unaware of studies investigating the relationships between adipose tissue infiltration in skeletal muscle, insulin resistance and inflammation at the systemic and tissue level.

The primary aim of this study will be therefore to test joint and separate effects of anthropometric and body composition variables, measures of insulin resistance, systemic and tissue inflammation, on IMAT, in a sample of healthy elderly men with a wide range of BMI. IMAT will be measured by MRI, a well recognized gold standard method to evaluate fat content inside muscles. As a source of tissue inflammation, subcutaneous adipose tissue (SAT) near the muscle evaluated by MRI, will



be studies (47-62)

**SARCOPENIC OBESITY AND ADIPOSE TISSUE DEPOSITION IN SKELETAL MUSCLE (IMAT)**

Muscle fat infiltration has been observed to be directly and strongly associated with age and adiposity. IMAT has been proposed as an independent risk factor for insulin resistance and diabetes. In particular several studies demonstrated that the degree of fat infiltration into skeletal muscle, liver and other organs is highly correlated with insulin sensitivity.

Age-related muscle fat infiltration has been shown to be associated not only with metabolic abnormalities but also with poorer strength and scores on performance tests, as well as with incident mobility disability.

Obesity and the age-related loss of muscle mass and quality, part of what is commonly termed sarcopenia, have all been linked to a chronic subclinical inflammation and with higher concentrations of inflammatory markers, in particular IL-6, in both men and women (47-62).

1- Stenholm S et al *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:693-700

2- Zamboni M et al *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:388-95

3- Duerenberg P et al. *Eur J Clin Nutr* 1989;43:231-6

4- Zamboni M et al *Int J Obes* 2005;29:1011-29

5- Baumgartner RN *Ann N Y Acad Sci* 2000;904:437-48

6- Zoico E et al *Int J Obes* 2004;28:234-41

7- Janssen I et al *JAGS* 2002; 50:889-96

8- Villereal DT et al *Obes Res* 2004;12:913-20

9- Kyle UG et al *Clin Nutr* 2004;23:79-88

10- Depp CA et al *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:6-20

11- ELLS LJ et al *Obes Rev* 2006;7:341-5

12- Peeters A et al *Obes Res* 2004;12:1145-51

13- Jensen G, et al *JAGS* 2002;50:918-23

14- Friedmann JM et al *JAGS* 2001;49:398-403

15- Visser M et al *Am J Clin Nutr* 1998;68:584-90

16- Visser M et al *J Gerontol* 1998;53:M214-21

17- Sternfeld B et al *Am J Epidemiol* 2002;156:110-121

18- Felix HC *J Am Med Dir Assoc* 2008;9:319-26

19- Baumgartner RN et al *Obes Res* 2004;12:1995-2004

20- Ferrucci L et al *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996;51:M123-30

21- Abate M et al. *Europa Medicophysica* 2007;43:407-15

22- Aubertin-Leheudre M *Eur J Clin Nutr* 2007; 6:1442-4

23- Iglay HB *Am J Clin Nutr* 2007;85:1005-13

24- Andrews RD et al *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2006;16:362-72

25- Campbell WW *Nutr Rev* 2007;65:416-422

26- Borst SE *Age and Aging* 2004;33:548-555

27- Gómez-Ambrosi J et al *Obes Surg* 2008;18:1134-43

28- Reich MS et al *Genet Res* 2008;90:433-44

29- Reid IR *Bone* 2002;31:547-55

30- Reid IR *Osteoporos Int* 2008;19:595-606

31- Greco E et al *Int J Clinical Practice* 2010;64:817-820

32- Migliaccio S et al *Qualità e Quantità* 2009;1:16-21

33- Pasquali R. *Fertility & Sterility* 2006;85:1319-1340

34- Haffner SM et al *Int J Obesity* 1993;17:643-649

35- Tchernof A et al *Horm & Metab Res* 2000;32:526-536

36- Wu FC et al *Endocr Rev* 2003;24:183-217

37- Michalaki MA et al *Thyroid* 2006;16:73-78

38- Pasquali R et al *Ann N Y Acad Sci* 2006;1083:111-128

39- Anagnostis P et al *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2692-701

40- Lanfranco F et al *J Endocrinol Invest.* 2010;33:192-6

41- Scacchi M et al *Int J Obes* 1999;23:260-271

42- Kreitschmann-Andermahr I et al *Horm Res Paediatr.* 2010;73:153-60

43- Conceicao FL et al *Front Neuroendocrinol* 2001; 22,213-246

44- Tagliaferri M et al *Int J Obes* 1998; 22,836-841

45- Seiva FR et al *Horm Metab Res* 2010 Mar 31

46- Bjorntorp P et al *J Int Ass Obesity* 2000;24(S2):S80

47- Zamboni M et al *Int J Obes (Lond)* 2005;29:1011-29

48- Fiatarone MA et al *J Gerontol* 1993;48:77-83

49- Rice CL et al *Clin Physiol* 1989; 9:207-220

50- Imamura K et al *J Gerontol* 1983; 38:678-681

52- Ryan AS et al *Int J Obes* 1999; 23:126-132

53- Taylor-Jones J.M et al *Mech Ageing Devel* 2002;123:649-661

54- Bennett CN et al *J Biol Chem* 2002;277:30998-1004

55- Pirotbelli A et al *Am J Physiol* 1996;271:E941-E951

56- Mazess RB et al *Am J Clin Nutr* 1990;51:1106-1112

57- Rando TA et al *J Cell Biol* 1994;125:1275-1287

58- Dupont-Versyegden EE et al *Am J Physiol* 2000;279: C1677-C1684

59- Zamboni M et al *Int J Obes* 1998;22:655-660

60- Borup RHA et al *BMC Bioinformatics.* 2002;3: 33

61. He J et al *Obes Res* 2004 12:761-769

62. Gregory CM et al *Eur J Appl Physiol* 2005, 95: 276-82

## 12 - Articolazione del Progetto e tempi di realizzazione

### Testo italiano

*Obiettivo principale: valutare l'efficacia di un programma di rieducazione nutrizionale e motoria (RNM), caratterizzato da allenamento alla forza e diversa modulazione dell'apporto di proteine e singoli nutrienti, in pazienti affetti da obesità sarcopenica, sul livello di disabilità valutato attraverso il TSD-OC (1-2).*

*Tipo di studio: RCT.*

*Durata dello studio: 24 mesi*

*Durata dello studio per ogni soggetto: 12 mesi.*

### DEFINIZIONE di OS

*Un soggetto verrà definito come obeso sarcopenico quando:*

*- massa grassa (FM) > 26.5%U e 38.4%D o indice di massa grassa FMI > 7U e > 10.6D kg/m<sup>2</sup>*

*- massa magra indice di massa magra (FFMI) < 18.7U, 14.9D kg/m<sup>2</sup>*

### SELEZIONE del CAMPIONE

*° criteri di inclusione: età 40-75 aa; BMI > 30; consenso informato*

° criteri di esclusione: assenza di capacità fisiche minime (possibilità di camminare per 400m o di salire 10 gradini, nessun ausilio nella deambulazione); presenza deterioramento cognitivo (SPMSQ > 7)(3); presenza di condizioni cliniche instabili presenza di condizioni cliniche instabili come riportato nell'ACSM's Resource Manual for Guidelines for Exercise Testing and Prescription

#### SETTING di ARRUIOLAMENTO

Il campione oggetto dello studio verrà arruolato presso

- il Dip Fisiopatologia Medica della Sapienza, presso l'UO di Endocrinologia dell'INRCA di Roma (prof F. Strollo) e presso l'ICR Villa delle Querce di Nemi (RM) (dott.ssa C Savina). Il personale afferente a queste due ultime strutture collaborerà allo studio senza gravare sui costi totali del progetto.
- il Dip di Medicina Clinica Sperimentale dell'Università "Federico II" di Napoli

#### VALUTAZIONE CLINICO FUNZIONALE

##### 1. Esami di laboratorio

- emocromo, sideremia, ferritina
- albumina, prealbumina, transferrina, colinesterasi
- colesterolo totale, HDL, trigliceridi, LDL
- glicemia, insulinemia, Hba1c, OGTT, HOMA Index (4)e ISI(5,6)
- AST, ALT, GGT
- azotemia, creatinina, uricemia
- elettroliti
- TSH, FT3, FT4
- GH (GH (basale e dopo stimolazione con GH-RH + arginina nei casi con IGF-1 al di sotto di -1 DS dalla media per età e sesso), IGF-1, estradiolo, testosterone, SHBG
- grelina, leptina, adiponectina, E2, SHBG
- VitD, PTH
- PCR, CK, fibrinogeno
- es. urine standard e bilancio d'azoto, creatinina urinaria 24h, 3-metilistidina urinaria, chetonuria

##### 2. Stato di nutrizione:

- 2.a. Bilancio di energia e nutrienti: valutazione degli ingesta (food frequency e 24H recall) e dispendio energetico (metabolismo basale tramite calorimetria indiretta (7,8) e stima dell'attività fisica secondo questionario IPAQ (9))
- 2.b. Composizione corporea: DEXA (massa grassa -totale e viscerale, massa magra - totale, addominale e appendicolare, BMD), stato di idratazione (BIA: 10-12), misure antropometriche (13) (peso corporeo e statura, circonferenze di polso vita, braccio, coscia; diametro sagittale addominale (14), plicometria -tricipitale, bicipitale, sottoscapolare, sovrailiaca, coscia)
- 2.c. Calcolo di: indici di Massa corporea, FMI e FFI in kg/m<sup>2</sup>; circonferenza Muscoli del Braccio (15) e Coscia (15); composizione corporea (eq di Siri (16) e di Durnin e Womersley (17)

##### 3. Valutazione Funzionale

- anamnesi funzionale: cadute ultimo anno, problematiche osteoarticolari
- disabilità (TSD-OC) (1-2), autonomia (ADL e IADL - 18,19)
- capacità di resistenza aerobica (6MWT (20-21) e Borg's Perceived Exertion Scale (22,22)
- soglia aerobica con metodo ventilatorio (IVT) (24)
- test YMCA al cicloergometro con metabolimetro Fitmate (COSMED) (25)
- test predittivi rischio di eventi dannosi (short Physical Performance Battery, SPPB) (26): repeated chair rises, 4 min walking test, Standing balance test
- forza arti superiori: Test del lancio della palla da seduto in avanti (Eurofit 88) (27)
- Handgrip (dinamometria) (28)
- Massima Potenza Aerobica: valutazione cardiopolmonare con monitoraggio ventilatorio-metabolico, ECG (test incrementale massimale con ergometro), determinazione di VO<sub>2</sub>max e consumo di O<sub>2</sub>, soglia aerobica
- test orientamento arti superiori: Test di Hirtz (29)
- flessibilità: Test Sit and reach eseguito dalla stazione eretta (30), distanza in cm da terra alla flessione del tronco a piedi uniti (31)
- agilità: Timed up and go (32)
- mobilità articolare: estensione, flessione, abduzione di spalla e anca (31)

##### 4. Valutazione della vasodilatazione endotelio-mediata

La disfunzione endoteliale è un marcatore precoce di sviluppo di aterosclerosi (33,34).

Sarà valutata mediante tonometria arteriosa periferica post iperemia reattiva(35-40)(Endo-PAT2000: misura del "Peripheral Arterial Tone" (PAT)- risposta vascolare post-ischemica a seguito dell'occlusione del flusso ematico sull'avambraccio (41).

Il sistema valuta il cambiamento del volume digitale accompagnato alla pulsazione vasale (ampiezza e dinamica delle variazioni del tono arterioso nelle sedi periferiche)

##### 5. Qualità di vita

La qualità di vita sarà valutata mediante test SF-36: Il questionario analizza 8 domini di salute: AF-attività fisica (10 item), RP-limitazioni di ruolo dovute alla salute fisica (4 item) e RE-limitazioni di ruolo dovute allo stato emotivo (3 item), BP-dolore fisico (2 item), GH-percezione dello stato di salute generale (5 item), VT-vitalità (4 item), SF-attività sociali (2 item), MH- salute mentale (5 item) e una singola domanda sul cambiamento nello stato di salute (42-44).

#### TRATTAMENTO

Ogni soggetto sarà arruolato per 12 mesi e sottoposto ad percorso terapeutico che combini l'intervento nutrizionale e la rieducazione motoria come sotto riportato. Previa randomizzazione i sogg saranno assegnati a 4 differenti protocolli di trattamento

- regime dietetico ipocalorico
- regime dietetico ipocalorico-iperproteico
- regime dietetico ipocalorico-iperproteico associato a ricondizionamento fisico
- regime dietetico ipocalorico associato a ricondizionamento fisico

##### 1. Intervento nutrizionale

###### 1.a. Dieta ipocalorica

- energia = metabolismo basale a (MB)  $\pm$  10% secondo la stima effettuata mediante le equazioni predittive definite nei LARN
- intake proteico: 0.8-1 g/kg di peso corporeo di riferimento/die
- carboidrati: complessi 60-65% delle kcal NP
- grassi: a copertura della quota restante di energia, di cui 30% saturi
- sodio: inferiore a 3 g/die nei soggetti ipertesi

###### 1.b. Dieta ipocalorica-iperproteica

- energia = metabolismo basale a (MBR)  $\pm$  10% secondo la stima effettuata mediante le equazioni predittive definite nei LARN
- intake proteico: 1.2-1.4 g/kg peso corporeo di riferimento/die con 25-35g di proteine ad elevato valore biologico per pasto principale (colazione, pranzo e cena)(45-49)
- carboidrati: complessi 60-65% delle kcal NP
- grassi: a copertura della quota restante di energia, di cui 30% saturi
- rapporto kcal non proteiche/ g di azoto = 100/1
- sodio: inferiore a 3 g/die nei soggetti ipertesi
- timing proteico: entro 5 minuti dalla fine dell'esercizio (48)
- rate and type of amino acid need: sarà aumentata la quota di aa essenziali < BCAA < Leucina (15g) (45-46)

2. Rieducazione motoria: i 12 mesi di intervento saranno suddivisi in due micro cicli di allenamento, il primo della durata di 4 mesi e il successivo di 8 mesi. La frequenza di allenamento dovrà essere di 3 volte a settimana della durata minima di 1 ora in gruppi composti da minimo 5 soggetti.

2.a. primo micro ciclo: sono previsti 4 mesi di condizionamento generale, alto volume di allenamento, bassa intensità e alto tempo di recupero. La singola seduta di allenamento prevede un lavoro aerobico della durata di 30 minuti seguito o intervallato da esercizi di condizionamento della massa muscolare, per concludersi con esercizi di allungamento. Il lavoro aerobico sarà eseguito con l'utilizzo dei cicloergometri o nastro trasportatori con sgravio del peso.

2.b. secondo micro ciclo: dopo i primi 4 mesi si procederà con il lavoro mirato all'aumento della massa muscolare e ad un lavoro di soglia (IVT). Il lavoro aerobico sarà eseguito con cicloergometri, nastro trasportatori ed ellittiche. Si potrà utilizzare come metodi di allenamento il circuit training a carichi crescenti, serie ad esaurimento, piramidale etc...

#### CALENDARIO dei CONTROLLI

Nel corso dei primi 4 mesi di trattamento i pazienti saranno sottoposti ad una prima visita (V0 o baseline), seguita da visite di controllo ogni 4 settimane (V2; V3; V4), intervallate da un colloquio telefonico ogni 2 settimane.

Baseline, V0: ottenimento consenso informato, anamnesi, esame obiettivo, prelievo ematico, valutazione stato nutrizione, valutazione funzionale, registrazione eventuali farmaci assunti, ECG, BIA, Calorimetria indiretta, DEXA, EndoPAT, Ecocardiogramma, Valutazione soggettiva della qualità di vita, Prescrizione regime dietetico, Prescrizione attività fisica (primo ciclo di allenamento)

V2 e V3

-anamnesi prossima (terapia farmacologica, eventi clinici avversi)

-prelievo ematico (solo parametri di sicurezza ed essenziali per lo stato di nutrizione)

-valutazione stato nutrizione (composizione corporea)

-BIA

-verifica compliance a dieta e attività fisica

V4

-valutazione uguale a quella effettuata al baseline

-registrazione eventuali eventi avversi

-verifica compliance a dieta e attività fisica

Alla fine della prima fase di trattamento (durante la visita V4) ai pazienti verranno forniti:

-regime dietetico analogo a quello previsto nella fase iniziale di studio

-prescrizione attività fisica (secondo ciclo di allenamento)

V12 (fine dello studio)

-valutazione uguale a quella effettuata a V0 e a V4

-registrazione eventuali eventi avversi

-verifica compliance a dieta e attività fisica

Nel periodo intercorrente dalla fine del percorso di trattamento (4° mese) fino al compimento dell'anno ci sarà

-un monitoraggio mensile del comportamento alimentare e del livello di attività fisica tramite intervista telefonica strutturata

-una visita presso il centro di reclutamento ogni 3 mesi (V7 e V10) uguale e quella effettuata a V2 e V3.

#### STATISTICA ed ELABORAZIONE dei DATI

##### 1. Dimensione campionaria

L'obiettivo principale dello studio è verificare l'ipotesi nulla (H0), vale a dire che non ci siano differenze di esito nei soggetti in trattamento rispetto ai non trattati.

In ognuno degli studi che compongono questo protocollo (effetto del RNF sulla disabilità) sono identificati:

- come outcome primario dello studio, la variazione del livello di disabilità (misurata tramite TSD-OC)

- un drop-out del 10%

- in funzione del trattamento nel gruppo non trattato un valore di riferimento atteso al TSD-OC del 70%

- all'interno di ogni gruppo una deviazione standard del 6%

- una risposta efficace al trattamento: riduzione al 30% del livello di disabilità

(questi valori sono desunti da precedenti indagini svolte da questo gruppo di lavoro in strutture di riabilitazione metabolico-nutrizionale)

- un valore critico di significatività alfa (probabilità di errore di tipo I) pari a 0.05 (accettabilità di un risultato falsamente positivo - p value - pari al 5%)

- una potenza dello studio (complementare all'errore beta) pari a 0.80 (accettabilità di un risultato falsamente negativo pari al 20% - probabilità dell'errore di secondo tipo)

La dimensione campionaria risulta pari a 35 soggetti per ognuno dei bracci dello studio (trattati / non trattati)

I soggetti saranno distribuiti attraverso una procedura randomizzata nei diversi gruppi di trattamento

##### 2. Raccolta ed elaborazione dei dati

I dati saranno raccolti presso il Dipartimento di Fisiopatologia Medica - sez di Scienza dell'Alimentazione - Università di Roma "Sapienza".

Sarà preparato un database specifico dove i dati saranno riportati in "tempo reale". Nessuna delle informazioni che possano essere utilizzate per identificare il paziente verrà centralizzata, ma conservata separatamente nelle diverse unità operative.

L'analisi statistica sarà condotta mediante i comuni test statistici per valutare le differenze nelle medie tra i gruppi o per confrontare le frequenze osservate con le frequenze attese.

Le caratteristiche funzionali dei soggetti in relazione agli outcome selezionati saranno esplorate con modelli di regressione multipla. La significatività statistica sarà posta al livello di alfa = 0.05. Le analisi statistiche saranno condotte con il software SPSS.

#### ASPETTI ETICI

Lo studio sarà condotto in accordo con i comitati etici locali. Il consenso informato sarà richiesto ad ogni paziente o al suo rappresentante legale.

#### Bibliografia

1. S Tempera et al Atti 5° Congr Naz SIO - Roma 15-17 aprile 2010
2. Savina C et al Atti XI Intern Conf on Obesity (ICO) - Stockolm-, 11-15th July 2010
3. Pfeiffer E JAGS 1975;23:433-41
4. Matthews DR et al Diabetologia 1989;28:412-419
5. Belfiore F et al Mol Genet Metab. 1998;63:134-41
6. Belfiore F et al Mol Genet Metab. 1998;65:121-8
7. Compber C et al J Am Diet Assoc. 2006; 106:881-903
8. Haugen HA et al Nutr Clin Pract 2007;22:377-88
9. Bauman A et al J Behav Nutr Phys Act 2009, 6:21
10. Kyle UG et al Clin Nutr 2004;23:1226-43
11. Kyle UG et al Clin Nutr 2004;23:1430-53
12. Coppini LZ et al Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2005;8:329-32
13. Lohman T et al EDRA 1992
14. Donini LM et al Med J Nutr Metab 2009,2,187-195
15. Heymsfield SB et al Am J Clin Nutr,1982;35:1192-9
16. Siri WE: Nat Acad Sciences - Nat Res Council. Washington DC 1963
17. Durnin JVGA et al Br J Nutr 1974,32,77-97
18. Katz S: Gerontologist 1970;1:20-30
19. Lawton MP et al Gerontologist 1969;9:179-86
20. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test Am J Resp Crit Care Med 2002,166:111-117
21. Enright PL et al Chest 2002,122:387-398
22. Borg G Scand J Rehab Med 1970,2,92-98
23. Borg G Environ Health 1990;16,S1:55-8
24. Bernardi M et al Med Sci Sports Exerc 42(6),1200-1208
25. YMCA Y's way to physical fitness. 3rd ed YMCA, Chicago IL
26. Manini TM et al Obesity (Silver Spring) 2009 Oct 15

27. EUROFIT European test of physical fitness.(Rome) EC Committee for the Development of Sport 1988
28. Sthenholm S et al *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008;11,:693-700
29. Hirtz P et al Berlin: Volk und Wissen Verlag, 1985
30. Bazzano C et al *Eat Weight Disord.* 2009 Mar;14:23-32
31. Podsiadlo D et al *J Am Geriatr Soc.* 1991 Feb;39:142-8
32. Botolin S et al *Endocrinology.* 2005 Aug;146:3622-31
33. Bonetti PO et al. *Nature Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2,64-65
34. Itzhaki S et al *SLEEP* 2005;28,594-600
35. Yinon D et al *Eur Resp J* Feb 2006
36. Mahmud FH et al *Congenit Heart Dis* 2006;1:98-103
37. Nohira A et al *J Appl Physiol* 2006;101:545-8
38. Haller MJ et al *Ped Diab* 2007;8:193-8
39. Aversa A et al *Andrologia* 2009;41:1-7
40. Kuvin JT et al *Am Heart J* 2003;146,168-174
41. Ware JE et al *Med Care.* 1992 Jun;30:473-83
42. Jenkinson C et al *BMJ.* 1993 May 29;306:1437-40
43. Apolone G et al Ed. *Guerini e Associati* 1997
44. Paddon-Jones et al *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:86-90
45. Wolfe RR et al *Clinical Nutrition* 2008;27:675-684
46. Gaffney-Stomberg E et al *JAGS* 2009;57:1073-9
47. Kim JS et al. *J Nutr Bioch* 2010;21:1-13
48. Symons TB et al *J Am Diet Assoc* 2009;109:1582-6
49. Esmarck B et al *J Physiol* 2001,535:301-11

#### **Testo inglese**

Primary outcome of the study is to evaluate the efficacy of a program of RNM, characterized by cardiopolmonary training and modulation of protein intake, for 4 months, in patients affected by SO, on the level of disability, estimated through the TSD-OC test (test SIO for the disability correlated to obesity) (1-2)

Type of study: RCT.

Duration of study: 24 months

Duration of study for patient : 12 months.

#### **DEFINITION of SO:**

Subjects will be defined as sarcopenic obese if:

- FM > 26.5%M e 38.4%F or fat mass index, FMI>7M e >10.6F kg/m<sup>2</sup> ;

- Fat free mass index, FFMI < 18.7M, 14.9F kg/m<sup>2</sup> .

#### **SAMPLE SELECTION**

- Inclusion criteria: age 40-75 years; BMI > 30; Informed consent

- Exclusion criteria: absence of minimal physical ability (ability to walk for 400m or to rise 10 steps, any help for deambulation); cognitive deterioration (SPMSQ > 7) (3); Presence of clinical conditions as considered in the ACSM's Resource Manual for Guidelines for Exercise Testing and Prescription.

#### **SETTINGS of ENROLLMENT**

The sample to be studied will be selected in the Medical Physiopathology Dep of the Sapienza University, in the Endocrinology Unit of the INRCA (prof F. Strollo) and in the Clinical Rehabilitation Institute Villa delle Querce (dr C Savina). The technical staff of these two last facilities will cooperate without any extra cost.

#### **CLINICAL and FUNCTIONAL EVALUATION**

##### **1. biochemical parameters**

- blood cells, sideremia, ferritin

- albumin, prealbumin, transferrin, cholinesterase

- total cholesterol, HDL, triglycerides, LDL

- glycemia, insuline, Hba1c, OGTT, HOMA Index (4) e ISI (5-6)

- AST, ALT, GGT

- azotemia, creatinin, uric acid, electrolytes

- TSH, FT3, FT4

- GH (at baseline and after stimulation with arginine plus GHRH in the cases with IGF-1 below -1DS from the mean for age and sex), IGF-1, DEAS, ACTH-cortisol

at 8.00 am, at 12.00 am and at 4.00 pm, urinary free cortisol, estradiol, testosterone, SHBG

- ghrelin, leptin, adiponectin, E2, SHBG

- VitD, PTH

- PCR, fibrinogen

- standard urine analysis, nitrogen balance, 24h-urine creatinin, urine 3-methyl-histidine, ketonuria

##### **2.Nutritional status evaluation:**

2a.Nutrient and Energy Balance: Food Intake Assessment (kcal and macronutrient), food frequency and 24H recall, Energy Expenditure Assessment: Basal Metabolic Rate (7-8), physical Activities Estimation by IPAQ questionnaire (9)

2b. Body Composition: DEXA (Bone Mineral Density, BMD; Total and Visceral Body Fat; Total, abdominal and Skeletal Lean Mass; hydration status (BIA) (10-12); Anthropometric indices (body weight and height; circumferences: wrist, waist, arm, thigh ; sagittal diameter by abdominal caliper; skinfolds: triceps, bicipital, subscapular, suprailiac, thigh) (13-14)

2.c Calculation of: fat and fat free indexes, FI e FFI in kg/m<sup>2</sup> ; circumference of arm muscles (15) ; circumference of thigh muscles 13 ; body composition by Siri equation (16) and Durnin and Womersley equation (17)

##### **3. Functional evaluation:**

- functional history: number of falls in the last year, osteoarticular disorders, disability (TSD-OC) (1-2)

- evaluation of autonomy: ADL e IADL (18-19)

- PA, FC, SpO<sub>2</sub>

- Aerobic resistance capacity: 6MWT (20-21) and Borg's Perceived Exertion Scale (22-23)

- Aerobic threshold by ventilation method (IVT) (24)

- YMCA test: cycle ergometer and Fimate metabolimeter (25)

- Predictive tests for damage risks (short Physical Performance Battery, SPPB) (26) repeated chair rises; 4 min walking test; standing balance test

- Upper limb strength: procedures as used for the Eurofit Manual (Flexed Arm Hang) (27)

- Handgrip dynamometric evaluation (28)

- Maximal aerobic capacity: cardiopulmonary evaluation (ventilatory-metabolic monitoring, incremental maximal cycle ergometer testing), VO<sub>2</sub>max and O<sub>2</sub> uptake determination, identification of HR threshold for aerobic exercise

- upper limb orientation test: Hirtz's test (29)

- flexibility: sit and reach test (30); forward spine bend test (31)

- agility evaluation: Timed up and go (32)

- articular evaluation: shoulder and hip extension, flexion, and abduction (31)

##### **4. Endothelial evaluation**

Endothelial dysfunction is a precocious marker of atherosclerosis (33-40). Endo-PAT2000 is a computerized system using for non-invasive evaluation of endothelial dysfunction, based on a 'Peripheral Arterial Tone' (PAT) during the measurement of the post-ischemic vascular response, after the occlusion of arm blood flow (41).

PAT technology evaluate amplitude and dynamic of peripheral arterial tone variations.

##### **5. Quality of life**

The quality of life will be evaluated by the SF-36 test which analyses 8 health items: physical activity (10 questions); limitations due to physical status (4 questions)

and emotional status (3 questions); pain (2 questions); perception of own health status (5 questions); vitality (4 questions); social activities (2 questions); cognitive health (5 questions) and changing in health status (1 question) (42-44)

#### TREATMENT

Subjects will be recruited for 12 months and randomized to 4 different treatment protocols

- standard hypocaloric diet
- high protein hypocaloric diet
- standard hypocaloric diet associated to controlled physical activity
- high protein hypocaloric diet associated to controlled physical activity.

##### 1. Nutritional intervention

###### 1a Standard hypocaloric diet:

- Energy = basal metabolism (MB)  $\pm$  10% based on predictive equations defined by LARN (RDA for Italian population)
- Protein Intake: 0.8-1 g/kg/die
- Carbohydrates: complex 60-65% of kcal NP
- Fat: for remaining share of energy (30% saturated fat)
- Sodium Intake < 3 g/die in subjects affected by hypertension

###### 1b High protein hypocaloric diet:

- Energy = basal metabolism (MB)  $\pm$  10% based on predictive equations defined by LARN (RDA for Italian population)
- Protein Intake: 1.2-1.4 g/kg/die with 25-35g of high biological quality proteins (45-49)
- Protein Timing (5 mn from the end of exercise) (48) and rate of AA need (AA - BCAA - leucine - 15g) (48-49)
- Carbohydrates: complex 60-65% of kcal NP
- Fat: for remaining share of energy (30% saturated fat)
- kcal NP / g N ratio = 100/1
- Sodium Intake < 3 g/die in subjects affected by hypertension

##### 2. Physical activity:

The 12 months of treatment will be divided into two different cycles of training: the first cycle has a duration of 4 months, while the second cycle has a duration of 8 months. Subjects will attend the gym 3 times a week, and every time of training will have a duration of 1 hour. Subjects will be divided in groups of 5 persons. First cycle: 4 months of general exercises at high volume of training, low intensity and high retrieve time. Every training time is structured by 30 min of aerobic exercises followed by recondition muscle exercises. The aerobic training will be performed by using cycle ergometers. Second cycle: after the first cycle, the training will be continue with exercises to increase muscle mass and anaerobic threshold work. The aerobic training will be performed by using cycle ergometers.

#### TIME of CONTROLS

During the first 4 months of treatment subjects will attend a first visit (V0 or baseline), followed by controls every 4 weeks (V2, V3, V4); every 2 weeks patients will be contacted by a telephone call.

Baseline, V0: informed consent, medical history, physical examination, blood sample, nutritional status and functional evaluation, EKG, BIA, Indirect calorimetry, DEXA, endoPAT, heart ultrasound, Quality of life, diet prescription, physical activity prescription (first cycle of training)

##### V2 and V3

- Medical history ( drugs, adverse events)
- Blood sample (nutritional status biochemical parameters)
- Nutritional status evaluation (body composition)
- BIA
- Compliance to treatment

##### V4

- All evaluation performed at baseline
- Adverse events
- Compliance to treatment

During V4 all patients will undergo:

- standard hypocaloric diet prescription
- physical activity prescription (second cycle of training)

##### V12 (end of study)

- All evaluation performed at V0 and V4
- Adverse events
- Compliance to treatment

From V4 to V12 patients will undergo:

- Telephone call every month to verify the compliance to treatment and adverse events
- A visit every 3 months (V7 e V10) with the same evaluations performed at V2 and V3.

#### STATISTICAL ANALYSIS

##### 1. Sample size

Primary objective of the study is to verify the null hypothesis (H0), or to verify that there are not different outcomes in treated subjects respect to not-treated subjects.

In every part of the study protocol are identified:

- as primary outcome, the variation of disability (measured through TSD-OC)
- a drop-out of 10%
- a reference value for TSD-OC in not-treated subjects equal to 70%
- a standard deviation of 6% in every group
- an efficacy response to treatment: reduction to 30% of disability
- a critical significance value  $\alpha$  (type I error probability) of 0.05 (false positive result - p value - equal to 5%)
- a study power (error beta) of 0.80 (false positive result of 20% - type II error probability).

Sample size is of 35 subjects for every arm of the study protocol (treated and not-treated subjects).

Subjects will be distributed, following a randomized procedure, in the different treatment groups.

##### 2. Collection and analysis of data

Data will be collected by the Medical Physiopathology Department of the "Sapienza" University of Rome.

A specific database will be dedicated to collect data in 'real time'. Every information able to identify patients will be preserved by every operative unit.

The statistical analysis will be performed by tests generally used to evaluate the differences between the means of the groups or to compare the observed frequencies to the expected frequencies.

Subject characteristics, respect to the study outcomes, will be evaluated by models of multiple regression. Statistical significance will be set at an  $\alpha$  level = 0.05.

Statistical analysis will be performed by SPSS software.

#### ETHICAL ASPECTS

The study will be performed in accordance to local Ethical Committee. The informed consent will be asked to every patient or to patient legal.

1. S Tempera et al Atti 5° Congr Naz SIO - Roma 15-17 aprile 2010
2. Savina C et al Atti XI Intern Conf on Obesity (ICO) - Stockolm-, 11-15th July 2010
3. Pfeiffer E JAGS 1975;23:433-41
4. Matthews DR et al Diabetologia 1989;28:412-419
5. Belfiore F et al Mol Genet Metab. 1998;63:134-41
6. Belfiore F et al Mol Genet Metab. 1998;65:121-8
7. Compber C et al J Am Diet Assoc. 2006; 106:881-903
8. Haugen HA et al Nutr Clin Pract 2007;22:377-88

9. Bauman A et al *J Behav Nutr Phys Act* 2009, 6:21
10. Kyle UG et al *Clin Nutr* 2004,23:1226-43
11. Kyle UG et al *Clin Nutr* 2004,23:1430-53
12. Coppini LZ et al *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8:329-32
13. Lohman T et al *EDRA* 1992
14. Donini LM et al *Med J Nutr Metab* 2009,2,187-195
15. Heymsfield SB et al *Am J Clin Nutr*,1982;35:1192-9
16. Siri WE: *Nat Acad Sciences - Nat Res Council*. Washington DC 1963
17. Durnin JVGA et al *Br J Nutr* 1974,32,77-97
18. Katz S: *Gerontologist* 1970;1:20-30
19. Lawton MP et al *Gerontologist* 1969;9:179-86
20. ATS Statement: *Guidelines for the Six-Minute Walk Test Am J Resp Crit Care Med* 2002,166:111-117
21. Enright PL et al *Chest* 2002,122:387-398
22. Borg G *Scand J Rehab Med* 1970,2,92-98
23. Borg G *Environ Health* 1990;16,S1:55-8
24. Bernardi M et al *Med Sci Sports Exerc* 42(6),1200-1208
25. YMCA Y's way to physical fitness. 3rd ed YMCA, Chicago IL
26. Manini TM et al *Obesity (Silver Spring)* 2009 Oct 15
27. EUROFIT European test of physical fitness.(Rome) EC Committee for the Development of Sport 1988
28. Sthenholm S et al *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11,:693-700
29. Hirtz P et al Berlin: Volk und Wissen Verlag, 1985
30. Bazzano C et al *Eat Weight Disord*. 2009 Mar;14:23-32
31. Podsiadlo D et al *J Am Geriatr Soc*. 1991 Feb;39:142-8
32. Botolin S et al *Endocrinology*. 2005 Aug;146:3622-31
33. Bonetti PO et al. *Nature Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2,64-65
34. Itzhaki S et al *SLEEP* 2005;28,594-600
35. Yinon D et al *Eur Resp J* Feb 2006
36. Mahmud FH et al *Congenit Heart Dis* 2006;1:98-103
37. Nohira A et al *J Appl Physiol* 2006;101:545-8
38. Haller MJ et al *Ped Diab* 2007;8:193-8
39. Aversa A et al *Andrologia* 2009;41:1-7
40. Kuvin JT et al *Am Heart J* 2003,146,168-174
41. Ware JE et al *Med Care*. 1992 Jun;30:473-83
42. Jenkinson C et al *BMJ*. 1993 May 29;306:1437-40
43. Apolone G et al Ed. *Guerini e Associati* 1997
44. Paddon-Jones et al *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:86-90
45. Wolfe RR et al *Clinical Nutrition* 2008;27:675-684
46. Gaffney-Stomberg E et al *JAGS* 2009;57:1073-9
47. Kim JS et al. *J Nutr Bioch* 2010;21:1-13
48. Symons TB et al *J Am Diet Assoc* 2009;109:1582-6
49. Esmarck B et al *J Physiol* 2001,535:301-11

### 13 - Ruolo di ciascuna unità operativa in funzione degli obiettivi previsti e relative modalità di integrazione e collaborazione

#### Testo italiano

Tutte le Unità di Ricerca (UR) cercheranno di studiare gli aspetti principali caratterizzanti l'obesità sarcopenica (OS) (aspetti nutrizionali, funzionali ed endocrinologici, rapporto con osteoporosi e disfunzione endoteliale, ruolo del tessuto adiposo intramuscolare) evidenziando le migliori procedure (intervento nutrizionale e rieducazione funzionale) in grado di affrontare tale patologia.

#### In particolare:

L'UR dell'Università "Sapienza" si occuperà

- del coordinamento dello studio
- della raccolta e dell'elaborazione dei dati
- della messa a punto del protocollo di intervento nutrizionale
- della strutturazione del protocollo di valutazione funzionale
- della selezione del campione, della valutazione clinica dei soggetti arruolati (stato di nutrizione, valutazione funzionale), del trattamento dei pazienti affetti da obesità sarcopenica (OS) (intervento nutrizionale e di rieducazione motoria)
- della valutazione della vasodilatazione endotelio-mediata
- dell'approfondimento sullo status endocrinologico (steroidi sessuali, GH, IGF-1)

L'UR dell'Università di Verona

- studierà le correlazioni fra tessuto adiposo intramuscolare (IMAT), la resistenza insulinica e infiammazione valutando gli effetti sull'IMAT delle variabili antropometriche, composizione corporea, insulinoresistenza, infiammazione sistemica

L'UR dell'Università "Federico II"

- parteciperà alla selezione del campione, alla valutazione clinica dei soggetti arruolati (stato di nutrizione, valutazione funzionale), al trattamento dei pazienti affetti da obesità sarcopenica (OS) (intervento nutrizionale e di rieducazione motoria)

L'UR dell'Università "Foro Italico" avrà il compito di

- mettere a punto le procedure di rieducazione motoria che verranno realizzate nei diversi setting di arruolamento
- valutare clinicamente i soggetti arruolati (stato di nutrizione, valutazione funzionale), di trattare i pazienti affetti da obesità sarcopenica (OS) (intervento nutrizionale e di rieducazione motoria)
- studiare la correlazione tra OS e osteoporosi in particolare in relazione ai possibili meccanismi patogenetici alla base delle due diverse patologie
- valutare potenziali modificazioni dei livelli di citochine proinfiammatorie nei soggetti dei diversi gruppi di studio prima e dopo esercizio fisico
- valutare possibili modificazioni del differenziamento delle cellule mesenchimali e/o dell'omeostasi degli osteoblasti e delle cellule muscolari esposte a sieri dei soggetti delle diverse popolazioni analizzate prima e dopo esercizio fisico in presenza/assenza di dieta iperproteica

#### Testo inglese

All Research Units (RU) will try to understand the principal features of sarcopenic obesity (SO) (nutritional, functional and endocrinological status, correlation with osteoporosis and endothelial dysfunction, role of intermuscular adipose tissue) aimed at defining the best procedures (nutritional and physical reeducation interventions) able to face it.

#### In particular:

The "Sapienza" University RU will:

- coordinate the research activity
- collect and analyse the data of the whole sample

- define the nutritional intervention protocol
- define the functional evaluation protocol
- participate to the selection of the sample, to the clinical evaluation of enrolled subjects (nutritional and functional evaluation) to the treatment of patients affected by sarcopenic obesity (SO) (nutritional and physical reeducation)
- analyse endothelial dysfunction correlated to SO
- analyse thoroughly endocrinological status of patients affected by SO ( sex steroid hormones, GH, IGF-1)

The Verona University RU will:

- try to define the relations between intermuscular adipose tissue (IMAT), insulin resistance and inflammation through the analyse of joint and separate effects of anthropometric, body composition variables, insulin resistance, systemic and tissue inflammation on IMAT

The "Federico II" University RU will

- participate to the selection of the sample, to the clinical evaluation of enrolled subjects (nutritional and functional evaluation) to the treatment of patients affected by sarcopenic obesity (SO) (nutritional and physical reeducation)

The "Foro Italico" University RU will

- define the physical reeducation protocol that will be followed in all settings
- participate to the clinical evaluation of enrolled subjects (nutritional and functional evaluation) to the treatment of patients affected by sarcopenic obesity (SO) (nutritional and physical reeducation)
- analyse the correlation between SO and osteoporosis and in particular identify molecular and cellular disorders, and 'target genes' responsible for cellular differentiation

- evaluate potential modification of proinflammatory cytokines in individuals before and after physical exercise in the presence/absence of an hyperproteic diet
- evaluate the potential modification induced by sera of individuals of the different populations on the differentiation of mesenchymal cells and on the homeostasis of osteoblasts and muscle cells.

## **14 - Risultati attesi dalla ricerca, il loro interesse per l'avanzamento della conoscenza e le eventuali potenzialità applicative**

### **Testo italiano**

L'obesità sarcopenica (OS) è un'alterazione della composizione corporea dell'individuo in cui coesistono sia l'eccesso di massa grassa che la carenza di massa magra.

L'OS è un'entità nosografica relativamente recente e le definizioni proposte da vari autori nascono dalla fusione delle definizioni di obesità e di sarcopenia. In ogni caso, la diagnosi di OS viene posta sulla base della quota di massa grassa e di massa magra che, a seconda degli autori, possono essere determinate tramite metodiche di studio della composizione corporea strumentali, come la DEXA o la BIA, o calcolate mediante equazioni predittive. L'individuazione di elementi in grado di meglio definire il concetto di OS può essere di grande interesse sia per la ricerca che per la clinica.

L'obesità e la sarcopenia, da sole o associate, possono determinare disabilità, ovvero una qualsiasi limitazione o perdita della capacità di compiere in autonomia un'attività nel modo o nell'ampiezza considerati normali per un essere umano. Sono numerosi, infatti, gli studi che dimostrano una correlazione sia tra obesità e disabilità che tra sarcopenia e disabilità. In particolare, è l'aumento della massa grassa piuttosto che la riduzione della massa magra ad essere fortemente associato alla disabilità strumentale (ovvero alle IADL Instrumental Activities of Daily Living) e alla disabilità nelle attività del vivere quotidiano (ovvero alle ADL Activities of Daily Living). La valutazione dell'efficacia sulla disabilità di un protocollo di trattamento che combini l'intervento nutrizionale alla rieducazione motoria può rappresentare un importante risultato dello studio.

Se l'obesità è un fattore di rischio per molteplici patologie metaboliche è sempre stata considerata un fattore protettivo per l'osteoporosi. Tuttavia, negli ultimi anni evidenze sperimentali sembrano suggerire che l'obesità non svolga sempre un ruolo protettivo per questa patologia metabolica ossea. In particolare, studi recenti evidenziano come in soggetti obesi la massa muscolare svolga un ruolo primario sul mantenimento della massa ossea e sulla prevenzione del rischio fratturativo. Non esistono, tuttavia, dati riguardanti possibili alterazioni della densità minerale ossea in soggetti con sarcopenia a confronto con soggetti con normale massa muscolare. Scopo dello studio sarà anche quello di valutare questo aspetto.

L'obesità è frequentemente associata ad anomalie della funzione endocrina: alterazione dei livelli di steroidi sessuali, ipotiroidismo sub clinico e manifesto, ridotta secrezione di GH, bassi livelli di testosterone, basso IGF-1, alterato metabolismo glucidico con aumento dei livelli di insulina. Una migliore comprensione di queste alterazioni e la verifica del ruolo dell'intake proteico e della rieducazione motoria su queste anomalie può essere di particolare interesse dal punto di vista dello studio della fisiopatologia della OS e per una migliore definizione di un protocollo di intervento

È ristretto, anche, il numero di studi caratterizzati da un intervento nutrizionale e/o fisico su pazienti affetti da OS, mentre, più numerosi sono gli studi condotti su popolazioni di soggetti anziani non sarcopenici, normopeso, in sovrappeso o affetti da obesità, sottoposti a vari periodi di esercizio fisico controllato, associati o meno a terapia ormonale sostitutiva (GH, Testosterone) e/o a dieta iperproteica, che evidenziano un miglioramento significativo della forza muscolare, della composizione corporea e del metabolismo glucidico, lipidico e proteico. Ad oggi, non sono noti dati relativi all'efficacia che il trattamento combinato di dieta ipocalorica standard o iperproteica ed esercizio fisico controllato, di pazienti affetti da obesità sarcopenica, possa avere su disabilità, composizione corporea, forza muscolare, densità minerale ossea, metabolismo, assetto ormonale e stato infiammatorio. Inoltre, le correlazioni fra tessuto adipo-intramuscolare (IMAT), la resistenza insulinica e infiammazione sono poco conosciute.

Pertanto, il nostro progetto di ricerca si prefigge di valutare l'efficacia di un programma di riabilitazione nutrizionale e funzionale (RNF), della durata di 12 mesi, caratterizzato da allenamento alla forza e diversa modulazione dell'apporto di proteine e singoli nutrienti, in pazienti affetti da obesità sarcopenica, sul livello di disabilità valutato attraverso il TSD-OC. Si prefigge, inoltre, di valutare l'efficacia del suddetto programma di RNF su composizione corporea, forza muscolare, metabolismo osseo, funzione endoteliale, indici biochimici dello stato di nutrizione, stato infiammatorio e metabolismo glico-insulinemico.

Infine, saranno valutati gli effetti sull'IMAT delle variabili antropometriche, composizione corporea, insulinoresistenza e infiammazione sistemica. Tale aspetto può essere di grande interesse rappresentando un elemento in grado di meglio definire le caratteristiche della malattia e gli aspetti che definiscono la sua fisiopatologia, indirizzando in maniere più efficace il trattamento.

### **Testo inglese**

Sarcopenic obesity (SO) is a disorder of body composition characterized by the presence of high fat mass (FM) and reduced fat free mass (FFM).

SO is a new nosographic entity and its definition is derived by the fusion of obesity and sarcopenia definitions respectively. The diagnosis of SO is based on the measurement of FM and FFM calculated by DEXA, BIA or predictive equations.

The identification of features that can better define SO may be of great interest both for research and clinical activities

Obesity and sarcopenia, considered alone or in association, may determine disability or any functional limitation or lack of ability to perform activities independently in a manner or in amplitude considered as normal for a human being. In fact, there is a large number of studies that demonstrate either a correlation between obesity and disability or between sarcopenia and disability. In particular, the increase of the FM rather than the reduction of FFM is strongly associated to the instrumental diagnosis of disability (Instrumental Activities of Daily Living, IADL) and to the disability in the activities of the daily living (Activities of Daily Living, ADL). The evaluation of the efficacy of an intervention, combining nutritional and motor reeducation, on disability may represent an important outcome of the study.

If obesity is a risk factor for multiple metabolic diseases, it has been considered a protective factor for osteoporosis. However, during the last few years evidences seem to suggest that obesity does not carry out always a protective role for bone metabolism. In particular, recent studies suggest that in obese subjects the muscular mass carries out a primary role on the maintenance of the bone mass, and on the prevention of the risk fracture. Nevertheless, there are few data regarding

alterations of bone mineral density (BMD) in subjects with sarcopenia compared with normal subjects. One of the aims of the study is to evaluate this aspect.

Obesity is frequently associated with endocrine alterations: low levels of total and free testosterone, impaired sex steroid balance, overt and sub clinical hypothyroidism, reduced GH secretion, low IGF-1 levels, abnormal glucose metabolism with high levels of insulin. A better comprehension of these abnormalities and of the role of protein intake and motor reeducation on these endocrine modifications may be very interesting for a better definition of physiopathology of SO and for a better definition of intervention protocols.

Actually, there are not evidences about the efficacy of standard hypocaloric diet or hyperproteic/hypocaloric diet associated to controlled physical activity, in patients affected by SO, on disability, body composition, muscle strenght, BMD, metabolism, hormonal and inflammatory state. Moreover, correlations between adipose-intramuscular tissue (IMAT) and insulin resistance and inflammation are unknown.

Therefore, the objective of our study is to evaluate the efficacy of a nutritional and functional rehabilitation program (RNM) of 12 months, characterized by controlled training and modulation of protein intake, in patients affected by SO, on disability through the TSD-OC test. Moreover, secondary outcome of our study, is to evaluate the efficacy of the RNM on body composition, muscle strength, bone metabolism, endothelial function, biochemical indices of nutritional status, inflammatory status and glucose metabolism.

Finally, we will evaluate the effects of anthropometric parameters, body composition, hyperinsulinemia and inflammation on IMAT. This aspect may be of great interest representing an element that can be useful for a better definition of the characteristics of SO and of its physiopathology, to address in a more efficacious way its treatment.

## 15 - Elementi e criteri proposti per la verifica dei risultati raggiunti

### Testo italiano

Vengono proposti come criteri di verifica dei risultati raggiunti

1. la possibilità di arruolare il campione nella dimensione prevista
2. un drop-out al 10% come previsto
3. la verifica di una riduzione della disabilità dal 70 al 30% dopo 12 mesi di trattamento (programma di rieducazione nutrizionale e motoria, caratterizzato da allenamento alla forza e diversa modulazione) (obiettivo principale dello studio)
4. il raggiungimento degli obiettivi secondari in termini di
  - composizione corporea (ridistribuzione di massa grassa e massa magra, totale e regionale)
  - forza muscolare
  - qualità della vita
  - tessuto scheletrico (BMD e parametri del metabolismo fosfo-calcico)
  - funzione endoteliale
  - stato infiammatorio
  - assetto endocrino (funzione tiroidea, gonadica, ipofisaria, surrenalica)
  - indici biochimici di nutrizione
  - metabolismo glicidico
  - funzionalità cardiovascolare e respiratoria (misura dello stato di forma aerobica - consumo di ossigeno massimo)
  - tessuto adiposo intramuscolare (effetti delle variabili antropometriche, composizione corporea, insulinoresistenza, infiammazione sistemica)

### Testo inglese

Obtained results may be evaluated considering

1. the possibility to enrol the sample defined in the protocol
2. a drop out equal to 10% as considered in the protocol
3. a reduction from 70 to 30% of disability after 12 months of treatment through a program characterized by cardiopolmonary training and modulation of protein intake (primary outcome of the study)
4. secondary outcomes of the study
  - body composition (redistribution of total and regional FM and FFM)
  - muscle strength
  - quality of life
  - skeletal tissue (BMD, biochemical parameters of bone metabolism)
  - endothelial function
  - inflammatory status
  - nutritional status
  - endocrine status (thyroid, gonadal, pituitary and adrenal functions)
  - glucose metabolism
  - cardiovascular and pulmonary function (highest oxygen consumption - aerobic capacity)
  - intermuscular adipose tissue ( joint and separate effects of anthropometric, body composition variables, insulin resistance, systemic and tissue inflammation)

## 16 - Mesi persona complessivi dedicati al Progetto di Ricerca

		<b>Numero</b>
<b>16.1 Personale dipendente dall'Ateneo/Ente cui afferisce l'Unità di ricerca</b>	a) docenti / ricercatori / tecnologi	18
	b) altro personale tecnico	0
<b>16.2 Personale dipendente da altri Atenei/Enti</b>	a) docenti / ricercatori / tecnologi	0
	b) altro personale tecnico	0
<b>16.3 Personale non dipendente già acquisito con altri fondi</b>	a) assegnisti	3
	b) titolari di borse di dottorato	13
	c) titolari di borse di post-dottorato	0
	d) borsisti delle scuole di specializzazione	0
	e) collaboratori coordinati e continuativi	0
	f) co.co.pro	0
	g) borsisti	0
	h) altro	0
<b>16.4 Personale non dipendente da destinare a questo specifico Progetto</b>	a) assegnisti	12
	b) titolari di borse di dottorato	22
	c) titolari di borse di post-dottorato	0



	<i>d) borsisti delle scuole di specializzazione</i>	<i>0</i>
	<i>e) collaboratori coordinati e continuativi</i>	<i>12</i>
	<i>f) co.co.pro</i>	<i>0</i>
	<i>g) borsisti</i>	<i>18</i>
	<i>h) altro</i>	<i>0</i>
	<b>TOTALE</b>	<b>98</b>

**17 - Costo complessivo del Progetto articolato per voci**

<b>Responsabile dell'Unità di Ricerca</b>	<b>Finanziamento MIUR</b>	<b>Costo a carico Ateneo / Ente</b>	<b>Costo Complessivo dell'Unità di Ricerca</b>
<i>DONINI Lorenzo Maria</i>	<i>110.341</i>	<i>47.289</i>	<i>157.630</i>
<i>DI FRANCESCO Vincenzo</i>	<i>60.764</i>	<i>26.041</i>	<i>86.805</i>
<i>FERRARA Liberato Aldo</i>	<i>81.638</i>	<i>34.988</i>	<i>116.626</i>
<i>GUIDETTI Laura</i>	<i>94.179</i>	<i>40.363</i>	<i>134.542</i>
<b>TOTALE</b>	<b>346.922</b>	<b>148.681</b>	<b>495.603</b>

*I dati contenuti nella domanda di finanziamento sono trattati esclusivamente per lo svolgimento delle funzioni istituzionali del MIUR. Incaricato del trattamento è il CINECA- Dipartimento Servizi per il MIUR. La consultazione è altresì riservata al MIUR - D.G. per il Coordinamento e lo Sviluppo della Ricerca -- Ufficio V -- Settore PRIN, alla Commissione di Garanzia e ai referee scientifici. Il MIUR potrà anche procedere alla diffusione dei principali dati economici e scientifici relativi ai progetti finanziati.*

Firma \_\_\_\_\_

Data 30/05/2010 ore 13:17