



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI
NAPOLI FEDERICO II

Scuola di Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia

Dottorato XXVII ciclo "Scienze dell'Alimentazione e della Nutrizione"

PREVALENZA DELLA SARCOPENIA IN UNA POPOLAZIONE NAPOLETANA DI ANZIANI OBESI E TRATTAMENTO NUTRIZIONALE

Anno Accademico 2013/2014

Relatore
Chiar.mo prof. Antonio Colantuoni

Coordinatore
Chiar.mo prof. Franco Contaldo

Candidato
Dott.ssa Espedita Muscariello

... a mamma e a papà ...

Grazie di cuore!

Sommario

Abstract	5
Introduzione	8
Capitolo 1 - Invecchiamento	13
1.1 Fisiologia dell'invecchiamento	16
1.2 Stato nutrizionale nell'anziano	18
1.3 Obesità.....	21
1.3.1 Invecchiamento e obesità	24
1.3.2 Meccanismi dell'obesità nell'anziano	29
1.4 Sarcopenia	32
1.4.1 Obesità sarcopenica.....	44
1.4.2 Diagnosi e classificazione della sarcopenia	49
Capitolo 2 - Obiettivi dello studio e metodi.....	59
2.1 Metodi	60
2.1.1 Misure antropometriche	60
2.1.2 Analisi bioimpedenziometrica.....	71
2.1.3 Valutazione della massa muscolare.....	79

2.1.4 Test di funzione.....	81
2.1.5 Trattamento dietetico.....	88
2.1.6 Attività fisica.....	93
2.1.7 Analisi statistiche.....	96
Capitolo 3 - Sviluppo del lavoro.....	101
3.1 Indici di Massa Muscolare per la determinazione della Sarcopenia.....	101
3.2 Prevalenza di Sarcopenia in una popolazione di Anziani Obesi.....	103
3.3 Trattamento dietetico.....	105
Capitolo 4 - Risultati.....	111
4.1 Indici di Massa Muscolare per la determinazione della Sarcopenia.....	111
4.2 Prevalenza di Sarcopenia in una popolazione di Anziani Obesi.....	115
4.2.1 Valutazione funzionale in una popolazione di Anziani Obesi.....	117
4.3 Trattamento dietetico.....	124
Capitolo 5 - Discussione.....	138
Capitolo 6 - Conclusioni.....	145
Bibliografia.....	148

Abstract

Background: A reduction in muscle mass (MM), known as sarcopenia, and an increase in fat mass is one of the most striking and consistent changes associated with obesity in aging. Sarcopenia should be evaluated in older patients who present declines in physical activity and strength. A careful weight management may be useful to reduce fat mass and to preserve muscle mass in sarcopenic obese old patients.

Objective: The main purpose of our study was to diagnose sarcopenia in obese older peoples and to assess the effect of a diet moderately rich in proteins on lean mass loss in sarcopenic obese older patients.

Material and Methods: 1814 patients (1301 females, 20-75 years old) were enrolled in the study to determine new cut-off of muscle mass index (MMI) to evaluate sarcopenia. 1272 subjects (1030 females - age > 65 years; BMI > 30 Kg/m²) were recruited to verify the effect of a diet moderately rich in proteins (1,2 g/Kg/die) on lean mass loss in sarcopenic obese older patients. Nutritional status was assessed and MM was estimated. MMI was calculated as: MM/height² in all populations.

Results: MMI was significantly different in males and females, according to obese and normalweight conditions, as well as age. New MMI cut-off were calculated (as $\text{MMI} - 2\text{SD}$) in all groups. In particular, in obese adult men MMI cut-off was $8,54 \text{ Kg/m}^2$, while it was $7,89 \text{ Kg/m}^2$ in normalweight adult men. MMI cut-off was $7,28 \text{ Kg/m}^2$ in obese adult women and $6,79 \text{ Kg/m}^2$ in normalweight adult women. According to obese-derived MMI cut-off scores, 104 obese older women (out of 1030) and 9 obese older men (out of 242) were classified as sarcopenic. After dieting ($1,2 \text{ g/Kg/die}$ of proteins), significant reductions in BMI were detected in all sarcopenic populations (Females: $30,26 \pm 0,02$ vs $31,05 \pm 0,03 \text{ Kg/m}^2$; Males: $29,2 \pm 0,4$ vs $30,20 \pm 0,03 \text{ Kg/m}^2$, $p < 0,01$ vs baseline). MMI showed a significant increase in sarcopenic obese older women ($7,13 \pm 0,01$ vs $6,96 \pm 0,01 \text{ Kg/m}^2$, $p < 0,01$ vs baseline), but not in sarcopenic obese older men ($8,8 \pm 0,3$ vs $8,27 \pm 0,04 \text{ Kg/m}^2$). Moreover, AMA did not present significant variations in all sarcopenic groups (Females: $43,11 \pm 0,04$ vs $43,59 \pm 0,05 \text{ cm}^2$; Males: $53,2 \pm 4,0$ vs $51,9 \pm 3,3 \text{ cm}^2$).

Conclusions: MMI was significantly different in males and females, comparing obese and normalweight groups. In particular, MMI in our obese patients was higher than in normalweight peoples. New cut-off, derived from obese adult population, may be useful to estimate sarcopenia in obese older peoples. Diet moderately rich in proteins appeared to preserve muscle mass in sarcopenic subjects. Therefore,

adequate protein intake could contribute to prevent lean mass loss
associated with weight loss in obese older patients.

Introduzione

Il XX secolo è stato caratterizzato da innumerevoli ed epocali trasformazioni che hanno riguardato ogni particolare aspetto della vita umana. A livello demografico ha assunto notevole rilevanza l’incremento della popolazione mondiale, tanto che il secolo trascorso sarà ricordato come “il secolo della grande crescita demografica” (1).

Allo stesso tempo, però, parte della popolazione mondiale ha iniziato a sperimentare i primi segnali di trasformazione della sua struttura per età e, in particolare, a manifestare i primi effetti dell’invecchiamento. I demografi prevedono che tale fenomeno esploderà nel secolo XXI così che esso verrà ricordato come quello “dell’invecchiamento e del grande sconvolgimento della struttura per età della popolazione”. Attualmente il fenomeno dell’invecchiamento, con le sue rilevanti implicazioni di carattere economico, è già diffuso a livello territoriale e interessa in modo particolare i Paesi sviluppati, come quelli dell’Unione Europea, gli Stati Uniti e il Giappone. Per quanto concerne la situazione italiana,

secondo le previsioni ISTAT, per quanto previsto nello “scenario centrale”, la popolazione residente nazionale sarà soggetta nel breve e medio termine ad un ritmo d’incremento, via via decrescente, che dovrebbe condurre a un massimo di 63,9 milioni nel 2042 (Figura 1).

Anni 2011-2065, in milioni

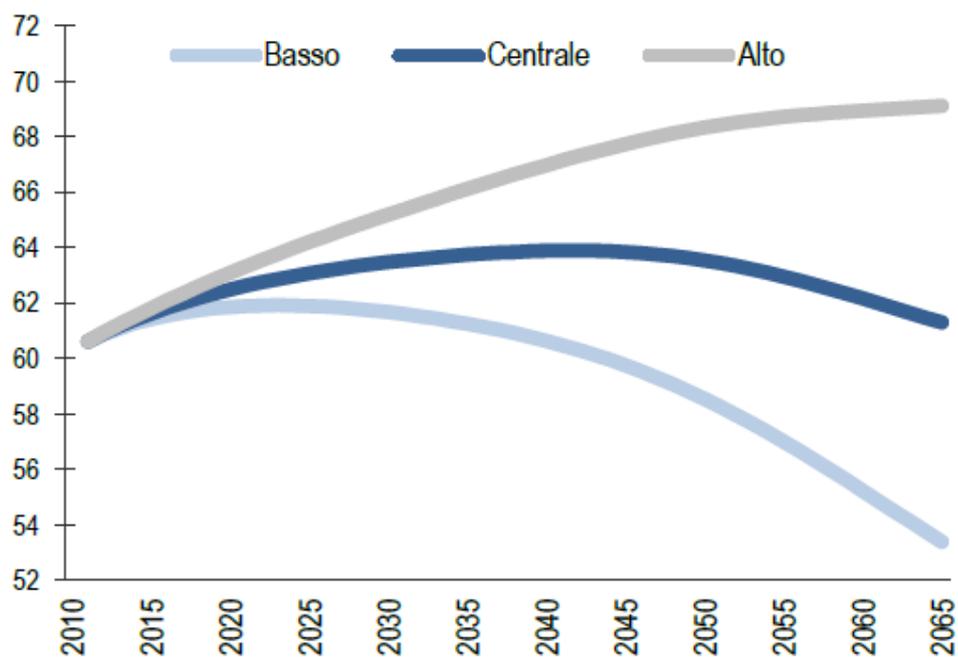


Figura 1: Popolazione residente in Italia secondo vari scenari demografici

Nel lungo termine avrebbe luogo, invece, una progressiva riduzione della popolazione, che la porterebbe a scendere a 61,3 milioni nel 2065. Entro tale anno, tuttavia, tenendo conto della variabilità associata agli eventi demografici, la popolazione potrebbe oscillare da un minimo di 53,4 milioni a un massimo di 69,1 milioni (2).

Nella prospettiva di una longevità tendenzialmente crescente e di una riproduttività sotto la soglia di sostituzione delle generazioni, il cambiamento demografico dei prossimi anni vedrà ancora una volta protagonista il processo di invecchiamento della popolazione. La figura 2 mostra gli effetti del cambiamento demografico venturo. Quella che nel lessico demografico, già oggi, si fatica a definire “piramide” della popolazione, in futuro continuerebbe ad allontanarsi sempre più da tale forma: pur affrontando un tema che riguarda il lungo periodo, e pur riconoscendo che i diversi presupposti ipotizzati possano condurre a condizioni più o meno favorevoli, la struttura per età della popolazione non potrà che ulteriormente sbilanciarsi a favore delle età più anziane.

Dati al 1° gennaio, in migliaia

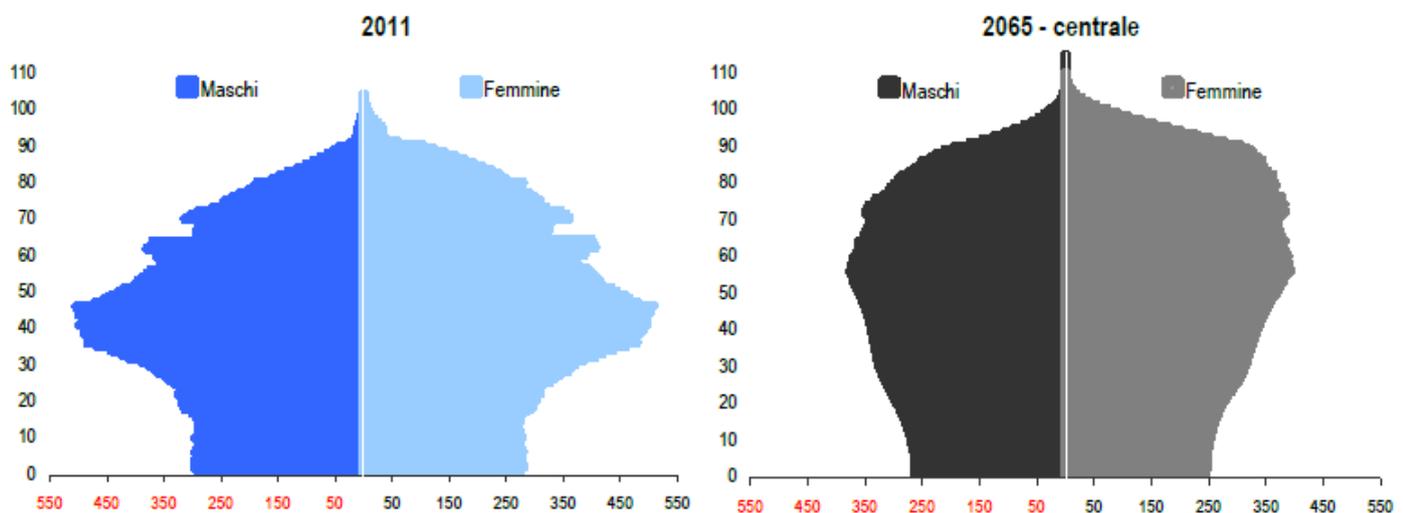


Figura 2: Piramide della popolazione residente al 2011 e al 2065 – Italia

Nello scenario centrale l'età media della popolazione tenderebbe a crescere al ritmo annuale di circa due decimi di punto, passando dagli attuali 43,5 anni a 47,8 anni nel 2035. Dopo tale anno la crescita dell'invecchiamento subirebbe un rallentamento e si raggiungerebbe un massimo di 49,8 anni di età media nel 2059. Infine, a indicare un potenziale processo di stabilizzazione dell'invecchiamento, va segnalato che l'età media della popolazione potrebbe ridiscendere a 49,7 anni entro il 2065 (2).

Per una corretta analisi del fenomeno è necessario definire il concetto di invecchiamento. Esso può essere distinto in tre tipologie: biologico, demografico e sociale (3). Quello biologico fa riferimento al deterioramento delle capacità funzionali che caratterizza gli esseri umani con il progredire dell'età; esso viene identificato a livello individuale e può essere ravvisato attraverso la realizzazione di misure antropometriche, di test fisiologici e psicometrici. Per invecchiamento demografico si intende l'aumento dell'incidenza della popolazione anziana su quella totale. Questa tipologia viene identificata a livello collettivo e individuata ed analizzata tramite l'uso di tecniche basate sulle tavole di mortalità e sugli indici di struttura della popolazione. L'invecchiamento sociale, infine, viene definito come l'anticipo del termine delle attività socialmente rilevanti, come l'allevamento dei figli e l'attività lavorativa. Questa tipologia può essere identificata a livello sia individuale sia collettivo e analizzata attraverso l'uso delle tavole di nuzialità, di mortalità e delle indagini sulle forze lavoro. A seguito del

rapido invecchiamento della popolazione occidentale, con le sue profonde ripercussioni sulle strutture sociali, all'invecchiamento viene attribuita oggi l'importanza che spetta, come una delle quattro fasi fondamentali della vita sia individuale che sociale, e forse la più significativa.

Capitolo 1

Invecchiamento

L'invecchiamento può essere definito come la regressione delle funzioni fisiologiche che si accompagnano all'avanzare dell'età. Vi è un sostanziale accordo nel ritenere che tale processo debba considerarsi il risultato di modificazioni globali morfo-funzionali che iniziano dal concepimento e continuano per tutta la vita del soggetto. Molte ipotesi sono state formulate per spiegare i meccanismi alla base dell'invecchiamento, ma ognuna di queste teorie può spiegare singolarmente solo alcuni dei fenomeni che caratterizzano l'invecchiamento cosiddetto "fisiologico", ma non può dare ragione del processo nella sua globalità. Evidenze sperimentali e cliniche supportano l'ipotesi che molti meccanismi possono interagire simultaneamente operando a diversi livelli di organizzazione funzionale, per cui l'invecchiamento va considerato un processo multifattoriale. Un importante passo avanti è stato compiuto nel 1956 dal premio nobel

Denham Harman, che formulò la “teoria dei radicali liberi”. Secondo questa teoria tali specie altamente reattive si accumulerebbero col passare degli anni nell’organismo e svolgerebbero una potente azione ossidante, dannosa per quasi tutti i costituenti cellulari: “in condizioni fisiologiche vi è uno stato di equilibrio tra la produzione endogena di radicali liberi e la loro neutralizzazione da parte di meccanismi antiossidanti. Quando invece prevale la produzione di radicali, si viene a determinare un danno, che a lungo andare procura una progressiva usura di corpo e mente (Figura 3). Il danno da radicali liberi colpisce soprattutto il DNA, ovvero il patrimonio genetico, e i mitocondri, ovvero le strutture indispensabili per la produzione di energia”.

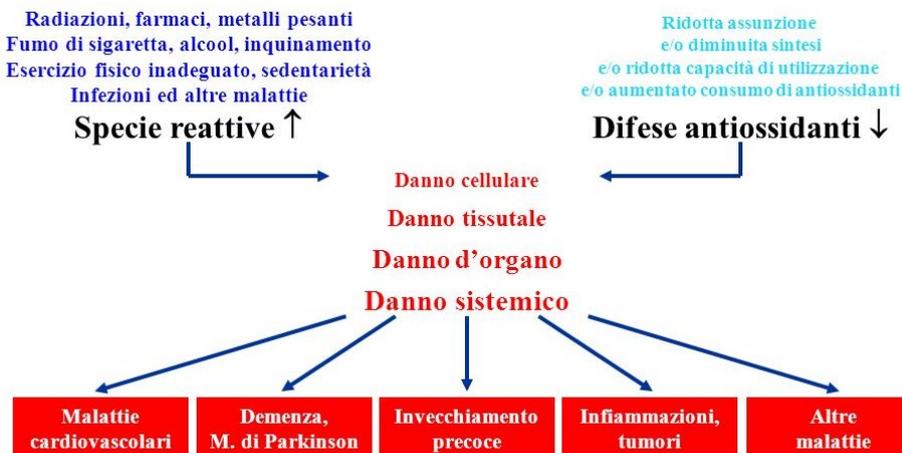


Figura 3: Danno da radicali liberi

Esiste tutt'oggi una difficoltà a stabilire l'inizio del processo di invecchiamento. Una classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità distingue gli anziani in quattro fasce di età:

- ✓ **Età media o presenile (45-60 anni).**
- ✓ **Anzianità anagrafica (65-74 anni):** comprende soggetti che hanno superato l'artificiosa barriera previdenziale dei 65 anni, ma che di fatto spesso in nulla si distingue da un soggetto di 50-60 anni.
- ✓ **Senescenza conclamata o vecchiaia (75-90 anni):** spesso tali individui sono affetti da multiple patologie, con deterioramento cognitivo e riduzione dei livelli di autonomia.
- ✓ **Grandi vecchi o "oldest old" (>90 anni)**

Un universo che invecchia pone delle profonde riflessioni circa le decisioni concernenti la distribuzione e l'allocazione delle risorse sanitarie che saranno grandemente influenzate dallo stato funzionale di suddetta popolazione. E' dunque importante individuare le modifiche fisiologiche che accompagnano l'invecchiamento, conoscere sia il livello funzionale degli individui che invecchiano sia le malattie che più frequentemente li colpiscono, al fine di poter individuare i bisogni ed intervenire con programmi che siano rivolti a rallentare il processo di invecchiamento e a migliorare la qualità della vita e il livello di benessere sociale, economico e sanitario.

1.1 Fisiologia dell'invecchiamento

L'invecchiamento è un processo che induce molteplici modificazioni morfostrutturali e funzionali a carico di diversi organi ed apparati, in conseguenza delle quali l'individuo perde sempre più la capacità di adattarsi all'ambiente e viceversa acquisisce una crescente probabilità di andare incontro ad eventi patologici. Alcune fra queste modificazioni "fisiologiche" sono responsabili delle alterazioni dello stato nutrizionale che si verificano frequentemente a questa età:

✓ **Modificazioni sensoriali:** sono caratteristiche dell'invecchiamento alcune modificazioni sensoriali quali la riduzione dell'olfatto e del gusto (ipotrofia e riduzione in numero delle papille gustative che comportano una diminuita appetibilità dei cibi). In molti soggetti anziani si verifica un decremento della capacità di percepire il gusto dolce, salato e amaro. In generale, l'età è associata ad un aumento della soglia del gusto, con la percezione del dolce che risulta maggiormente conservata rispetto alle altre.

✓ **Modificazioni dell'apparato gastrointestinale:** Tipicamente con l'invecchiamento si va incontro ad una riduzione dell'efficienza della masticazione in conseguenza di parodontopatie, frequenti carie, adentulia (solo parzialmente risolta dall'uso delle protesi spesso mal tollerate), ridotta efficienza dei muscoli della masticazione, ecc. Si può constatare

poi una minor efficienza delle ghiandole salivari, caratterizzata da diminuzione del volume, atrofia degli acini, ridotta concentrazione delle amilasi nella saliva. A livello dello stomaco si verifica una atrofia della mucosa, con declino dell'attività secretoria di acido cloridrico, pepsina e fattore intrinseco, dovuto sia ad una ridotta capacità secernente di ogni singola cellula, sia ad una diminuzione del numero delle cellule. La motilità gastrica è anch'essa modestamente ridotta e le onde peristaltiche appaiono di minor intensità e meno frequenti. La ridotta secrezione dei succhi gastrici e pancreatici (soprattutto pepsina e tripsina) riduce la capacità di digerire le proteine. La riduzione dell'attività delle β -cellule del pancreas determina inoltre un'alterata tolleranza ai carboidrati. A carico dell'intestino, infine, si assiste ad un progressivo assottigliamento della parete, i villi appaiono irregolari e rarefatti; è presente una riduzione delle cellule mucipare con riduzione degli enzimi presenti sulla superficie della mucosa intestinale che comporta una ridotta idrolisi di trisaccaridi e disaccaridi, con conseguente ridotta efficienza dell'assorbimento. Anche l'attività motoria risulta ridotta. Queste modificazioni anatomo-funzionali dell'apparato digerente associate all'invecchiamento condizionano notevolmente le scelte alimentari dell'anziano, orientandole verso il consumo di alimenti di facile digestione, ma spesso carenti di principi nutritivi.

- ✓ **Modificazioni neuroumorali:** si verificano, infine, significative modificazioni dei fattori neuroumorali collegati con la regolazione del

comportamento alimentare. In particolare si riducono fattori stimolanti l'assunzione del cibo quali la grelina, la noradrenalina, gli oppioidi ed il peptide NPY, mentre aumentano fattori attivi in senso anoressizzante come il CRH o fattori stimolanti la sazietà come la leptina, la serotonina, la colecistokinina e altri ormoni gastroenterici. Il fisiologico declino delle basi neuro-chimiche dei sistemi cerebrali che regolano l'appetito influisce sulla scelta del cibo e l'accettabilità dello stesso. Inoltre, la concomitante presenza di patologie cronico-degenerative e di una sindrome depressiva porterebbe al manifestarsi di condizioni quali l'anoressia.

1.2 Stato nutrizionale nell'anziano

Il peso corporeo aumenta, approssimativamente, fino all'età di 60-65 anni e successivamente diminuisce in oltre il 60% della popolazione. Si verifica un picco di massa muscolare tra la terza e la quarta decade di vita, seguita da un declino di circa 1,2 Kg per decade nell'uomo e 0,1 Kg per decade nella donna. La massa e la forza muscolari si riducono di circa il 15% ed il 30%, rispettivamente, tra la seconda e la settima decade (4). Fattori che possono risultare responsabili, o sono almeno associati a questi cambiamenti, includono una riduzione dell'attività fisica, un'alimentazione inadeguata, una maggiore attività di citochine proinfiammatorie (IL-1, TNF- α) e la diminuzione dei livelli di ormoni anabolizzanti, quali testosterone, deidroepiandrosterone (DHEA),

ormone della crescita (GH) ed il fattore di crescita insulino-simile (IGF-1) (5). Il contributo della massa grassa, alla perdita di peso che si verifica negli anziani, è relativamente piccola e si verifica principalmente nelle donne di età superiore ai 70 anni (6-7). Al contrario, la massa grassa tende ad aumentare con l'età in entrambi i sessi (4) ed il tessuto adiposo tende a ridistribuirsi a livello viscerale (8).

La valutazione della composizione corporea è essenziale per conoscere lo stato di salute in termini nutrizionali e per indagare l'efficacia delle strategie nutrizionali. La composizione corporea può essere studiata attraverso vari modelli, fra cui il più semplice è quello bicompartimentale. Esso immagina il corpo formato da Massa Magra (FFM: Fat Free Mass) e Massa Grassa (FM: Fat Mass). La normalità è riferita alla percentuale di massa grassa con indici variabili per sesso ed età. In questa ottica il contenuto dei fluidi corporei o Acqua Totale (TBW= Total Body Water) è ipotizzato fisso: il 73% dei fluidi corporei (TBW) è contenuto nella massa magra (Figura 4).

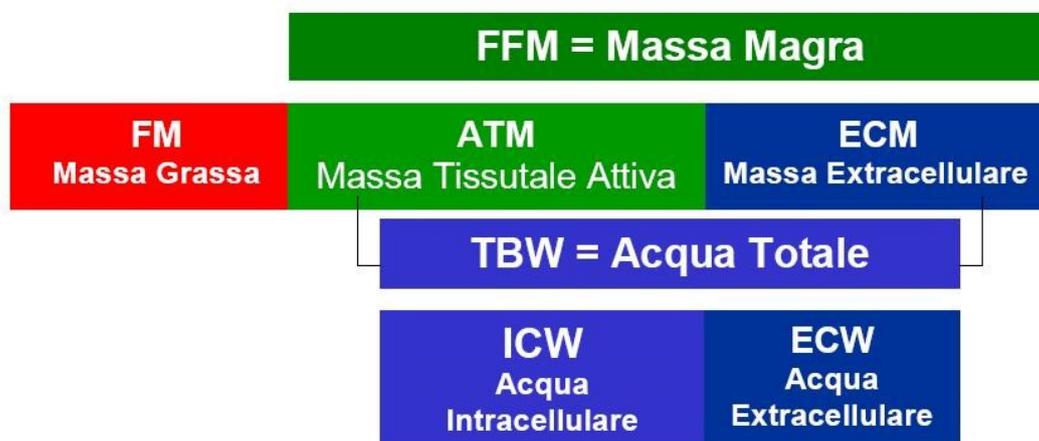


Figura 4: Composizione corporea: modello bicompartimentale

La composizione corporea dell'anziano risente di una serie di cambiamenti fisiologici, tra cui l'aumento del tessuto adiposo (con localizzazione prevalentemente addominale) e la diminuzione sia del volume plasmatico e dell'acqua corporea, sia delle masse muscolari (Tabella 1).

Tabella. 1 Variazioni della composizione corporea nell'anziano

Tessuto adiposo	+ 35%
Muscoli scheletrici	- 40%
Volume plasmatico	- 8%
Acqua corporea totale	- 17%
Acqua extracellulare	- 40%

La massa magra si riduce nel maschio già a partire dall'età di 35 anni. Tale perdita nella femmina è più tardiva, inizia intorno ai 50 anni ed ha una progressione più lenta. La massa grassa aumenta dai 25 ai 75 anni, ma soprattutto è caratteristica una redistribuzione del grasso corporeo, con prevalenza di depositi viscerali in entrambi i sessi.

La distribuzione viscerale del grasso corporeo è graduale nell'uomo, mentre nella donna è più repentina dopo la menopausa, parallelamente al cambiamento nella concentrazione degli ormoni sessuali. Tali modificazioni della composizione corporea sono legate da un lato al diminuito effetto degli ormoni mobilizzanti il tessuto adiposo (Testosterone, GH), dall'altro all'aumento degli ormoni che promuovono l'accumulo di adipe (Cortisolo, Insulina).

1.3 Obesità

L'obesità è definita come un abnorme accumulo di grasso corporeo nella misura in cui esso può portare ad un effetto negativo sulla salute, con una conseguente riduzione dell'aspettativa di vita e un aumento dei problemi di salute. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), essa è determinata da un Indice di Massa Corporea (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. L'obesità rappresenta un importante fattore di rischio per la salute di un individuo, per questo è considerata "uno dei maggiori problemi di salute pubblica dei nostri tempi", addirittura "una nuova epidemia mondiale" (*Globesity*, OMS 1997). Rispetto agli anni precedenti, studi recenti hanno evidenziato negli adulti e negli anziani una crescente tendenza ad un'introduzione eccessiva di nutrienti, legata da un lato ad un progressivo allontanamento dai modelli alimentari tradizionali (dieta mediterranea) e dall'altro alla sempre più frequente tendenza ad identificare nel cibo una sorta di compensazione dei disturbi psicoaffettivi. L'obesità è comunque una condizione multifattoriale, più comunemente causata da una combinazione di eccessivo apporto calorico associato ad una insufficiente attività fisica, che conduce ad un bilancio energetico positivo. Solo raramente essa è, invece, secondaria ad una predisposizione genetica, a cause endocrine (ipotiroidismo, ipercortisolismo, ipogonadismo, ipopituitarismo), all'assunzione di farmaci o a disturbi psicologici causati dal tipo di ambiente familiare e/o sociale in cui l'individuo vive. Infatti, l'approccio psicologico al

trattamento della malattia risulta oggi riconosciuto come fondamentale per la piena guarigione del paziente obeso.

In base al rapporto vita/fianchi, si può classificare l’obesità in:

✓ “*androide*” (“truncolare”, “viscerale” o “a mela”), tipicamente maschile, si associa ad una maggiore distribuzione di tessuto adiposo nella regione addominale, toracica, dorsale e cerviconucale. L’obesità androide si associa inoltre ad un’elevata deposizione di adipe in sede intraviscerale e per tale ragione è la più pericolosa per quanto riguarda il rischio cardiovascolare.

✓ “*ginoide*” (“sottocutanea” o “a pera”), tipicamente femminile, si caratterizza per una distribuzione delle masse adipose nella metà inferiore dell’addome, nelle regioni glutee ed in quelle femorali. Nell’obesità ginoide il grasso è presente soprattutto nel compartimento sottocutaneo, con conseguente elevato rapporto tra grasso superficiale e profondo.

La diversa distribuzione del tessuto adiposo fra i due generi è determinata dal rapporto tra ormoni sessuali maschili e femminili. Ciò diventa evidente nel periodo post-menopausale, nel quale, a causa del calo dei livelli ematici di estrogeni, si assiste ad una redistribuzione del grasso corporeo.

L’obesità rappresenta un problema di salute pubblica, incidendo in modo rilevante sulla morbosità, sulla mortalità e sulla qualità di vita dell’individuo (Figura 5).

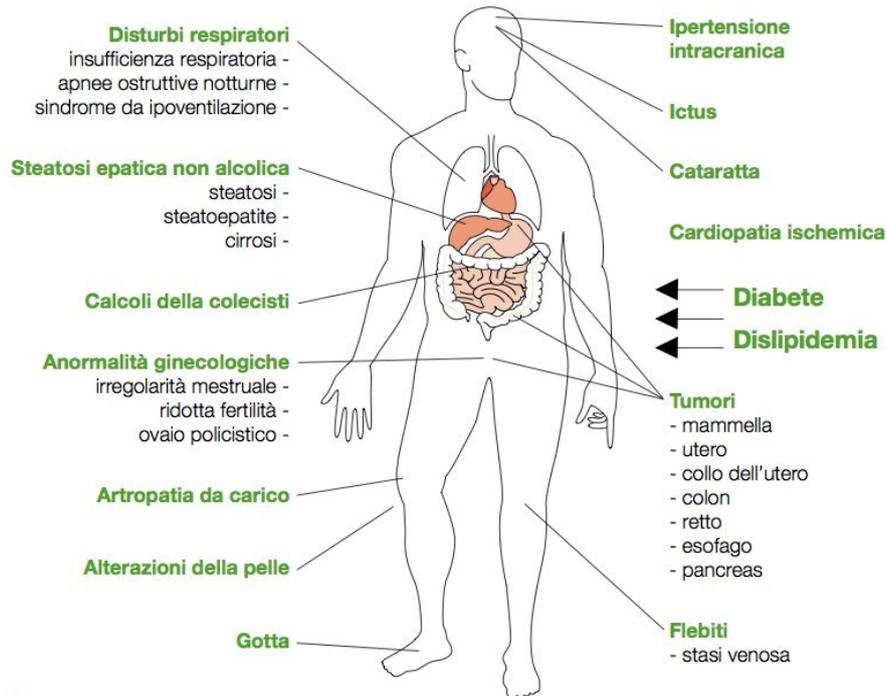


Figura 5: Complicanze mediche dell’obesità

Essa è associata, infatti, ad un maggior rischio d’insorgenza di patologie cardiovascolari (coronaropatie ed ipertensione arteriosa in particolare), ridotta efficienza respiratoria (dovuta al peso del tessuto adiposo sulla gabbia toracica e all’innalzamento del diaframma), sindrome da apnee notturne, osteoartrosi (in particolare a carico di ginocchia e anche), ernia iatale, diabete mellito di tipo II ed altre numerose condizioni morbose. Per di più esiste una correlazione tra obesità e deterioramento cognitivo, specie fra gli anziani, dovuto al danno cerebrale provocato da sostanze

quali le adipocitochine prodotte dal tessuto adiposo o dall'insulino-resistenza associata all'aumento della massa grassa. L'obesità può infine condizionare l'autonomia e, di conseguenza, la qualità di vita e il tono dell'umore.

Nell'evoluzione dell'uomo il peso corporeo ha sempre avuto un certo rilievo nella valutazione dell'individuo nella società del tempo. Nei tempi antichi infatti l'essere magro o comunque il perdere peso veniva associato ad una situazione di scarsa salute ed efficienza fisica, viceversa il soggetto sovrappeso veniva considerato se non in gran forma, quanto meno in buona salute. Ai giorni nostri questo concetto appare ancora radicato. Gli interessati stessi sono per la maggior parte ignari dei rischi legati alla loro situazione a causa di una informazione sociale assolutamente carente e all'assoluta mancanza di insegnamento dell'educazione alimentare a partire dall'infanzia, in particolare nel nostro paese. Negli ultimi anni si sta cercando di ovviare a questa carenza e sono sempre più numerosi i messaggi dei mass media sull'argomento.

1.3.1 Invecchiamento e obesità

I dati del National Health and Nutrition Examination Survey indicano che circa il 32% degli adulti negli Stati Uniti sono obesi (9). La prevalenza dell'obesità aumenta fino all'età di 60-69 anni e poi diminuisce (10). Allo stesso tempo, la prevalenza dell'obesità è in aumento nella popolazione anziana sia nei Paesi sviluppati (11) che nei

Paesi in via di sviluppo (12). Nella popolazione italiana, in particolare, si è assistito ad un incremento del 10% della prevalenza di soggetti in sovrappeso, mentre la prevalenza di obesità sembra essere sostanzialmente stabile (13).

Recenti evidenze indicano che negli anziani l’obesità è paradossalmente associata ad un minor rischio di mortalità. In contrasto con gli individui più giovani, numerosi studi non supportano che il sovrappeso sia un fattore di rischio di mortalità tra gli anziani (14-21). La maggior parte di questi studi mostra che il sovrappeso è associato al più basso rischio di mortalità nella fascia anziana e segnala che vi è un’associazione inversa tra IMC e mortalità per qualsiasi causa. Queste osservazioni hanno definito il “paradosso dell’obesità” o “epidemiologia inversa” nella popolazione anziana (22-23). I criteri generali di definizione di sovrappeso ed obesità proposti dall’OMS risultano, pertanto, restrittivi quando applicati alla popolazione anziana (18, 24). Poiché il calcolo dell’IMC non differenzia tra massa grassa e massa magra e nel soggetto anziano si manifestano significativi cambiamenti della composizione corporea, quali diminuzione del tessuto magro e aumento dei depositi di grasso (soprattutto viscerale e intramuscolare) (25), questa realtà rende l’uso dell’IMC meno valido nel definire l’obesità negli anziani. Inoltre, vi è un declino in altezza relativo all’età a causa dell’assottigliamento dei dischi intervertebrali e della perdita di altezza dei corpi vertebrali. La perdita di altezza cumulata dall’età di 30 agli 80 anni è in media di circa 5 cm per gli uomini e 8 cm per le donne ed è età-dipendente (26). Tale

diminuzione può indurre il calcolo di un falso IMC con un incremento da 1,5 a 2,5 Kg/m² di valore negli anziani, nonostante cambiamenti minimi di peso corporeo. Inoltre, a partire dal terzo decennio, la massa magra si riduce progressivamente con una velocità di 0,3 Kg per anno (27); contestualmente, si assiste ad un aumento del grasso corporeo, che continua fino all'età di 70 anni (28). Le persone anziane possono, quindi, apparentemente mostrare uno stato di nutrizione stabile, con un IMC nel range di normalità, nonostante l'eccesso di grasso e la ridotta massa muscolare. Nel 2001, Heiat (18) ha pubblicato una revisione della letteratura riguardante studi che esaminano il rapporto IMC-mortalità negli individui di 65 anni o più; dei 13 studi esaminati, la maggior parte ha mostrato un'associazione non significativa o addirittura negativa tra IMC elevato e mortalità. Nei pochi studi in cui è stata trovata una relazione positiva, il rischio di mortalità è risultato solo aumentato per valori di IMC ≥ 27 Kg/m². Questi autori hanno suggerito che la relazione tra IMC e mortalità negli anziani sia rappresentata da una curva a J, con un grande fondo piatto ed una curva destra che non è significativamente elevata fino a valori di IMC pari a 31-32 Kg/m². La revisione della letteratura effettuata da Heiat (18) ha fornito una convincente prova che le soglie di IMC dell'OMS (che sono in larga misura basate sul rischio di morbilità), in particolare la fascia di IMC che definisce il sovrappeso, possono essere eccessivamente restrittive per la popolazione anziana. A seguire, nel 2007, Janssen ha eseguito una revisione sistematica ed una metanalisi degli studi che hanno esaminato l'impatto dell'IMC sul rischio

di mortalità nei pazienti anziani (29). I risultati della metanalisi indicano che nell'anziano un IMC nella fascia del sovrappeso non è associato con un rischio significativamente aumentato di mortalità, mentre un IMC nell'intervallo dell'obesità di I grado è associato solo con un modesto aumento del rischio di mortalità. È stato identificato come IMC ottimale (IMC associato con il più basso rischio di morte) il range tra 24 e 30 Kg/m², con il più basso rischio compreso tra 27 e 30 Kg/m². Le donne più anziane, tuttavia, possono avere un valore di IMC di 2-5 Kg/m² superiore rispetto agli uomini. Al fine di esaminare la relazione tra IMC e mortalità, Zamboni e collaboratori hanno rivisto i risultati di 20 studi effettuati nel periodo 1997-2004 con almeno 4,5 anni di follow-up. Gli autori hanno concluso che la composizione corporea (valutazione di massa magra e massa grassa e loro distribuzione) è più importante del solo IMC nel determinare il rischio di mortalità associato con l'obesità negli adulti più anziani (19). Uno studio prospettico di Wannamethee, effettuato su 4107 uomini di età compresa tra 60 e 79 anni e seguiti per almeno 6 anni, ha dimostrato che la massa magra corporea, misurata mediante la circonferenza muscolare a metà braccio, era significativamente ed inversamente associata con la mortalità. Gli autori hanno inoltre dimostrato che la misura combinata di circonferenza vita (CV) e circonferenza muscolare a metà braccio permetteva un'efficace misura della composizione corporea per valutare il rischio di mortalità negli uomini più anziani (30). Janssen ha dimostrato che, dopo aggiustamento per CV, un aumentato IMC era protettivo contro la

mortalità in persone di età superiore o uguale a 65 anni (31). Questo suggerisce che l'IMC riflette in una certa misura la massa magra per gli individui con CV equivalente, mentre la CV riflette la massa grassa per gli individui con pari IMC. Pertanto, gli autori raccomandano di utilizzare entrambe le misure in ambito clinico (32).

In linea con ciò, un ampio studio di coorte in soggetti con età > 75 anni ha evidenziato che la mortalità associata all'eccesso di tessuto adiposo viscerale è più chiaramente descritta da un aumentato rapporto vita-fianchi (waist to hip ratio, WHR), il quale se da un lato descrive l'accumulo adiposo addominale, dall'altro tiene conto in parte della relativa paucità di massa muscolare nella zona dei glutei (33).

In ogni caso, valori di IMC superiori a 32 Kg/m² si associano ad un aumento della mortalità nell'anziano come nel giovane adulto.

1.3.2 Meccanismi dell'obesità nell'anziano

Le continue modificazioni della composizione corporea ed i continui cambiamenti nello stile di vita dei soggetti anziani mettono in atto diversi meccanismi coinvolti nella patogenesi dell'obesità (Tabella 2).

Tabella 2: Meccanismi dell'obesità nell'anziano

1.	<u>Ridotta spesa energetica</u>
	<ul style="list-style-type: none">• Ridotta attività fisica• Diminuzione del metabolismo basale• Peggiorato stato di salute
2.	<u>Minore riduzione dell'intake calorico rispetto alla riduzione della spesa energetica</u>
3.	<u>Disfunzioni nella regolazione ormonale</u>
	<ul style="list-style-type: none">• Resistenza alla leptina
4.	<u>Altri</u>
	<ul style="list-style-type: none">• Aumentato accumulo di grassi• Ridotta ossidazione di grassi

Spesa Energetica

La spesa energetica individuale si riduce di circa 165 kcal/decade negli uomini e di circa 103 kcal/decade nelle donne; questi cambiamenti sono dovute principalmente ad una riduzione volontaria dell'attività fisica ed in secondo luogo ad una riduzione del metabolismo basale dei soggetti (34). Uno studio su una popolazione Svedese di 33466 uomini, di età compresa tra 45 e 79 anni, ha mostrato come l'attività fisica si fosse ridotta di circa il 4% a partire dai 50 anni, rispetto ai 15 anni. L'attività fisica risultava, inoltre, più bassa del 2,6% negli uomini obesi rispetto ai

normopeso. I soggetti con problemi di salute mostravano una riduzione dell'attività fisica dell'11,3% rispetto ai soggetti sani (35-36). Un progressivo declino del metabolismo basale è stato osservato all'aumentare degli anni, questo è spiegato sia da una perdita di massa magra sia da una riduzione dell'attività fisica. Inoltre, il metabolismo basale risultava più alto del 6% nei soggetti con un alto livello di attività fisica rispetto ai soggetti che non praticavano attività fisica, indipendentemente dalla massa magra (37).

Intake Energetico

L'intake di cibo è regolato da un complesso sistema che coinvolge ormoni oressigeni (che stimolano l'appetito) e ormoni anoressigeni (che inibiscono l'appetito), in grado di agire sui centri della sazietà ipotalamici, regolando le funzioni gastrointestinali e le riserve energetiche (Figura 6).

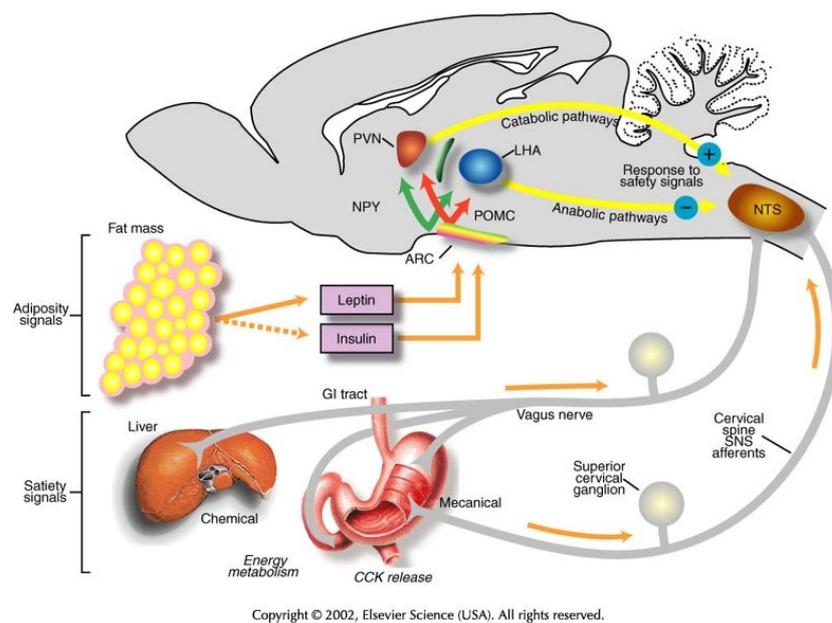


Figura 6: Regolazione ormonale dell'omeostasi energetica

La grelina, prodotta e secreta dalla mucosa gastrointestinale, è responsabile dei principali segnali oreessigeni che stimolano il Neuropeptide Y (NPY) e il peptide correlato alla proteina Agouti (AgRP) a livello ipotalamico. NPY e AgRP da un alto aumentano l'appetito, la motilità gastrica e il deposito di trigliceridi negli adipociti, dall'altro riducono la spesa energetica, causando un netto aumento del peso corporeo (38). E' stato osservato che i livelli nel fluido cerebrospinale di NPY aumentano con l'età nelle donne, ma non negli uomini (39). Gli effetti di NPY e AgRP sono inibiti dagli stimoli anoressigeni della leptina, prodotta dal tessuto adiposo, soprattutto dopo il pasto. I livelli di leptina risultano più alti nelle donne, rispetto agli uomini, e questo non sembra cambiare con l'avanzare degli anni (40). Altri peptidi gastrointestinali, come la colecistokinina (CCK), il peptide 1 glucagone-simile (GLP-1), il polipeptide pancreatico (PP) ed il peptide YY (PYY), agiscono in sinergia con la leptina per ridurre lo svuotamento gastrico in modo da aumentare la distensione gastrica, che è stata definita come un segnale di sazietà per inibire l'introduzione di cibo (38). Grelina e Leptina sono, quindi, complementari ma antagonisti, nelle loro azioni sui centri ipotalamici e sulle funzioni gastrointestinali. Sembra che la grelina sia regolata alla stessa maniera sia nei soggetti anziani che nei giovani adulti (41). Alti livelli circolanti di leptina libera nelle persone obese fanno ipotizzare la presenza di una leptino-resistenza, dal momento che non si osserva una riduzione dell'intake calorico (40). In ogni caso, non esistono dati che fanno ipotizzare che i circuiti neuronali descritti o la

secrezione di peptidi gastrointestinali cambino con l'età; l'intake energetico si riduce nei soggetti anziani, ma probabilmente in misura minore rispetto alla spesa energetica (37).

Utilizzazione di Nutrienti

Ulteriori cambiamenti che si verificano nel soggetto anziano e che aumentano le probabilità di accumulare grasso sono: ridotta ossidazione dei grassi (di 0,5 g all'anno tra i 30 ed i 70 anni) associata ad una riduzione della massa magra (42), ridotta capacità di utilizzare i grassi come fonte energetica durante l'esercizio (43), ridotta attività della lipoprotein-lipasi a livello del tessuto adiposo e resistenza alla leptina (44).

1.4 Sarcopenia

Con il termine sarcopenia si vuole indicare la perdita progressiva e generalizzata di massa muscolare e forza che sopraggiunge con l'avanzare degli anni. Fu Irwin Rosenberg, nel 1988, a coniare proprio il termine sarcopenia, dal greco antico (sarxos = carne; penia= perdita), per indicare la perdita della massa muscolare che si verificava nei soggetti anziani. Resta una questione complessa capire se questo processo sia realmente correlato all'età o se sia dovuto alla presenza di qualche patologia. Roubenoff (45) cercò di differenziare la sarcopenia da altri processi che conducevano alla perdita di massa muscolare, in particolare

processi di deperimento e cachessia. Definì il deperimento come la perdita di peso non voluta, che includeva sia il compartimento grasso che la massa magra, ed era tipicamente dovuto ad un inadeguato intake calorico. La cachessia, d’altro canto, fu definita come la perdita di massa magra con la presenza non significativa o meno della perdita di peso, come risultato dell’ipermetabolismo e dell’ipercatabolismo mediato da citochine. Al contrario, la sarcopenia fu considerata come un processo intrinseco correlato all’età, che poteva verificarsi anche in assenza di malnutrizione o malattia. Entro certi limiti, la riduzione della massa muscolare è considerata “fisiologica” (riduzione della sintesi muscolare proteica, perdita e disorganizzazione dei miofilamenti), però si riscontra sempre più di frequente una percentuale di individui in cui la perdita diventa clinicamente eccessiva. È proprio in questi casi che la sarcopenia diventa un processo patologico con decorso silente, progressivo e asintomatico, per lo più mascherato dalla stabilità del peso corporeo, che spesso non corrisponde alle variazioni percentuali tra massa magra e massa grassa.

La prevalenza della sarcopenia aumenta con l’età. In particolare, si verifica un brusco incremento della prevalenza nel sesso maschile passando dalla fascia d’età di 70-74 anni a quella di 75-80 anni, mentre nel sesso femminile tale aumento è più graduale (46) (Tabella 3).

Tabella 3: Prevalenza della sarcopenia (46)

Age group (years)	Men		Women	
	Hispanics (n = 221)	Non-Hispanic whites (n = 205)	Hispanics (n = 209)	Non-Hispanic whites (n = 173)
<70	16.9	13.5	24.1	23.1
70–74	18.3	19.8	35.1	33.3
75–80	36.4	26.7	35.3	35.9
>80	57.6	52.6	60.0	43.2

Questa condizione è considerata la principale causa di invalidità e debolezza nell'anziano (47), con compromissione della qualità della vita: equilibrio instabile, incapacità di salire o scendere le scale o portare a casa la spesa. Il segno più evidente è rappresentato dall'atrofia delle fibrocellule muscolari di tipo IIb, le quali vengono reclutate durante il lavoro anaerobico di alta intensità ma di breve durata per il basso contenuto di mitocondri e di mioglobina e una ridotta densità di capillari. Le fibre di tipo I invece possiedono una notevole capacità ossidativa, in quanto dotate di un elevato numero di mitocondri e di un'alta densità capillare e sono pertanto capaci di sostenere lo sforzo per un periodo più lungo. Per questo motivo non tutti i muscoli presentano lo stesso grado di perdita tissutale, avendo una composizione percentuale in contenuto di fibre lente e veloci che varia a seconda della tipologia specifica del muscolo stesso e di conseguenza della sua ubicazione nel corpo umano. Ovviamente, questo stato funzionale è più evidente negli anziani con uno stile di vita sedentario, poiché l'attività fisica pregressa costituisce un elemento di protezione, anche se relativa, rallentando sia l'insorgenza che l'avanzamento della sarcopenia. Studi compiuti su atleti, che hanno

mantenuto la loro attività fisica fino a tarda età, hanno dimostrato che la progressiva perdita di massa muscolare non è arrestabile, ma è in qualche modo rallentabile, grazie all'attività fisica, che resta comunque il più efficiente intervento di prevenzione e cura sia nei maschi che nelle femmine anziane.

Nelle prime decadi di vita possiamo osservare un progressivo aumento della massa e della forza muscolari, fino a raggiungere un picco nei giovani adulti. Dai 45 anni in su, invece, esse cominciano a ridursi, in maniera variabile nei diversi individui, fino ai 90 anni in cui si presenta una perdita media del 50% della massa muscolare rispetto ai giovani (Figura 7) (48-49).

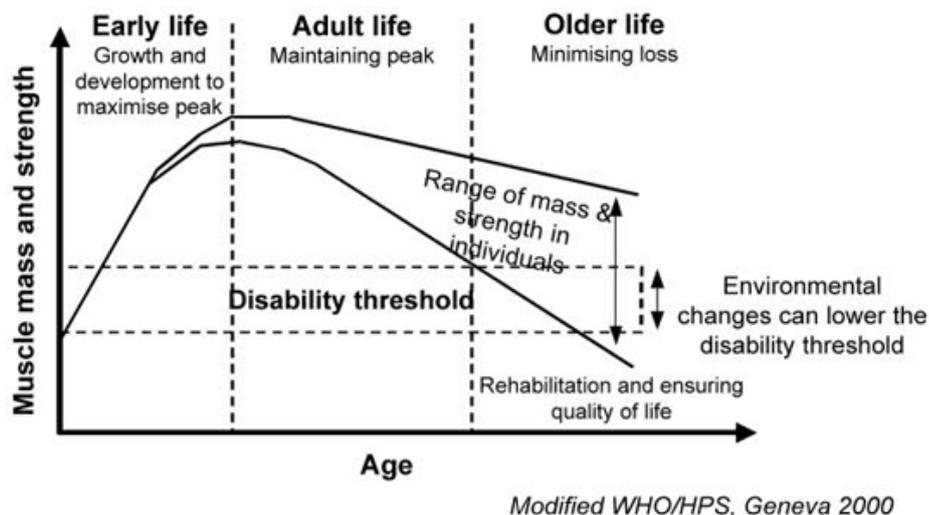


Figura 7: Variazioni della massa muscolare e della forza negli anni

I risultati di un lavoro, compiuto longitudinalmente in un periodo di circa 12 anni, indicano come la massa muscolare decresce

approssimativamente del 6% per decade dopo la mezza età (50), come mostrato anche dalla progressiva riduzione dell'escrezione urinaria di creatinina. La misurazione delle masse muscolari mediante ecografia ha dimostrato che l'area trasversale del quadricipite femorale è inferiore di circa il 30% in soggetti anziani rispetto a quelli giovani (51). Parallelamente all'atrofia muscolare, è stato documentato un aumento del tessuto connettivo e di quello adiposo all'interno del muscolo e una riduzione della densità della rete capillare (Figura 8).

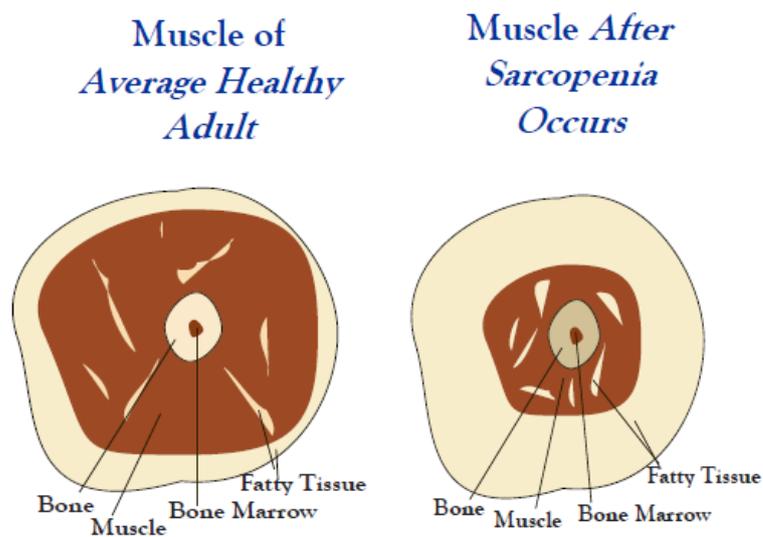


Figura 8: Differente composizione muscolare tra l'individuo anziano e l'adulto sano.

La perdita di massa e la minore efficacia degli enzimi muscolari si traducono in un calo del picco di forza isocinetica, della massima velocità di estensione e del massimo sforzo isometrico che, ancora conservato a 45 anni, decresce del 25% a 65 anni, del 35% a 70 anni. Nelle decadi successive la perdita di forza risulta ancora più marcata ed accelerata. Questo porta a far sì che il 40% della popolazione tra i 55 e i 64 anni, il 45% tra i 65 e i 74 anni e il 65% tra i 75 e gli 84 anni non è più in grado di sollevare un peso di 4.5 kg.

La sarcopenia deve essere considerata un evento multifattoriale (Figura 9), alla cui genesi concorrono numerose variazioni età-correlate, che si verificano non esclusivamente a livello muscolare. Tra questi:

- declino dell’apparato endocrino (diminuzione degli ormoni “anabolici” GH, IGF-1, insulina, estrogeni ed androgeni);
- stato infiammatorio cronico (aumento delle citochine IL-1 e IL-6);
- aumentato stress ossidativo (diminuzione dell’attività degli enzimi ossidativi e riduzione del numero e delle dimensioni dei mitocondri);
- alterazioni degenerative a carico del Sistema Nervoso Centrale e dei motoneuroni spinali;
- diminuzione del numero di unità motorie, principalmente FAST (rimaneggiamento innervazione, atrofia e morte delle fibre di tipo II);
- riduzione dell’attività fisica, in rapporto anche alla maggiore incidenza di malattie (l’immobilizzazione e l’allettamento si

accompagnano infatti ad atrofia muscolare, in particolare delle fibre di tipo II);

- anoressia età-correlata e conseguente denutrizione cronica, che comporta deficit nutrizionali calorico-proteici, deficit di microelementi (Ca, Mg, Zn) o di vitamina D, e contemporaneo aumento della massa grassa e dunque di leptina;
- assunzione cronica di alcuni farmaci che, con meccanismi diversi, contribuiscono alla riduzione della forza muscolare nell'anziano: un esempio è quello dei corticosteroidi per il loro effetto di tipo catabolico sul muscolo; un altro è quello dei diuretici che attraverso la perdita di elettroliti inducono debolezza muscolare.

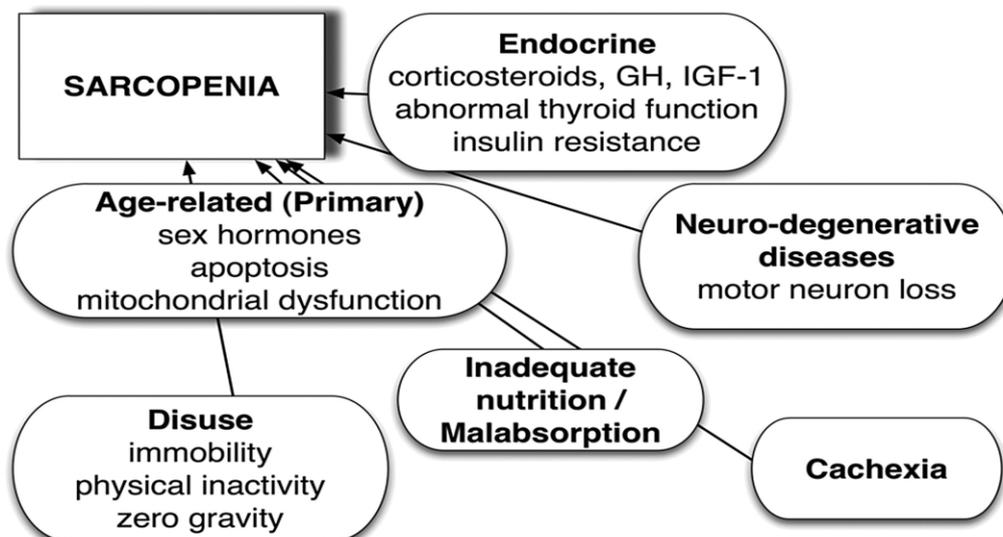


Figura 9: Meccanismi coinvolti nello sviluppo e nella progressione della sarcopenia

Negli ultimi anni, sono state proposte molte ipotesi patogenetiche per spiegare lo sviluppo della sarcopenia, che possono essere schematizzate in tre gruppi principali:

1) **Delezione mitocondriale:** un errore di replicazione del DNA mitocondriale potrebbe condurre ad una delezione significativa con conseguente aumento della velocità di replicazione, inducendo così la formazione e l'accumulo di mitocondri mal funzionanti o del tutto inattivi. Questo provoca deficit energetico e atrofia della fibra, che necrotizzando viene sostituita da tessuto connettivo e adiposo. Il danno e la morte cellulare sono dovuti ad un caratteristico aumento di ROS (Reactive Oxygen Species), tipico dell'età avanzata, a causa di un'alterata funzione della catena respiratoria ed insufficienti difese antiossidanti. I radicali liberi determinano, inoltre, profondi cambiamenti anche nella capacità, che hanno le cellule satelliti di riparare i danni subiti dalle fibre.

2) **Alterazione della sintesi proteica:** una dieta inadeguata, conseguente al ridotto appetito fisiologico dell'anziano, porta ad uno sbilanciamento tra la capacità delle fibre del tessuto muscolare di portare a termine una corretta sintesi delle proteine e la degradazione delle stesse.

3) **Perdita della capacità riparativa delle cellule satelliti:** la proliferazione e la fusione delle cellule satelliti (cellule staminali adulte parzialmente differenziate) è regolata da specifici fattori di crescita proteici (principalmente IGF-1), ma è anche influenzata da ormoni quali

GH, testosterone, estrogeni. La secrezione di GH da parte dell'ipofisi anteriore agisce sul fegato per stimolare la sintesi ed il rilascio di IGF-1, che opera tramite recettori di superficie, posti sulla membrana delle cellule satelliti, facendole proliferare come miociti, conducendo alla formazione di vere e proprie fibre muscolari. La loro capacità di rimodellare, però, non resta uguale nel tempo, ma dipende dallo stato funzionale del muscolo, dal quale derivano e dall'età che esso possiede.

Conoscere le cause che stanno alla base della sarcopenia è importante anche per sviluppare l'adeguata terapia: ad oggi l'unico trattamento consigliabile è il mantenimento della struttura muscolare tramite un sano lavoro di forza coniugato ad un idoneo apporto nutrizionale di proteine in quantità, qualità (proteine ricche di aminoacidi essenziali) e distribuzione giornaliera. Numerosi studi hanno dimostrato che alla diminuzione della massa muscolare è associata un'alterazione del turnover proteico (52). Quest'ultimo non è importante solo per il mantenimento di proteine strutturali e contrattili come la miosina, ma anche per il mantenimento di altre unità funzionali, come gli enzimi. Rooyackers et al. (53) mostrarono un accentuato declino nella sintesi di proteine mitocondriali (40%) in persone di mezza età (54 ± 1 aa), ma non venne osservata un'ulteriore diminuzione in soggetti anziani (73 ± 2 aa). Questa scoperta fu sorprendente in quanto l'attività enzimatica, invece, continuava a diminuire con l'avanzare degli anni (Figura 10).

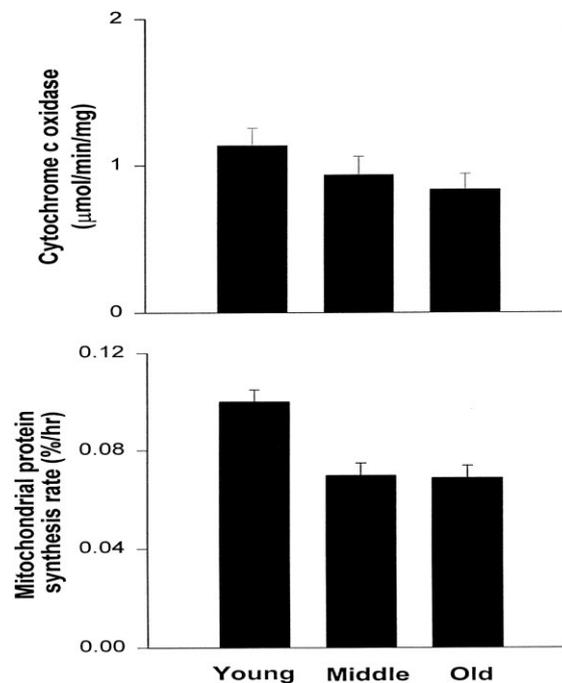


Figura 10: Cambiamenti muscolari associati all’età nella sintesi di frazioni proteiche e nella capacità ossidativa mitocondriale (53)

Il calo dell’attività enzimatica poteva essere spiegato dalla minore sintesi delle proteine mitocondriali, probabilmente dovuta ad un aumento delle mutazioni del DNA mitocondriale correlata all’età (54). La riduzione della sintesi delle catene pesanti di miosina e di quelle mitocondriali sono correlate rispettivamente ad una diminuzione della forza e della tolleranza ad esercizi aerobici. Sia la massa muscolare sia la forza muscolare diminuiscono con l’età, ma il declino della forza muscolare è maggiore rispetto al declino della massa muscolare. Ciò accade a causa del progressivo deterioramento della “qualità” del muscolo, dovuto alla riduzione del numero e delle dimensioni delle fibre muscolari, alla riduzione intrinseca della contrattilità delle fibre intatte, all’infiltrazione

di grasso, all'aumento del collagene, alle modificazioni dell'unità motoria e all'indebolita modulazione nervosa della contrazione. È anche emerso da numerosi studi che la riduzione della forza muscolare è più importante della riduzione della massa muscolare nel determinare le limitazioni funzionali e la disabilità negli anziani.

La sarcopenia ha, anche, importanti conseguenze extra-muscolari; ad esempio, contribuisce ad aumentare il rischio di cadute (per riduzione dell'effetto cuscinetto del muscolo sull'osso) e forse aggrava l'osteoporosi a causa della riduzione della tensione muscolare sulla struttura scheletrica, che genera stimoli in grado di indurre una risposta osteogenica. Inoltre, essa produce una forte alterazione della termoregolazione con intolleranza sia al freddo sia al caldo. Infatti, con l'età diminuisce il contenuto corporeo di acqua, localizzata principalmente a livello della massa magra, con conseguente diminuzione del volume ematico e minore capacità di aumentare la gittata cardiaca, quando, in rapporto ad una elevata temperatura, si realizza una vasodilatazione cutanea che richiede maggior afflusso di sangue in periferia. Al contempo, nell'anziano la riduzione del metabolismo basale, secondaria alla sarcopenia, determina una diminuzione della produzione basale di calore, cui si associa la ridotta efficienza del brivido, contrazione involontaria delle masse muscolari che ha lo scopo appunto di aumentare la produzione di calore in caso di abbassamento della temperatura corporea. Infine, la sarcopenia si associa ad un aumento del rischio di diabete di tipo II, dal momento che il tessuto muscolare è il

principale utilizzatore di glucosio, ma anche a causa di una condizione di insulino-resistenza, conseguente all'aumento del tessuto adiposo addominale e allo stile di vita sedentario.

La sarcopenia è spesso sovrapponibile a un'altra sindrome, la fragilità (o frailty), poiché i molteplici fattori alla base di entrambe le sindromi, come le variazioni della composizione corporea e dello stato nutrizionale, sono collegati (55-57). La maggior parte degli anziani fragili sono, anche, sarcopenici, ma non altrettante persone con sarcopenia sono anche fragili (58). La fragilità è una sindrome geriatrica, che comporta un decremento delle riserve (energetiche) e della resistenza agli stress, frutto del declino di singoli sistemi fisiologici. Essa è correlata a fattori psicologici, sociali, cognitivi, oltre che fisici (57). La sindrome causa un aumento della vulnerabilità e della frequenza di eventi come cadute accidentali, ospedalizzazioni, istituzionalizzazioni e mortalità (57). La sarcopenia è un fenomeno universale in età avanzata, con conseguenze negative sullo stato di salute, sul livello di autonomia e, quindi, sulla qualità di vita dell'individuo anziano. È evidente, pertanto, che il mantenimento dell'efficienza dell'apparato muscolare è necessario per un buon invecchiamento.

1.4.1 Obesità sarcopenica

L’obesità è “una condizione caratterizzata da un eccessivo peso corporeo per accumulo di tessuto adiposo, in misura tale da influire negativamente sullo stato di salute” (OMS). Questa definizione si riferisce all’IMC come indicatore di adiposità negli adulti. Il limite di età per questo indice non è stato definito, ma bisogna interpretare con cautela il valore che si ottiene negli anziani, in quanto la perdita della massa magra e la crescita del grasso intra-addominale spesso non conducono ad una variazione del peso corporeo.

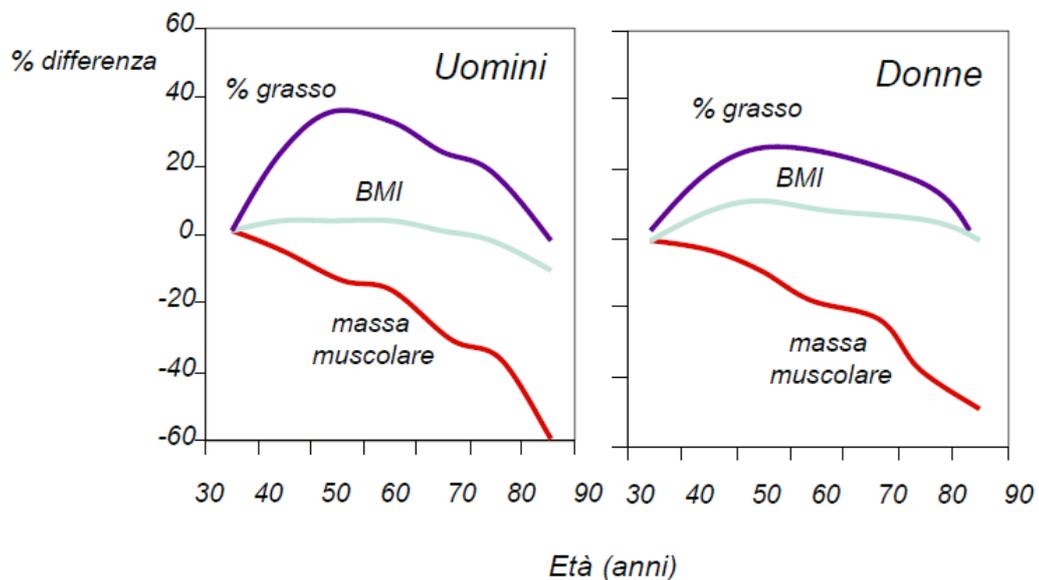


Figura 11: Effetti dell’invecchiamento su IMC, massa muscolare e massa grassa in uomini e donne (Muller et al, 1994)

Negli anziani, un'ulteriore alterazione dell'IMC rispetto agli indici riferiti all'adulto è dovuta ad una riduzione dell'altezza (Figura 12) (59), collegata ai cambiamenti osteoporotici dello scheletro con un conseguente schiacciamento dei corpi vertebrali.

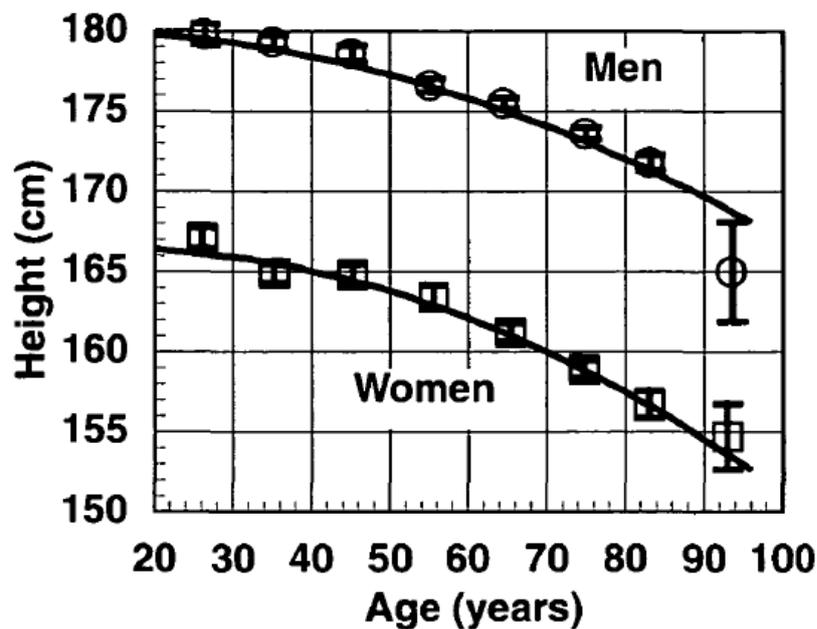


Figura 12: Riduzione dell'altezza con l'età

Per questo motivo, l'indice di massa corporea non può essere considerato come un indice affidabile dello stato nutrizionale degli anziani e non può fornire indicazioni sulla massa muscolare. All'IMC va, dunque, associata anche la valutazione della composizione corporea. Recentemente, è stato dimostrato che la prevalenza dell'obesità fra gli anziani è drasticamente aumentata, tanto da poter essere paragonata a quella dei giovani (60).

L’obesità sarcopenica (sarcopenic obesity o SO) è conseguenza dell’interazione tra la condizione di obesità e la riduzione della massa muscolare (Figura 13) (61).

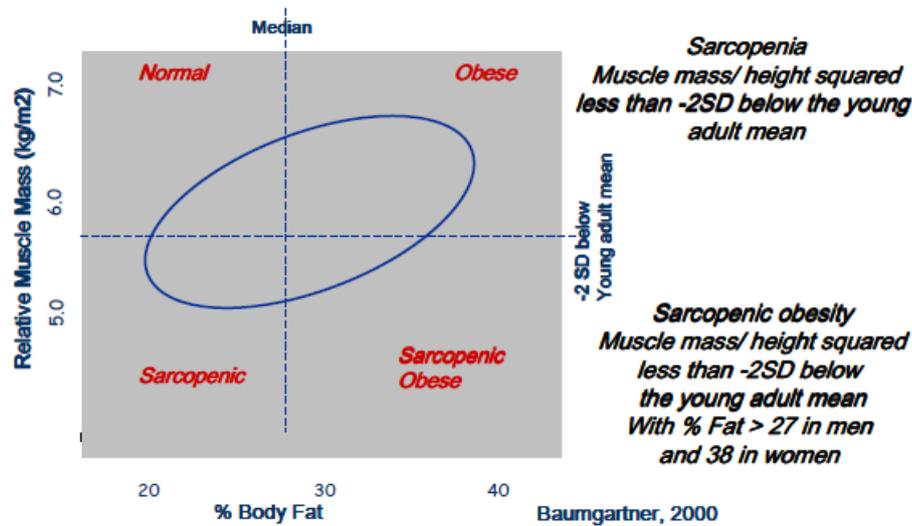


Figura 13: Sarcopenia ed Obesità sarcopenica

Secondo Baumgartner (61), la prevalenza della sindrome aumenta da circa il 2% tra gli individui con età compresa tra i 60 e 69 anni a circa il 10% negli individui con età superiore agli 80 anni. Stenholm et al. (62) considerano l’obesità sarcopenica una compromissione della funzionalità muscolare collegata alla perdita di massa muscolare e alla condizione di obesità, poiché entrambi i fenomeni sono associati alla fragilità (63-64). La riduzione delle prestazioni muscolari è accentuata dallo stato di infiammazione muscolare indotto dalla massa grassa (65-66). La massa grassa può, infatti, portare all’incremento della secrezione di citochine pro-infiammatorie (67), che a loro volta inducono un aumento

dell'attività dei macrofagi (68) con un possibile ruolo nella patogenesi della sarcopenia (66). Le infiltrazioni di massa grassa nel muscolo, condizione osservata negli obesi sarcopenici (69), accelerano il processo di riduzione delle prestazioni muscolari (70-71), della forza muscolare (72), della riduzione di mobilità (73) e favoriscono la resistenza insulinica (74-76). Il decremento della qualità muscolare negli obesi sarcopenici risulta maggiore rispetto ai soggetti non obesi, anche se appare mascherato da una elevata quantità assoluta di massa muscolare (77). È stato, infatti, dimostrato un aumento del rischio di compromissione funzionale degli arti inferiori in soggetti obesi sarcopenici (78). Il concetto di “obesità sarcopenica” è stato introdotto per indicare una perdita di massa corporea magra mentre la massa grassa può essere preservata o addirittura accresciuta. Per lungo tempo si è ritenuto che la perdita di peso e di massa muscolare negli anziani fosse la vera causa della debolezza muscolare in questi soggetti (72). Ora, invece, è noto come anche i cambiamenti nella composizione corporea sono importanti; infatti, l’infiltrazione di grasso nel muscolo conduce ad un abbassamento della qualità e delle prestazioni muscolari (79). In particolare, il grasso intramuscolare e viscerale aumenta con l’età, mentre il grasso sottocutaneo diminuisce (80).

Molti meccanismi sono stati presi in considerazione per spiegare i cambiamenti della composizione corporea che si manifestano con l’età, fra cui variazioni ormonali, del sistema nervoso, nutrizionali, inattività

fisica, stato flogistico cronico, ma soprattutto la perdita muscolare età-correlata. L'obesità è un importante fattore di rischio per la salute, riducendo le capacità funzionali e la qualità di vita degli anziani. Allo stesso modo, la sarcopenia ha dimostrato di essere correlata ad un aumento di disabilità fisica, morbidità e mortalità nell'età avanzata. Molti studi epidemiologici indicano che quando questi due fattori coesistono, agiscono con meccanismo sinergico sul rischio di sviluppare disabilità in futuro (81). Ad esempio, lo studio condotto da Baumgartner in New Mexico con un follow-up di 8 anni dimostrò che gli anziani caratterizzati da obesità sarcopenica fin dall'inizio avevano un rischio due volte maggiore di sviluppare disabilità rispetto a quelli interessati solo da sarcopenia o solo da obesità (82). Gli effetti sulla salute dell'azione simultanea di sarcopenia ed obesità riguardano un aumentato rischio cardiovascolare, così come un'aumentata disabilità funzionale dovuta a riduzione della forza e dell'efficienza muscolare. Molte questioni aperte restano sulla genesi e sulle conseguenze dell'obesità sarcopenica negli anziani, che dovrebbero essere risolte con studi futuri. Per esempio, è importante esaminare le differenze in base al genere sullo sviluppo delle complicanze di tale condizione. È noto che le donne hanno un maggiore accumulo di massa grassa e una minore forza muscolare rispetto agli uomini e potrebbero perciò essere più inclini a sviluppare obesità sarcopenica.

1.4.2 Diagnosi e classificazione della sarcopenia

Se da un lato la sarcopenia è oramai riconosciuta e presenta notevoli costi finanziari, dall'altro ancora non gode di una definizione clinica ampiamente accettata o di guide linea per il suo trattamento. Per ovviare a questa carenza, la Società di Medicina Geriatrica dell'Unione Europea (European Union Geriatric Medicine Society, EUGMS) ha deciso nel 2009 di creare un gruppo di lavoro sulla sarcopenia, Sarcopenia Working Group, per sviluppare dei criteri diagnostici da utilizzare nella pratica clinica così come nella ricerca. Altre organizzazioni scientifiche, la Società Europea di Nutrizione Clinica e Metabolismo (European Society of Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN), l'Accademia Internazionale di Nutrizione ed Invecchiamento (International Academy of Nutrition and Aging, IANA) e l'Associazione Internazionale di Gerontologia e Geriatria – Regione Europea (International Academy of Gerontology and Geriatrics-European Region, IAGG-ER) sono state invitate come membri del Sarcopenia Working Group (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP). L'EWGSOP si è riunito per la prima volta nel 2009, cercando di rispondere alle seguenti domande: Cos'è la sarcopenia? Quali parametri definiscono la sarcopenia? Quali variabili la misurano e quali strumenti di misurazione e cut-off points devono essere utilizzati? Come la sarcopenia è correlata ad altre condizioni patologiche?

Secondo l'EWGSOP, la sarcopenia è una sindrome caratterizzata da una progressiva e generalizzata perdita di massa muscolare e forza muscolare con il rischio di incorrere in eventi avversi quali disabilità fisica, cattiva qualità di vita e morte (58). L'EWGSOP raccomanda di considerare la presenza di entrambe le perdite di massa muscolare e di funzione muscolare (forza muscolare o performance fisica) per la diagnosi di sarcopenia. Quindi, la diagnosi richiede la certezza del criterio 1 (perdita di massa muscolare) più la certezza del criterio 2 (perdita della forza muscolare) o del criterio 3 (ridotta performance fisica) (Tabella 4).

Tabella 4: Criteri per la diagnosi di sarcopenia (58)

*La diagnosi è basata sulla presenza del
criterio 1 più il criterio 2 o il criterio 3*

1.	Perdita di massa muscolare
2.	Perdita di forza muscolare
3.	Ridotta performance fisica

Il rationale per l'utilizzo di due criteri è che la forza muscolare non dipende esclusivamente dalla massa muscolare e la relazione tra forza e massa muscolare non è lineare (58).

Un concetto che può essere di aiuto nella gestione della sarcopenia è la stadiazione della stessa, che riflette la severità della condizione.

L’EWGSOP suggerisce una stadiazione concettuale come “pre-sarcopenia”, “sarcopenia” e “sarcopenia severa” (Tabella 5).

Tabella 5: Stadiazione della sarcopenia (58)

<i>Stadio</i>	<i>Massa Muscolare</i>	<i>Forza Muscolare</i>	<i>Performance Fisica</i>
Presarcopenia	↓		
Sarcopenia	↓	↓	oppure ↓
Sarcopenia severa	↓	↓	↓

La pre-sarcopenia è caratterizzata da una perdita di massa muscolare senza l’interessamento della forza muscolare o della performance fisica. Questo stadio può essere identificato utilizzando delle tecniche strumentali, che misurano accuratamente la massa muscolare in riferimento a popolazioni standard. La sarcopenia è caratterizzata da una perdita di massa muscolare accompagnata dalla perdita di forza muscolare o ridotta performance fisica. Parliamo di sarcopenia severa quando i tre criteri di definizione coesistono (perdita di massa muscolare, perdita di forza muscolare e ridotta performance fisica).

La diagnosi e la classificazione del grado di sarcopenia possono essere effettuate attraverso l’utilizzo di metodiche strumentali e cliniche (molte delle quali anche ambulatoriali) che hanno lo scopo di valutare l’entità della massa muscolare e delle capacità funzionali del soggetto (Tabella 6).

Tabella 6: Metodiche strumentali e cliniche per la diagnosi e la determinazione del grado di sarcopenia

Metodica	Pro	Contro
Risonanza magnetica per immagini (MRI)	<ul style="list-style-type: none"> Alta risoluzione Misure delle sezioni trasversali corporee della massa magra e grassa delle diverse parti corporee Valutazione della qualità muscolare 	<ul style="list-style-type: none"> Costi elevati Tempo necessario per effettuare l’analisi Necessità di ampi spazi Tecnicamente difficile da eseguire
Tomografia computerizzata (TC)	<ul style="list-style-type: none"> Misure delle sezioni trasversali corporee della massa magra e grassa delle diverse parti corporee Valutazione della qualità muscolare 	<ul style="list-style-type: none"> Esposizione alle radiazioni Tempo necessario per effettuare l’analisi Necessità di ampi spazi Tecnicamente difficile da eseguire
Escrezione della creatinina	<ul style="list-style-type: none"> Misura direttamente correlata alla totale massa muscolare del corpo 	<ul style="list-style-type: none"> Tempo necessario per effettuare l’analisi Restrizioni dietetiche prima della raccolta delle urine Risultato non immediatamente disponibile Procedure complicate Variazione giornaliera dell’escrezione dell’urina
Densitometria a doppio raggio X (DXA)	<ul style="list-style-type: none"> Bassi costi Amplamente disponibile Metodo sensibile ed accurato Minima manutenzione Valutazione dei tessuti magro, grasso e osseo dell’intero corpo e nelle sue parti Non richiede un particolare addestramento da parte degli operatori 	<ul style="list-style-type: none"> Non dà informazioni sulla qualità muscolare Necessità di spazio Esposizione a basse radiazioni Possibili risultati falsati dovuti alla limitata differenziazione tra acqua e tessuto magro privo di osso
Analisi dell’impedenza bioelettrica	<ul style="list-style-type: none"> Bassi costi Manutenzione minima Trasportabile Risultati immediatamente disponibili Non richiede un particolare addestramento da parte degli operatori 	<ul style="list-style-type: none"> Risultati basati sulla resistenza corporea Non dà informazioni sulla qualità muscolare È influenzata dallo stato di idratazione Bassa accuratezza rispetto agli altri metodi (MEI, TC, DXA)
Antropometria	<ul style="list-style-type: none"> Bassi costi Facile utilizzo 	<ul style="list-style-type: none"> Accuratezza molto limitata Non dà informazioni sulla qualità muscolare Stato nutrizionale e comorbidità possono falsare i risultati

Misura della massa magra

- La tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica nucleare (RM) rappresentano il gold standard nella misurazione della massa muscolare nell’ambito della ricerca scientifica.
- La dual energy x-ray absorptiometry (DXA), con il medesimo livello qualitativo d’indagine della TC e della RM, offre il vantaggio di poter essere uno strumento gold standard da utilizzare anche clinicamente, per i minori costi rispetto a TC e RM.

Stima della massa magra

- L'analisi di bioimpedenza o BIA (Bioelectric Impedance Analysis) e l'analisi vettoriale (BIVA) sono in grado di operare una valutazione accurata dell'entità della massa cellulare, del suo livello di idratazione e del volume di massa grassa. La metodica, di pratico utilizzo, offre risultati ampiamente riproducibili che, quando ottenuti in condizioni standard (livello d'idratazione), sono correlabili a quelli della RM (83). Per questi motivi, nella valutazione clinica quotidiana del paziente, la BIA può essere considerata una pratica e poco costosa alternativa alla DXA.
- Le misure antropometriche sono basate principalmente sulla misurazione dell'area muscolare del braccio, della coscia e del polpaccio, consentendo una valutazione della massa muscolare del paziente. Una circonferenza del polpaccio <31 cm viene associata ad un possibile stato di disabilità (84). Bisogna considerare, tuttavia, che nel soggetto anziano possono essere presenti significative variazioni sia dei depositi adiposi sia dell'elasticità cutanea. Inoltre, non esistendo un numero sufficientemente ampio di studi di validazione relativo ai dati antropometrici in questo range di età, si può ritenere che alcune misurazioni antropometriche possano essere suscettibili di errore. Va, infine, sottolineato che l'esperienza dell'operatore ha un ruolo significativo.

Misura della forza/resistenza muscolare

La misurazione della forza muscolare isometrica della mano mediante l’utilizzo dell’handgrip è altamente correlabile con la forza muscolare dell’arto inferiore, con l’esercizio di flessione/estensione delle ginocchia e con i valori dell’area muscolare del polpaccio (85). Alcuni autori hanno individuato una correlazione lineare tra la forza muscolare misurata con l’handgrip e l’incapacità a svolgere alcune delle normali mansioni giornaliere (86). Lo studio InChianti ha definito critici valori di handgrip inferiori a 30 Kg nell’uomo e a 20 Kg nella donna (87). Le tecniche che misurano la flessione/estensione della gamba necessitano al momento di ulteriori studi e la pratica clinica è limitata dalla necessità di una strumentazione e di training adeguati (88).

Misurazione della capacità funzionale

La Short Physical Performance Battery (SPPB) comprende un insieme di test atti a valutare l’equilibrio posturale (capacità di mantenersi in posizione eretta per 30 secondi, poggiando il peso del corpo su un solo piede oppure ponendo il tallone di un piede avanti all’alluce dell’altro), la velocità del passo (gait speed; tempo impiegato a percorrere un percorso lineare di 6 m), la forza e la resistenza (tempo impiegato a sollevarsi dalla sedia e a ritornare nella posizione seduta per cinque volte) (89).

Il gait speed può rappresentare da solo un parametro con un alto valore predittivo prognostico di alterazione funzionale del paziente sarcopenico

(90-91). Consiste nel misurare la velocità in cui si compie un percorso di 6 metri. Se la velocità è inferiore a 0,8 metri al secondo, si presuppone un'alterazione funzionale, se invece è superiore a 0,8 metri al secondo, viene considerata una funzione adeguata.

Un altro test utile per valutare la funzione è il timed get-up-and-go (TGUG): il test misura il tempo necessario per completare una serie di attività legate alla funzione. TGUG richiede al soggetto di alzarsi da una sedia, camminare per 3 metri, girare intorno, tornare e sedersi di nuovo. Viene utilizzato come test per valutare l'equilibrio dinamico. La funzione di bilanciamento è osservata e segnata su una scala di cinque punti (92). Se per compiere questa attività vengono impiegati 10 secondi o meno, abbiamo un'indicazione di normale mobilità; 11-20 secondi sono nei limiti della norma per pazienti anziani e disabili fragili; un tempo maggiore ai 20 secondi indica che la persona ha una ridotta mobilità e necessita di un aiuto. Un punteggio pari o superiore a 14 secondi indica che il paziente può essere soggetto a cadute.

Classificazione della sarcopenia: cut-off point

I cut-off per definire un soggetto in stato di sarcopenia variano in base alla tecnica di misurazione e alla presenza o meno di norme di riferimento per lo specifico strumento e per la classe di età di appartenenza del soggetto. L'EWGSOP raccomanda l'uso di dati basati su popolazioni formate da soggetti giovani in stato di salute; inoltre, pone il cut-off considerando i valori medi sottratti di due deviazioni standard.

Tuttavia, sono state suggerite altre forme di valori definibili come simil-normali; in alcuni casi il razionale per il loro utilizzo si basa sulla derivazione di indici specifici e validazione, con il riferimento ad altri markers, rilevanti per la sarcopenia. Per esempio, Baumgartner e al. (93) addizionano la quantità di massa muscolare dei quattro arti, la massa muscolare appendicolare (ASM) fornita mediante scanning DXA. Questo valore è corretto per la statura del soggetto ($ASM/statura^2$, kg/m^2), ricavandone un indice, lo skeletal muscle mass index (SMI), indice di massa muscolare (IMM). Un IMM inferiore di due deviazioni standard rispetto alla media normale di un gruppo di soggetti maschi/femmine di giovane età, corretto per le specifiche di etnia, è il cut-off per definire un soggetto come sarcopenico. Seguendo questo approccio, la misura della sarcopenia (IMM) è significativamente associata alla disabilità fisica, indipendentemente da razza di appartenenza, età, co-morbidità, fattori di rischio modificabili e massa grassa (93). Tuttavia, questa associazione è valida solo se si misura la massa muscolare mediante DXA e non con altre tecniche o metodiche (93-94). In un'indagine, ad approccio trasversale (14818 soggetti adulti sani, età > 18 anni), condotta negli USA, Janssen et al. (83) utilizzarono le due deviazioni standard come cut-off per la sarcopenia, misurata in termini di SMI (IMM) (SMI/kg peso corporeo $\cdot 100$). I soggetti considerati normali presentavano un IMM superiore o uguale alla della media genere-specifica, rispetto ad un gruppo di adulti giovani ($18 < età < 39$ anni). Il primo grado di sarcopenia è stato definito nei soggetti che presentavano un IMM

inferiore di una deviazione standard rispetto alla media (sarcopenia di I classe), mentre era definita sarcopenia di seconda classe la condizione caratterizzata da un valore di IMM inferiore a due deviazioni standard. In questi termini, la sarcopenia è stata osservata frequentemente sia nei soggetti maschi che nelle femmine con età superiore a sessant'anni. Inoltre, la probabilità di riduzione della funzione fisica e della disabilità diventava due volte maggiore nei soggetti maschi e tre volte maggiore nelle donne, che presentavano il secondo grado di sarcopenia. Newman et al. (95) hanno effettuato uno studio simile a quello di Janssen, ma con una numerosità campionaria inferiore ($n = 2984$, $70 < \text{età} < 79$ anni, 52% femmine, 41% soggetti di colore). I soggetti si sono prestati a scanning mediante DXA. I cut-off sono stati posti secondo due criteri: massa magra appendicolare divisa per statura al quadrato ($\text{ALM}/\text{statura}^2$) e massa magra appendicolare corretta per statura e grasso corporeo (metodo dei residuali). Al momento, non erano note norme di riferimento per soggetti giovani adulti di colore o caucasici; pertanto, il cut-off per sarcopenia fu scelto arbitrariamente e posto al di sotto del ventesimo percentile, nel raggruppamento genere-specifico di appartenenza. Nei maschi, per entrambi i criteri, la sarcopenia venne positivamente associata al fumo di sigaretta, alla ridotta quantità di attività fisica ed alla riduzione della funzione degli arti inferiori. Nelle donne, la classificazione ($\text{ALM}/\text{statura}^2$) venne fortemente associata alla ridotta funzione degli arti inferiori, mentre secondo il metodo calcolato con i residuali non mostrava le stesse associazioni. Vista e considerata

l'introduzione della massa grassa in questo metodo per la definizione di sarcopenia, gli Autori ipotizzavano che la stessa massa grassa dovesse essere maggiormente considerata nella stima della reale prevalenza della sarcopenia, nelle donne normopeso, sovrappeso e negli individui obesi di entrambi i sessi. Norman et al. (96) hanno condotto un lavoro al fine di indagare le possibili associazioni tra BIA e funzione muscolare. Lo studio si poneva di associare i valori di resistenza e reattanza normalizzati per la statura dei partecipanti ($R/statura$ e $Xc/statura$), correlandoli con la forza di prensione e la funzione muscolare degli arti inferiori. Sono stati reclutati 363 uomini e donne con età media di 63 anni, i soggetti sono stati suddivisi per quintili (forza di prensione); i risultati hanno dimostrato che $R/statura$ ed $Xc/statura$ sono entrambe associate ai kg di forza misurata col dinamometro portatile, indipendentemente se covariati con altri predittori della forza di prensione, come per esempio il genere e l'età. $Xc/statura$ è stata positivamente correlata con l'aumento della forza di prensione mentre $R/statura$ dimostrava un'associazione negativa. Gli Autori hanno concluso che la BIA è uno strumento clinicamente rilevante per ricondurre alla funzione muscolare del soggetto e, inoltre, hanno promosso l'uso della BIA nei soggetti inabili o incapaci di effettuare test di funzione.

Capitolo 2

Obiettivi dello studio e metodi

L'invecchiamento è caratterizzato da un progressivo declino della massa muscolare scheletrica. Il termine "Sarcopenia" (Rosenberg 1989) descrive questa riduzione della massa muscolare correlata all'età. Al contempo, l'adozione di stili di vita non corretti ha favorito l'insorgenza dell'obesità, definita come un'epidemia mondiale (Globesity). Nel soggetto anziano, la coesistenza della sarcopenia e dell'obesità può facilmente determinare disabilità, peggiorando la qualità di vita della persona. Gli scopi del presente lavoro di tesi sono stati:

- stabilire nuovi cut-off di indice di massa muscolare;
- determinare la prevalenza di sarcopenia in una popolazione napoletana di anziani obesi;
- valutare gli effetti di una dieta ricca in proteine sulla perdita di massa muscolare.

2.1 Metodi

1814 pazienti, di età compresa tra i 20 ed i 75 anni, sono stati reclutati per stabilire nuovi cut-off di IMM specifici per età e IMC. 591 anziani obesi (età > 65 anni; IMC>30 Kg/m²) sono stati reclutati per determinare la prevalenza di sarcopenia utilizzando diversi cut-off di IMM. 1276 anziani obesi sono stati reclutati per valutare gli effetti di differenti trattamenti dietetici sulla perdita di massa muscolare. Tutti i pazienti afferivano all'U.O.C. di Dietoterapia nell'Adulto e nell'Anziano del Dipartimento di Medicina Clinica dell'Università “Federico II” di Napoli. Ciascun soggetto è stato sottoposto ad un'accurata valutazione dello stato nutrizionale, con rilevamento delle misure antropometriche, valutazione della composizione corporea mediante esame bioimpedenziometrico, determinazione della massa muscolare, valutazione della forza muscolare e della performance fisica mediante test di funzione, valutazione dei parametri bioumorali.

2.1.1 Misure antropometriche

L'utilizzo di misure antropometriche rappresenta un metodo pratico, economico e non invasivo in grado di fornire informazioni sulle proporzioni e sulla composizione del corpo umano.

Altezza: misura di base che viene rilevata con lo “stadiometro” o “antropometro” fisso o portatile. Il soggetto è scalzo con i talloni uniti, la testa è disposta lungo il piano orizzontale di Frankfurt, le braccia

rilassate ai lati del tronco e il palmo della mano verso la coscia. Con il soggetto in ispirazione profonda, si porta la barra mobile dello stadiometro in corrispondenza del punto più alto del capo, esercitando una pressione sufficiente a comprimere i capelli. In caso di pazienti allettati, si valuta l'altezza del ginocchio (gamba sinistra, col ginocchio posto a 90°), dalla quale poi si ricava l'altezza dell'individuo grazie alle seguenti formule (97):

Uomini Italiani Anziani (..)	$94,87 - (1,58 \times \text{altezza del ginocchio}) - (0,23 \times \text{età}) + 4,8$
-------------------------------------	---

Donne Italiane Anziane (..)	$94,87 + (1,58 \times \text{altezza del ginocchio}) - (0,23 \times \text{età})$
------------------------------------	---

Peso: il peso viene rilevato con la bilancia a pesi mobili, tarata e calibrata. Il soggetto va pesato svestito e scalzo; va posizionato con i piedi al centro della bilancia, immobile, con i talloni uniti, in modo da distribuire uniformemente il peso, e con le braccia lungo il tronco. La determinazione del solo peso corporeo svincolato da ogni altro parametro è insoddisfacente per la valutazione dell'eccesso di grasso corporeo. Nell'anziano, dove la massa grassa sostituisce progressivamente quella magra, questo indice è ancora meno attendibile per la concomitante presenza di obesità e sarcopenia, che mantengono il peso corporeo costante. Tra le variabili antropometriche, il peso si modifica più precocemente indicando squilibri alimentari sia di lungo sia di medio sia di breve termine.

Indice di Massa Corporea (IMC): l'aggiustamento del peso per l'altezza della persona dà origine al più usato indice antropometrico, l'IMC (Kg/m^2). L'IMC si è rivelato un ottimo indice di misura della densità corporea nei giovani adulti ed è diventato il principale metodo di riferimento per diagnosticare sovrappeso/obesità nella popolazione generale. Un soggetto si definisce in sottopeso quando l'IMC è inferiore a $18,5 \text{ Kg}/\text{m}^2$; normopeso se l'IMC è compreso tra $18,6$ e $24,9 \text{ Kg}/\text{m}^2$; sovrappeso se l'IMC è superiore a $24,9 \text{ Kg}/\text{m}^2$; obeso se l'IMC è superiore a $30,0 \text{ Kg}/\text{m}^2$ (Tabella 7).

Tabella 7: Classificazione dello stato nutrizionale in base all'IMC

 Normopeso	= 18 - 24.9	
 Sovrappeso	= 25 - 29.9	
 Obesità I	= 30 - 34.9	Obeso
 Obesità II	= 35 - 39.9	Obeso patologico *
 Obesità III	40 +	Obeso patologico

* in presenza di almeno una patologia associata

Le eccezioni a questa regola non sono poche: bambini, anziani, atleti, persone molto alte o molto basse, pazienti con sindrome di Down necessitano di una rivalutazione del proprio IMC, in conseguenza alla loro condizione. Inoltre, l'IMC misura solo il peso in relazione ad una

specificata altezza, ma non dice quali tessuti determinano la variazione di peso, nè dove è distribuito il grasso nell'organismo. Negli ultimi anni, la ricerca ha messo in evidenza un fisiologico aumento di peso nella terza età, per cui il valore di IMC, indice di peso ottimale, si situerebbe fra 26 e 28 Kg/m², valore associato ad un minor rischio di mortalità.

Circonferenze corporee: sono utilizzate principalmente come indicatori del rischio di malattia e per il calcolo delle aree muscolo-adipose degli arti. La circonferenza vita (CV) è un indicatore prognostico di primaria importanza nella pratica clinica. La misura si esegue nella regione più stretta tra la fine delle coste e la cresta iliaca, due centimetri sopra l'ombelico. Il soggetto si trova in posizione eretta con addome rilassato, le braccia ai lati del tronco e i piedi uniti. La misurazione non deve essere effettuata al di sopra degli abiti. La circonferenza vita è il miglior indice antropometrico per la stima del tessuto adiposo nella regione addominale. L'accumulo di adipe a livello viscerale sembra essere correlato ad una maggiore incidenza di patologie cardiovascolari e metaboliche; una circonferenza vita >102 cm negli uomini e > 88 cm nelle donne, rappresenta uno dei più importanti fattori di rischio cardiovascolare. Alla CV è associata sempre la misurazione della circonferenza dei fianchi (CF). La circonferenza fianchi è misurata nel punto di maggiore estensione dei fianchi, in corrispondenza della linea bitrocanterica. Dal rapporto vita/fianchi è possibile ottenere un ulteriore indice, il Waist Hip Ratio (WHR), utilizzato nella pratica clinica per valutare la distribuzione

corporea del tessuto adiposo. Il WHR, infatti, non risente solo dell'aumento del grasso viscerale, ma anche della scarsità dei muscoli gluteali (per costituzione, per perdita come nei defedati o per inattività fisica).

In base al rapporto vita/fianchi si possono distinguere tre tipi di obesità: androide, ginoide e intermedia (Figura: 14).

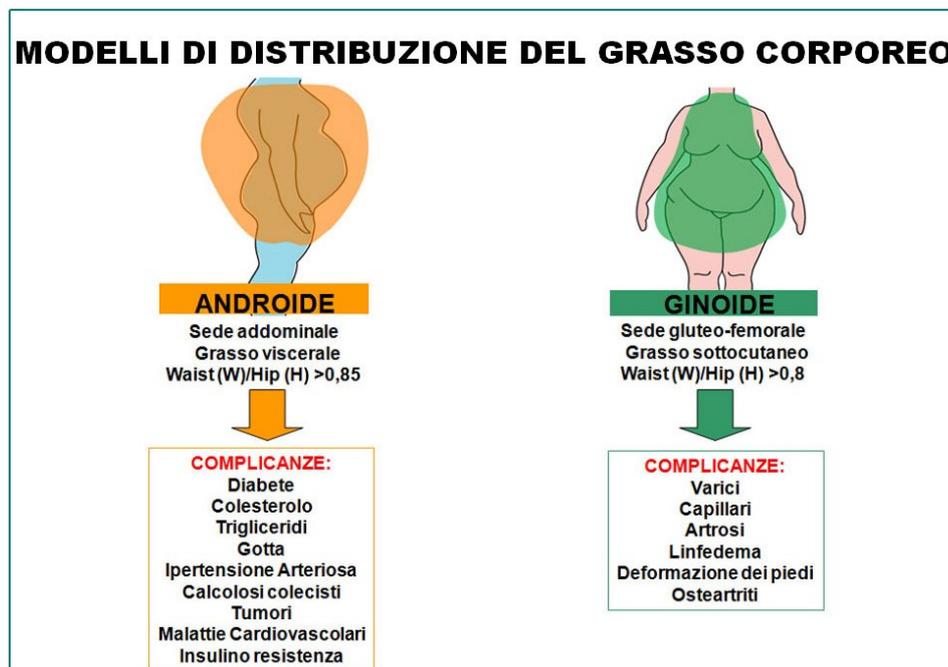


Figura 14: Modelli di distribuzione del grasso corporeo

Obesità Androide (WHR > 0.85 cm): obesità centripeta, prevalentemente a carico del tronco, con gambe sottili. Distribuzione del grasso a livello di viso, collo, spalle ed addome, al di sopra dell'ombelico (conformazione a mela). E' associata ad un'aumentata incidenza di diabete, ipercolesterolemia, iperuricemia, ipertensione ed aterosclerosi.

Obesità Ginoide (WHR < 0.78 cm): distribuzione del grasso tipicamente femminile, a livello di natiche, cosce ed addome sotto l'ombelico (conformazione a pera). Si associa ad una minore incidenza di malattie metaboliche, diabete, ipertensione, e ad una maggiore incidenza di insufficienza venosa e artrosi del ginocchio.

Obesità Intermedia (0.78 cm < WHR < 0.84 cm): l'aspetto è molto più vicino alla forma androide, tuttavia la distribuzione del grasso non è ben definita come nei casi precedenti. Si associa spesso a malattie vascolari, come succede per le forme androide.

Il rapporto vita/fianchi (WHR, Waist/Hip Ratio) rappresenta, anch'esso, un indicatore prognostico per malattie cardiovascolari (Figura 15).

Rapporto vita/anche o Waist-Hip Ratio (WHR) e livello di rischio cardiovascolare		
	Uomini (cm)	Donne (cm)
Normalità	< 0.90	< 0.75
Rischio moderato	0.90 - 1	0.75 - 0.85
Rischio elevato	> 1	> 0.85

Figura 15: Rapporto vita/fianchi e livello di rischio cardiovascolare

Circonferenza del polso: è un indicatore della crescita e della taglia corporea, dal momento che questa regione del corpo è relativamente priva di tessuto adiposo e muscolare.

Circonferenza del polpaccio: ritenuta il parametro più sensibile di massa muscolare nell' anziano. Una circonferenza del polpaccio <31 cm è stata associata ad un maggiore rischio di disabilità.

Circonferenza media del braccio (CMB): rappresenta un indicatore della massa muscolare ed è un'utile misura in grado di predire la mortalità nell'anziano. La CMB viene misurata al punto di mezzo del braccio non dominante. Si posiziona l'avambraccio del soggetto flesso ad angolo retto e si identifica il punto intermedio fra l'estremo del processo acromiale della scapola e l'estremo dell'olecrano dell'ulna; il soggetto è successivamente invitato a stendere il braccio con il palmo della mano rivolto verso la coscia, per misurare la circonferenza brachiale nel punto identificato (98-99) (Figura 16).

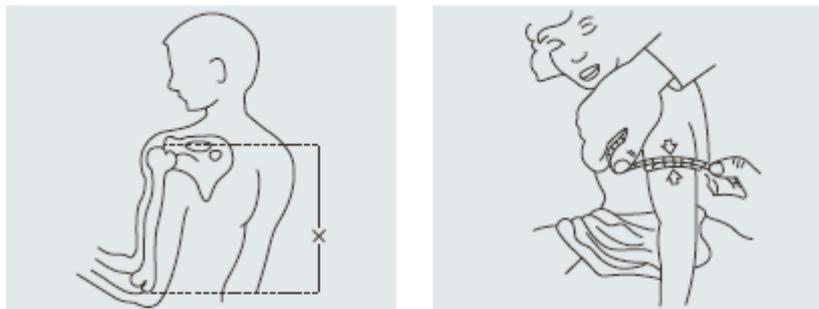


Figura 16: Misurazione della circonferenza media del braccio (98-99)

Plicometria: misura lo spessore del pannicolo adiposo sottocutaneo (tricipitale, sottoscapolare, addominale). Il tessuto adiposo sottocutaneo rappresenta in media circa la metà di tutto il tessuto adiposo corporeo, variando a seconda dell'età, del sesso, dell'etnia e dello stato nutrizionale. La misura di alcune pliche cutanee permette di caratterizzare la distribuzione del tessuto adiposo in siti particolari e dare indicazioni sullo stato nutrizionale e energetico del soggetto (valori di circonferenza media del braccio < 22 cm e plica tricipitale < 10 mm sono ritenuti indici di malnutrizione). Dalla somma delle pliche cutanee tricipitale, bicipitale, sottoscapolare e sovrailiaca è possibile ottenere la percentuale di grasso corporeo. Lo strumento utilizzato in questo caso è il plicometro costituito da una molla calibrata la cui compressione o estensione determina lo spostamento di un ago su una scala lineare circolare (Figura 17).

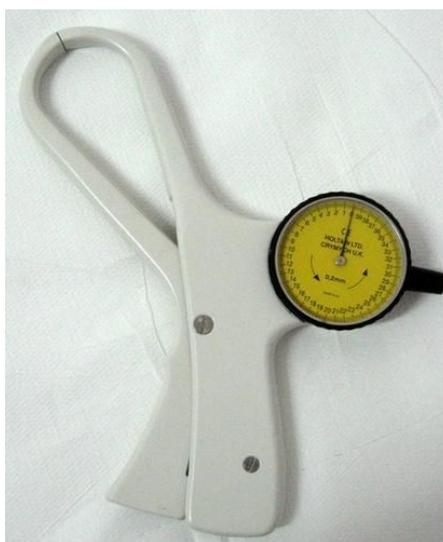


Figura 17: Plicometro a molla

La tecnica generale di misurazione delle pliche adipose sottocutanee prevede che pollice e indice della mano sinistra sollevino un doppio strato di cute e sottocute circa 1 cm al di sopra del sito di misurazione. La distanza fra dita e sito di misurazione è necessaria perché la pressione da esse esercitata non alteri la misura. Il pollice e l'indice vengono quindi spostati l'uno verso l'altro e la plica saldamente afferrata tra essi. I tessuti sollevati devono essere in quantità sufficiente per formare una plica i cui lati siano approssimativamente paralleli. Bisogna porre la dovuta attenzione a sollevare solo cute e sottocute. La plica deve essere perpendicolare alla superficie del corpo a livello del sito di misurazione e il suo asse longitudinale allineato secondo le istruzioni specifiche fornite per ciascun punto di repere. Il principio fondamentale è che l'asse longitudinale della plica sia parallelo alle linee di clivaggio della cute (linee di Langer). La plica deve essere mantenuta sollevata fino a quando la misurazione non è stata ultimata. Mentre una mano sostiene il calibro, l'altra solleva la plica. La misura viene effettuata in corrispondenza del punto in cui i lati della plica sono approssimativamente paralleli, con le estremità del calibro applicate sulla cute. Il calibro dovrebbe essere rilasciato gradualmente così da evitare sensazioni fastidiose da parte del soggetto, e la misura viene rilevata circa 4 secondi dopo che si è rilasciato il calibro. Dopo 4 secondi la misura ottenuta sarà più piccola di quella reale perché i fluidi saranno forzati ad uscire dai tessuti. Per ogni plica erano effettuate 3 misurazioni, la cui media era approssimata a 1 mm.

Plica bicipitale: il soggetto è in posizione eretta, con le braccia rilassate ai lati del corpo e il palmo delle mani rivolto anteriormente. La plica viene sollevata sulla superficie anteriore del braccio, 1 cm al di sopra della linea corrispondente al punto medio del braccio, su una linea verticale tra margine anteriore dell'acromion e centro della fossa antecubitale.

Plica tricipitale: il soggetto è in posizione eretta, con le braccia rilassate ai lati del corpo e il palmo delle mani rivolto anteriormente. La plica viene sollevata sulla superficie anteriore del braccio, 1 cm al di sopra della linea corrispondente al punto medio del braccio. La misurazione della plica è effettuata con il braccio disteso sulla linea mediana posteriore dello stesso. L'operatore, posto dietro al soggetto solleva la plica con il pollice e l'indice della mano sinistra appena al di sopra del livello contrassegnato.

Plica dell'avambraccio: il soggetto a spalle scoperte è in posizione eretta, con il braccio rilassato e leggermente distante dal tronco ed il palmo della mano rivolto anteriormente. Le estremità del calibro vengono applicate sulla regione posteriore del braccio in corrispondenza della circonferenza massima dell'avambraccio.

Plica sottoscapolare: il soggetto è in posizione eretta, con le braccia rilassate ai lati del corpo. Il sito di misurazione è situato appena sotto l'angolo inferiore della scapola.

Plica sovrailiaca: l'individuo è in posizione eretta con i piedi uniti e le braccia pendenti ai lati del corpo. Il sito di misurazione è situato sulla

linea medio-ascellare appena sopra alla cresta iliaca. La plica obliqua viene sollevata appena posteriormente alla linea medio-ascellare.

Area Muscolare del Braccio (AMB): l'area muscolare dell'arto superiore, calcolata nella sua parte centrale, è utilizzata per stabilire la massa muscolare magra. È derivata dalla plica tricipitale e dalla circonferenza del braccio, che viene misurata nello stesso punto della plica, con il braccio destro del paziente in posizione di riposo. La formula per calcolare l'area muscolare del braccio in cm^2 è

$$\mathbf{AMB = (Cb - \pi P)^2 / 4\pi}$$

Cb = circonferenza del braccio, P = spessore della plica tricipitale, $\pi = 3,14$

Questa formula corregge l'area del braccio per il grasso e per l'osso. I valori medi dell'area muscolare del braccio sono $54 \pm 11 \text{ cm}^2$ per i maschi e $30 \pm 7 \text{ cm}^2$ per le femmine. Un valore inferiore del 35% rispetto al valore standard (a seconda dell'età) indica una deplezione della massa corporea magra.

2.1.2 Analisi bioimpedenziometrica

L'analisi bioimpedenziometrica (BIA) è l'unica misura strumentale non antropometrica, che può essere utilizzata in ambiente clinico per la stima della massa magra e della massa grassa di un soggetto. Si tratta di una metodica non invasiva, di facile esecuzione, che richiede solo un minimo di collaborazione da parte del paziente e dai costi di esercizio limitati.

L'analisi di bioimpedenza si basa sulla misura della resistenza opposta dal corpo umano al passaggio di una corrente alternata che è determinata dalla lunghezza, dalla sezione dell'organismo e dalla sua natura. La tecnica attuale sfrutta elettrodi cutanei posizionati in due coppie (tecnica tetrapolare mano-piede), consentendo l'esecuzione delle misure in modo rapido (meno di cinque minuti, inclusa l'applicazione degli elettrodi), non invasivo, innocuo, ripetibile, a basso costo, con i vantaggi della portabilità (dall'ambulatorio, alla corsia, alla sala dialisi, alla terapia intensiva) e senza interferenze con altra strumentazione elettrica sanitaria. La tecnica di misura tetrapolare è semplice: sono applicati quattro elettrodi cutanei, una coppia sul dorso della mano, uno sull'articolazione metacarpo-falangea del III dito (elettrodo iniettore) e l'altro sull'articolazione radio-ulnare (elettrodo sensore), e una coppia sul dorso del piede omolaterale, uno sull'articolazione metatarso-falangea del III dito (iniettore) e l'altro sull'articolazione tibiotarsica (sensore). Il paziente, supino, non a contatto con elementi metallici, può tenere scoperti solo mano e piede ipsilaterali, con arti inferiori divaricati di 45°

e arti superiori abdotti di 30° per evitare contatti cutanei con il tronco. I cavetti dell'analizzatore sono collegati con pinzette agli elettrodi (Figura 18).

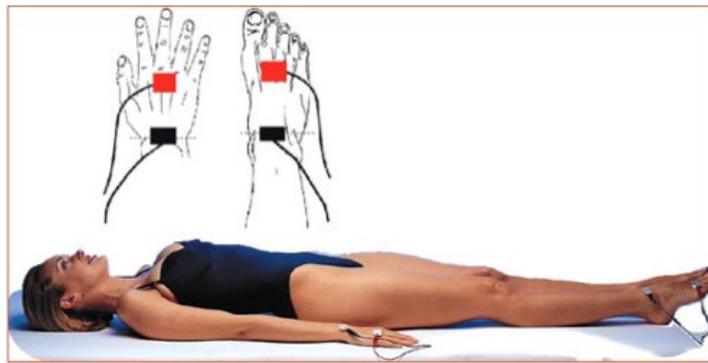


Figura 18: BIA, tecnica tetrapolare mano-piede

Nella BIA standard, viene iniettato un impulso di corrente alternata a 50 kHz d'intensità innocua per i tessuti (400 μ A). Alcuni analizzatori restituiscono un valore d'impedenza (modulo del vettore, in Ohm), altri riescono a misurare le due componenti del vettore impedenza, Resistenza (R) e Reattanza (X_c) in Ohm. Non viene utilizzata corrente continua (frequenza zero kHz), che non potrebbe attraversare le membrane cellulari. La BIA è basata sul principio che i tessuti biologici si comportano come conduttori, semiconduttori o dielettrici (isolanti). Le soluzioni elettrolitiche intra ed extracellulari dei tessuti magri sono ottimi conduttori, mentre osso e grasso sono sostanze dielettriche e non vengono attraversati dalle correnti utilizzate nei pletismografi d'impiego clinico (99-104).

La misura dell'impedenza fornita dall'analizzatore BIA può venire sfruttata seguendo due vie: la BIA convenzionale e la BIA vettoriale.

Nella BIA convenzionale, numerosi software, sfruttando equazioni di regressione, che generalmente includono statura, peso, età, sesso, trasformano la misura di impedenza in volumi (intracellulare, extracellulare), masse (grassa, magra, cellulare), metabolismo basale e altre grandezze dell'analisi di composizione corporea. Nella BIA vettoriale, viene interpretata la misura diretta di impedenza per via grafica fornendo una valutazione semiquantitativa dell'idratazione tissutale. Tutti i metodi di analisi della composizione corporea, inclusa la BIA convenzionale, mirano a quantificare i compartimenti in condizioni fisiologiche e patologiche. La quantificazione dei compartimenti in unità di massa (Kg) o di volume (L), quando sia vincolata ad assunzioni di struttura o di funzioni dei compartimenti stessi, può risultare accurata soltanto in condizioni fisiologiche di stato stazionario. Esclusi i metodi multi - compartimentali basati sull'attivazione neutronica, improponibili nella pratica clinica, tutti i metodi attuali di analisi, inclusi i comuni metodi di riferimento degli studi di composizione corporea, come la diluizione isotopica, l'idrodensitometria e la densitometria (dual energy X-ray absorptiometry, DXA) sono accurati solo se l'idratazione è normale, uniforme e costante.

Resistenza: la resistenza è la proprietà di un materiale di opporsi al flusso di una corrente elettrica. Nel corpo umano è inversamente proporzionale all'acqua corporea contenuta nell'organismo. Ne consegue, per esempio, che un soggetto iperidratato dimostrerà bassi valori di resistenza, mentre uno disidratato evidenzierà valori di resistenza più elevati. Nel corpo

umano, inoltre, i tessuti privi di grassi rappresentano dei buoni conduttori con una bassa resistenza, in quanto contengono notevoli quantità di acqua ed elettroliti. Al contrario i tessuti adiposi sono dei cattivi conduttori in quanto poveri di fluidi ed offrono un'elevata resistenza al passaggio della corrente elettrica.

Reattanza: la reattanza, detta anche resistenza capacitiva, è la forza che si oppone al passaggio di una corrente elettrica a livello di una struttura dotata di capacità, cioè di un condensatore. Per definizione, un condensatore è costituito da due piastre conduttive separate da uno strato isolante e viene utilizzato per immagazzinare cariche elettriche.

Nel corpo umano, la membrana cellulare, costituita da un sottile strato lipidico (isolante) interposto fra due ambienti ricchi di fluidi e proteine (conduttori), costituisce un ottimo modello di condensatore: basti ricordare l'esistenza, universalmente nota, di una differenza di potenziale elettrico fra l'interno e l'esterno della cellula, ecco quindi che la cellula è un elemento dotato di una reattanza al passaggio della corrente elettrica. Questo fenomeno coinvolge in pratica tutti gli elementi cellulari, ad eccezione degli adipociti: questi sono infatti ripieni di materiale adiposo, che rappresentando un isolante, non consente alla cellula di comportarsi come un condensatore.

In definitiva, quindi, la reattanza dell'organismo è proporzionale alla massa cellulare dei tessuti privi di grasso. E' importante sottolineare inoltre che, per sviluppare una reattanza, la cellula deve essere in buone condizioni fisiologiche, in quanto la sofferenza cellulare si accompagna

generalmente ad una progressiva caduta del potenziale elettrico di membrana, dovuto all'incapacità delle pompe cellulari di mantenere un adeguato gradiente ionico fra l'interno e l'esterno.

Il rapporto tra resistenza e reattanza è espresso da un'ulteriore misura: l'angolo di fase, con cui è possibile stimare anche la massa cellulare attiva, che è la componente metabolicamente attiva della massa libera del grasso.

Angolo di fase: l'angolo di fase è un valore lineare, che mette in relazione la resistenza e la reattanza di un circuito elettrico: viene definito come arco tangente del rapporto fra reattanza e resistenza (Figura 19).

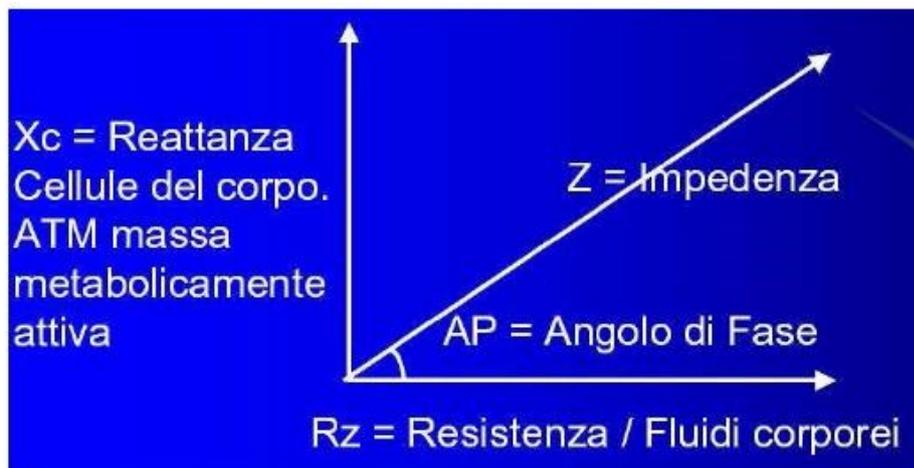


Figura 19: Angolo di fase BIA

L'angolo di fase può variare tra 0 e 90°: un circuito dotato di sola resistenza e non capacità (per esempio un sistema di fluidi privo di membrane cellulari) avrà un angolo di fase di 0°, mentre un circuito che possiede solo capacità e non resistenza (per esempio un insieme di

membrane cellulari privo di fluidi) avrà un angolo di fase di 90° . In un individuo sano l'angolo di fase risulta compreso tra 4° e 10° : angoli più bassi sono associati a bassa reattanza e/o ad alta resistenza e possono significare un'espansione degli spazi extracellulari per ritenzione liquida, oppure la perdita funzionale di membrana cellulare per necrosi; angoli più alti sono associati ad alta reattanza e/o bassa resistenza e possono indicare, per esempio, stati di disidratazione oppure notevoli quantità di membrane cellulari integre.

L'impedenza di un conduttore biologico dipende dalle sue proprietà resistive e capacitive. È ragionevole ascrivere la componente resistiva dell'impedenza corporea ai fluidi intracellulari ed extracellulari e agli elettroliti ivi contenuti; i tessuti magri e i fluidi corporei sono buoni conduttori, mentre il tessuto grasso e le ossa sono pessimi conduttori.

La resistenza e la reattanza sono messe in relazione con l'altezza (H); ciò permette la standardizzazione delle misure compiute su individui di altezze diverse, cioè su conduttori di lunghezza variabile.

In questo modo possiamo rappresentare sul grafico il vettore Z/H normalizzato, che rappresenta l'opposizione alla conduzione ionica di un individuo rispetto alla variabilità della popolazione di riferimento. Le ellissi non sono altro che sezioni di probabilità, parallele al piano RX_c , ricavate da una distribuzione gaussiana bivariata del vettore impedenza. Statisticamente l'elevata variabilità biologica della composizione corporea fra sessi, individui dello stesso genere e nello stesso individuo, in tempi diversi, si presta bene ad essere rappresentata proprio con questo

tipo di distribuzione. Così facendo, si ottiene una rappresentazione che vedrà il soggetto sano al centro delle ellissi di tolleranza e via via, i vari casi, più o meno patologici, collocati nelle ellissi successive (Figura 20).

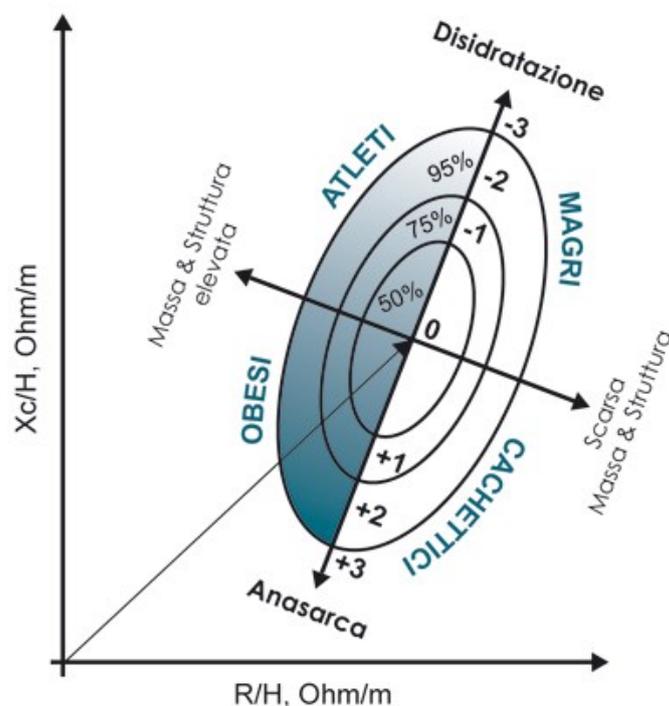


Figura 20: Grafo BIA, ellissi di tolleranza

Se il soggetto è normoidratato, si troverà al centro dell'ellissi di tolleranza (quella al 50%) e, in questo caso, più probabilità ci sono che le formule di regressione, applicate per trasformare R e Xc in massa magra e massa grassa, saranno accettabili. Se si troverà nell'ellissi del 75%, la massa magra è sovrastimata per eccesso o sottostimata per scarsa quantità

d'acqua; se è nell'ellissi del 95%, non è possibile fare nessuna deduzione significativa.

La variazione d'idratazione, senza variazione della struttura tissutale, viene visualizzata lungo l'asse maggiore, se il vettore si accorcia si va verso uno stato di disidratazione, viceversa se si allunga si va verso l'iperidratazione del paziente. A sinistra dell'asse maggiore cadono i soggetti con tessuti molli più rappresentati, cioè meglio nutriti, rispetto ai soggetti con vettori della stessa lunghezza, che cadono nella parte destra. Variazioni combinate d'idratazione e nutrizione portano a migrazione del vettore lungo entrambi gli assi.

L'accuratezza e la precisione di tale metodo sono influenzate, oltre che dallo strumento, anche da altri fattori come: la posizione del soggetto (supino su una superficie piana non conduttiva con arti abdotti di 30-45°); la variabilità intra-individuale della resistenza, dovuta a fattori che alterano lo stato di idratazione del soggetto (alimentazione, disidratazione, esercizio fisico); l'effetto dell'esercizio aerobico sulla resistenza (un esercizio moderato non influenza la BIA, mentre la resistenza corporea diminuisce dopo un intenso esercizio fisico); l'effetto della temperatura corporea (la resistenza diminuisce all'aumentare della temperatura corporea).

La metodica non è invasiva, è riproducibile, economica e di semplice esecuzione nel giovane adulto. Tuttavia, secondo quanto riportato in un recente studio, presenta dei limiti nell'anziano, in quanto altamente

influenzata dallo stato di idratazione e dalla distribuzione dell'acqua corporea nei diversi compartimenti.

Inoltre, la notevole variabilità dei modelli matematici, che a partire dalla conduttanza bioelettrica calcolano la massa grassa, suggeriscono cautele nell'interpretazione dei risultati nell'anziano (99-104).

2.1.3 Valutazione della massa muscolare

Tre tecniche di body imaging vengono comunemente utilizzate al fine di stimare la massa muscolare, così come quella grassa: tomografia computizzata (CT scan), risonanza magnetica (MRI) e densitometro a doppio fascio di raggi X (DXA). La CT scan e la MRI sono considerate sistemi di imaging molto precisi che possono agevolmente separare la massa grassa dai tessuti. Infatti, queste strumentazioni sono da considerarsi *gold standard* per la quantificazione della massa muscolare in ricerca. Il costo molto alto e la limitata disponibilità di equipaggiamenti nella maggior parte dei centri per la clinica e la ricerca, nonché l'esposizione a radiazioni, limita l'uso di queste tecniche *total body* per la routine della pratica clinica (105). La DXA è una soluzione alternativa alle precedenti, sia in ambito clinico che in ambito di ricerca, inoltre, ha la possibilità di monitorare la densità minerale, con un'esposizione di raggi molto contenuta. Il principale svantaggio di questa tecnica risiede nel volume dell'equipaggiamento, la DXA è molto

voluminosa, tuttavia si presta bene negli studi epidemiologici su grande scala, poiché l'esame dura dai 7 ai 10 minuti (105).

L'analisi mediante bioimpedenziometria elettrica (BIA) stima il volume di massa grassa e magra. Il test è molto economico e la strumentazione è molto facile da usare. I risultati sono affidabili e ripetibili, sia in soggetti sani che in soggetti allettati. La BIA, usata in condizioni standard, è stata impiegata per un lavoro longitudinale che prevedeva un periodo maggiore di 10 anni (106); la sua predittività correlava in modo elevato con la predizione a dieci anni sviluppata mediante MRI. La BIA predice i volumi corporei mediante equazioni validate in popolazioni multietniche (107) e valori normali di riferimento sono stati stabiliti per entrambi i sessi, adulti e anziani bianchi. La validità della BIA ha consentito l'elaborazione di equazioni di predizione della massa muscolare, tra queste l'equazione di Janssen (107) ha trovato largo impiego nella definizione clinica di sarcopenia.

L'equazione tiene conto dell'altezza del soggetto (cm), della resistenza derivata dalla BIA (ohms), del sesso del paziente (0 per le donne e 1 per gli uomini) e dell'età del soggetto (anni):

$$\text{Massa muscolare} = 0.401 \text{ altezza}^2 / R50 + 3.825 \text{ sesso} - 0.071 \text{ età} + 5.102 \text{ (107)}$$

L'equazione è stata sviluppata e cross-validata con MRI total-body in un campione di 269 soggetti (maschi e femmine, età 18-86, IMC 16-48 Kg/m²) (107).

La BIA può essere utilizzata per la predizione della composizione in alternativa alla DXA (108-110), anche se in particolari soggetti, dove vige uno stato infiammatorio marcato, la predizione non è efficace.

2.1.4 Test di funzione

Handgrip test:

La valutazione globale della forza muscolare nel singolo individuo è molto complessa. Nella pratica si cerca di scegliere test che siano sufficientemente accurati ma anche semplici, potendo quindi essere utilizzati sia in prevenzione che in diagnosi e terapia. In genere, si fa riferimento ai muscoli dell'arto superiore o dell'arto inferiore o ancora ai muscoli respiratori. Al momento, la misura della forza di presa della mano (FPM) è l'opzione utilizzata con maggiore frequenza. La dinamometria della mano misura la FPM ed è considerata un test di fitness neuromuscolare, espressione della forza di contrazione di una serie di muscoli dell'avambraccio e della mano e strettamente correlata alla forza esercitata da altri gruppi muscolari (111). In tal senso la FPM rientra tra i metodi di valutazione della capacità funzionale del sistema muscolare e quindi dello stato di nutrizione. La misura della FPM può essere utilizzata con obiettivi diversi: nella valutazione dei deficit motori, in riabilitazione, nella medicina dello sport, nella pratica sportiva ecc. La forza di presa della mano (handgrip strength), così come intesa in

nutrizione applicata, è indice della forza di contrazione (prevalentemente isometrica) esercitata dai muscoli dell'avambraccio e della mano responsabili dell'estensione dell'avambraccio, della flessione dei metatarsi e delle falangi, della flessione delle dita e dell'adduzione del pollice. I muscoli dell'avambraccio coinvolti sono: il gruppo che agisce sul complesso articolare del gomito, in particolare i muscoli brachioradiale, supinatore, pronatore rotondo e pronatore quadrato favoriscono l'estensione dell'avambraccio, determinando i movimenti di supinazione e di pronazione; il gruppo dei sei muscoli flessori della mano e delle dita che partono tutti dall'epitroclea e comprendono il muscolo flessore radiale del carpo, il palmare lungo e il flessore ulnare del carpo che flettono la mano, un muscolo intermedio (il flessore superficiale delle dita) e due flessori profondi delle dita (il flessore profondo delle dita ed il flessore lungo del pollice); il gruppo dei muscoli estensori che sono organizzati in muscoli superficiali, inseriti sull'epicondilo-laterale (estensore radiale lungo e breve del carpo, estensore delle dita e del mignolo ed estensore ulnare del carpo), e profondi (abducente lungo del pollice ed estensore breve e lungo del pollice). Tutti insieme lavorano per il movimento di supinazione del pollice e di estensione dell'indice. Per quanto riguarda i muscoli della mano, durante la presa, le dita si piegano e la mano tende a chiudersi per la contrazione dei muscoli flessori lunghi, superficiali e profondi delle dita, i quali flettono la seconda e la terza falange, mentre i muscoli lombricali e gli interossei flettono la prima falange. Il pollice si flette per l'azione del muscolo flessore lungo del

pollice. Nella presa a piena mano i muscoli flessori delle dita agiscono nel mantenere l'oggetto e il pollice semiflesso completa la chiusura. Il muscolo adduttore del pollice è l'artefice della presa, per cui il pollice viene spinto contro il margine laterale del dito indice piegato ad uncino. Un certo numero di studi in letteratura ha anche dimostrato come essa sia strettamente correlata alla forza esercitata da altri gruppi muscolari (111). La misura della FPM fa inoltre parte di batterie multitest per la valutazione dell'efficienza (fitness) neuromuscolare (112).

Standardizzazione del test

L'utilità della misura della FPM dipende in primo luogo dalla sua attendibilità, a sua volta influenzata dalle condizioni e dalle modalità con cui è effettuato il test. Diversi fattori possono influire sulla misura della FPM a cominciare dalle dimensioni della mano e dall'ampiezza e dal tipo di impugnatura del dinamometro. Considerata con particolare attenzione è la posizione del corpo e soprattutto dell'arto superiore; per alcuni autori la FPM è significativamente influenzata dal grado di flessione del gomito mentre altri assecondano l'idea che tali differenze siano marginali (112). Resta pure da definire come comportarsi nel caso di pazienti allettati. Tra le possibilità di misurazione si ricordano: a) individuo in piedi con gomito completamente disteso; b) individuo in piedi con il gomito flesso di 90°; c) individuo seduto, con le spalle abdotte, il gomito flesso di 90°; d) individuo seduto, avambraccio in posizione neutrale e il polso flesso tra 0 e 30°; e) individuo seduto con le spalle abdotte, il gomito flesso di 90° e appoggiato ad un supporto; f) individuo supino, gomito flesso di

90°, polso in posizione neutrale. Per quanto riguarda il numero delle misurazioni, nella maggioranza degli studi disponibili in letteratura la misura della FPM è ripetuta per due o tre volte con un intervallo che varia da uno a tre minuti. Di fatto la gran parte dei lavori, che hanno proposto valori di riferimento per la FPM, utilizza tre misure ripetute (113-123), con l'eccezione di Anawke et al. (124) con cinque misure, di Brennan et al. (125) con due misure e di Massy-Westropp et al. (126) con una sola misura. Nell'elaborazione-interpretazione dei dati, i lavori sui valori di riferimento per la FPM considerano i valori massimi o i valori medi delle misure ripetute; Luna-Heredia et al. (127) indicano sia il valore massimo che quello medio con una differenza fra i due che raggiunge i 2-3 kg. Nel campione della letteratura già citato, in 18/30 lavori era considerato il valore massimo e in 9 il valore medio per l'emilato d'interesse. In rari casi è utilizzato il valore più alto (massimo o medio) dei due emilati. Per quanto riguarda la scelta dell'emilato nella standardizzazione del test, la FPM è in media maggiore per l'emilato dominante (128). Sotto l'aspetto pratico, comunque, in una discreta percentuale di destrimani la FPM può essere più elevata per l'arto superiore sinistro e in una discreta percentuale di mancini per l'arto superiore destro (128). Gli studi che si sono interessati dei valori di riferimento della FPM presentano i risultati per entrambi gli arti superiori ed è questa una procedura consigliabile perché fornisce una sorta di immediato controllo sull'attendibilità dei dati. I valori sono espressi facendo riferimento agli emilati come destro e sinistro (113-114, 116,

120-121, 125-126) o come dominante e non dominante (118-119, 122, 124). Corish et al. (117) considerano il solo emilato non dominante e Angst et al. (123) il solo emilato dominante mentre Hanten et al. (115) descrivono i valori sia come dominante/non dominante che come destro/sinistro. Se si considerano i 30 articoli della letteratura già menzionati, emerge la tendenza a misurare la FPM su entrambi gli emilati (15 lavori), mentre 6 fanno riferimento al solo emilato dominante e 5 al solo emilato destro.

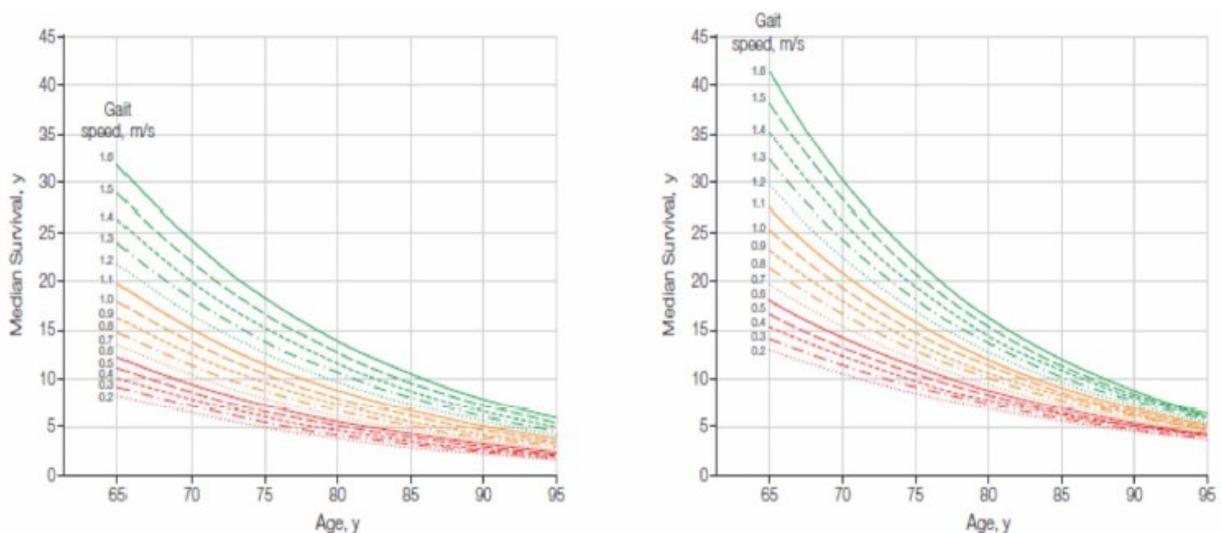
Il test per la forza di presa della mano è semplice ed economico e richiede l'uso di un dinamometro specifico. La struttura di questo strumento è piuttosto semplice: è dotato di una scala graduata che indica il valore della forza impressa, che è determinato grazie alla presenza di una resistenza a molla o idraulica. Il concetto che sta alla base del principio di funzionamento dell'apparecchio, nonché di molti altri strumenti costituiti da molle, è la legge di Hooke, secondo la quale l'allungamento subito da una molla (x) è direttamente proporzionale alla forza applicata e alla costante di proporzionalità (k), detta costante elastica, che dipende dalla molla ($F = k * x$). I modelli a disposizione sono molti: ad esempio in letteratura sono citati i dinamometri Jamar, Lafayette, Takei, ecc. Da un punto di vista pratico resta il problema di come controllare l'accuratezza dell'apparecchio, poiché dopo la taratura in fabbrica non sono indicate modalità standard per ulteriori verifiche nel merito. La riproducibilità delle misure di FPM è comunque considerata

buona ma resta influenzata dalla precisione dello strumento, dalle procedure utilizzate e dalla variabilità biologica.

Gait speed test:

Il gait speed test è comunemente noto come test della velocità del passo. E' incluso nel toolbox del National Institute of Health (129) per la sua obiettività, validità, affidabilità, facilità di somministrazione e basso costo (130). Per poter utilizzare il gait speed come criterio obiettivo, la procedura della prova deve essere coerente. Diversi studiosi hanno riportato distanze di percorrenza differenti (20 piedi, 10 metri e 20 metri) per la determinazione della velocità di andatura (129-131). Il gait speed è stato suddiviso in due diverse misure di velocità: il gait speed comodo (o preferito) e il gait speed veloce (o massimo). Il gait speed comodo viene definito come la velocità del passo usuale, confortevole, di una persona, mentre il gait speed veloce rappresenta l'andatura a ritmo auto-selezionato della persona, come il passo più veloce possibile in modo sicuro (131-132). Il gait speed è predittore di sopravvivenza, disabilità, ospedalizzazione o istituzionalizzazione, demenza e cadute dell'anziano. Identifica precocemente il soggetto con disabilità attuale o a rischio di diventarlo perché riflette il corretto funzionamento di molti organi (encefalo, sistema nervoso periferico, muscoli, ossa, cuore e polmoni) (133). Il test della velocità del cammino è estremamente semplice, poiché richiede soltanto di conteggiare i secondi necessari per percorrere una distanza nota, misurata in metri. Partendo dalla stazione eretta, la persona sottoposta al test viene invitata a camminare alla sua abituale velocità

(gait speed comodo) per alcuni metri, in genere da circa 2 a 6 m. Un gruppo di studiosi ha individuato la velocità di 0,8 m/s come la soglia al di sopra della quale le aspettative di sopravvivenza migliorano, indipendentemente da età e sesso (134). In particolare, si è evidenziato che per ogni incremento della velocità del cammino di 0,1 m/s c’è un significativo aumento dell’aspettativa di sopravvivenza dopo 5 e 10 anni (Figura 21); poiché nel gruppo esaminato la velocità media era di 0,9 m/s, se ne può dedurre che un miglioramento della performance deambulatoria di circa il 10% influisce in modo significativo sulla sopravvivenza degli over 65.



A PDF of enlarged graphs is available at <http://www.jama.com>.

Figura 21: Aspettativa di vita media per età e gait speed (134)

Il gait speed rappresenta, quindi, un potente strumento che può avere valore predittivo. Cesari et al hanno riferito che una velocità del passo inferiore a 1 m / sec identifica persone ad alto rischio di salute, con alto

rischio di mortalità e disabilità fisica in soggetti anziani sani (135). Anche Montero-Odasso et al hanno rilevato che la velocità di andatura è predittiva di eventi avversi in pazienti anziani; pertanto, raccomandano di considerare la velocità del passo come un "Segno vitale" (136). Hardy et al. hanno dimostrato che miglioramenti nella velocità di andatura sono correlati ad una sostanziale riduzione della mortalità (137). Studenski et al hanno riferito che una velocità del passo inferiore a 0,6 m/sec è predittiva per il futuro rischio di ospedalizzazione e di declino della salute e delle funzioni (134).

2.1.5 Trattamento dietetico

L'approccio più razionale da seguire per rallentare il decorso della sarcopenia non può escludere un'adeguata nutrizione, tesa a preservare le masse muscolari dell'anziano e a prevenirne la perdita. E' noto che gli amminoacidi sono necessari per il mantenimento della salute muscolare del soggetto anziano (138). Circa 300-600 grammi di proteine muscolari sono quotidianamente degradati e risintetizzati nelle 24 ore, con completo rinnovo del pool delle proteine muscolari del corpo umano ogni 3-4 mesi. L'assunzione di cibo stimola il grado di sintesi muscolare proteica, determinando un bilancio proteico positivo. Dopo l'assunzione di un pasto contenente proteine, il grado di sintesi proteica rimane elevato per oltre 5 ore, con un picco 2-3 ore dopo l'assunzione (139). E' stato dimostrato che nel soggetto adulto una dose pari a circa 15-20

grammi di proteine (o 7,5 grammi di amminoacidi essenziali) è sufficiente a stimolare il picco massimo di sintesi muscolare proteica (140). Probabilmente, nell'anziano per ottenere il medesimo picco massimo di sintesi proteica è necessaria una quantità maggiore di proteine, pari a 35 grammi come dimostrato da Pennings et al. (141)

La biodisponibilità degli amminoacidi gioca un ruolo determinante nella regolazione del metabolismo proteico del soggetto anziano ed è per questo motivo che una terapia nutrizionale deve necessariamente essere tesa al recupero della sensibilità muscolare ed allo stimolo proteico-sintetico indotto dagli amminoacidi, andando a combattere la resistenza anabolica. Nel corso degli ultimi anni, l'analisi delle diverse strategie nutrizionali ha permesso di definire alcuni concetti chiave, che riguardano:

- la quantità raccomandata di assunzione proteica per l'anziano sano;
- la quantità raccomandata di assunzione proteica per l'anziano con patologia acuta o cronica;
- il ruolo dell'attività fisica in associazione all'assunzione dietetica nel mantenere la forza muscolare e la funzione nell'anziano;
- gli aspetti pratici della somministrazione alimentare di proteine (fonte e qualità delle proteine dietetiche; timing dell'assunzione proteica e assunzione di energia).

Quantità raccomandata di assunzione proteica per l'anziano sano

Per mantenere e recuperare il muscolo, gli anziani hanno bisogno di assumere un quantitativo maggiore di proteine con la dieta, rispetto ai giovani; le persone anziane dovrebbero consumare un apporto medio giornaliero di proteine pari a un range di 1,0-1,2 g/Kg di peso corporeo. La soglia per pasto anabolico di assunzione di proteine/aminoacidi deve essere maggiore nei soggetti anziani (da 25 a 30 g di proteine per pasto, contenente circa 2,5-2,8 g di leucina), in confronto ai giovani adulti. La fonte delle proteine, i tempi di assunzione, la supplementazione con integratori di aminoacidi possono essere considerati nel formulare raccomandazioni per l'assunzione di proteine con la dieta negli anziani.

Raccomandazioni nell'assunzione proteica in corso di patologie acute o croniche

In caso di presenza di patologie, la quantità addizionale di proteine da assumere o la richiesta di proteine dipendono dalla patologia, dalla sua gravità, dallo stato nutrizionale del soggetto prima dell'esordio della malattia e dall'impatto della patologia sullo stato di nutrizione. La maggior parte dei soggetti anziani, che presentano una patologia acuta o cronica, ha un'aumentata necessità di assunzione di proteine (da 1,2 a 1,5 g/Kg di peso corporeo/die); soggetti con patologie critiche o con grave malnutrizione possono arrivare ad avere un fabbisogno di proteine pari a 2 g/Kg di peso corporeo/die. Soggetti anziani con grave insufficienza renale (tasso di filtrazione glomerulare < 30 ml/min/1,73 m²) che non

sono in dialisi rappresentano un’eccezione e devono limitare l’assunzione di proteine.

Qualità delle proteine e specifici aminoacidi

La lista degli aminoacidi essenziali è identica per i giovani e per gli anziani. Non ci sono evidenze che indichino che la digestione delle proteine e la capacità di assorbimento cambino in modo significativo con l’età. L’assunzione di proteine ad assorbimento veloce può rappresentare un vantaggio rispetto alle proteine ad assorbimento lento. Un arricchimento con leucina o una miscela di aminoacidi ramificati può essere d’aiuto nell’aumentare la massa e la funzione muscolare, anche se ulteriori studi sono necessari per supportare specifiche raccomandazioni. L’assunzione di beta-idrossimetil-butirrato (β -HMB) può attenuare la perdita di massa muscolare ed aumentare la massa muscolare e la forza anche se ulteriori studi sono necessari per supportare specifiche raccomandazioni. Una supplementazione con creatina può essere giustificata nei soggetti anziani, in particolare quelli che presentano un deficit di creatina o sono ad alto rischio di deficit.

Timing dell’assunzione delle proteine e degli aminoacidi e tipologia di assorbimento delle proteine

Nel soggetto anziano una ripartizione del fabbisogno proteico suddivisa su più pasti durante la giornata non è sufficiente a determinare un picco plasmatico di aminoacidi capace d’indurre uno stimolo proteino-sintetico

in un tessuto muscolare che ha significativamente ridotto la sua sensibilità a tale stimolo. Come già sottolineato, è necessario che un soggetto anziano assuma almeno 30 grammi di proteine per pasto per avere l'anabolismo proteico, come mostrato nella figura 22; in questo modo si riesce ad ottenere un incremento della sintesi proteica ed una riduzione della proteolisi, grazie ad un importante aumento della concentrazione aminoacidica plasmatica (142).

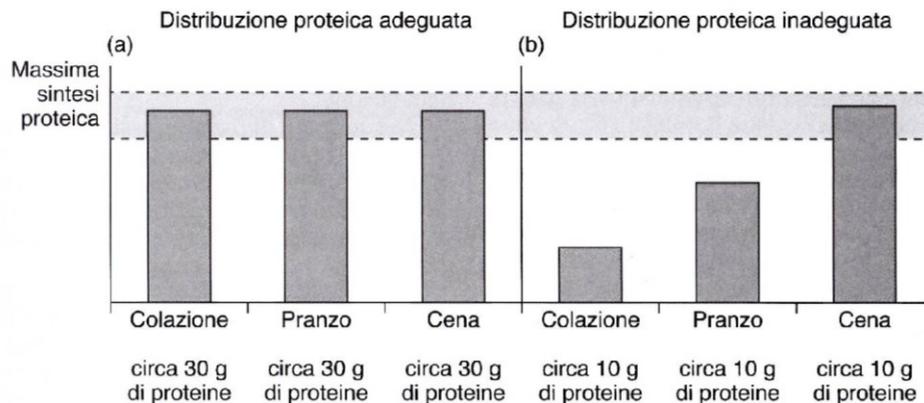


Figura 22: Timing dell'assunzione proteica

Non tutte le proteine alimentari possiedono le stesse proprietà in termini di cinetica: la velocità d'assimilazione degli aminoacidi alimentari ed il loro effetto sulla regolazione del metabolismo proteico sono in funzione delle caratteristiche molecolari della proteina. Questa caratteristica ha dato luogo alla distinzione delle proteine alimentari in veloci e lente. Le proteine alimentari a veloce assorbimento sono quelle di siero di latte, che sono la frazione beta-globulinica, caratterizzate da ottima digeribilità, basso contenuto in lattosio ed elevato valore biologico. Le proteine con

tempo di assorbimento medio-alto sono le proteine dell'uovo, caratterizzate da un buon valore biologico. Le proteine con tempo di assorbimento medio sono le proteine del latte (caratterizzate da minor digeribilità per la presenza di lattosio) e le proteine della soia (caratterizzate da valore biologico basso). La proteina a lento assorbimento è la caseina, ricca in glutammina. Le proteine idrolizzate risultano più facilmente assimilabili rispetto a quelle intatte e, tra le idrolizzate, le proteine ottenute dal siero del latte (frazione beta-globulinica) possiedono la più alta velocità d'assimilazione. Fra le proteine vanno privilegiate quelle di origine animale, come carne, pesce, latte e derivati, uova, perché forniscono, nelle giuste proporzioni, tutti gli aminoacidi essenziali che hanno un potente effetto di stimolo sulla sintesi proteica.

2.1.6 Attività fisica

L'esercizio fisico nei pazienti sarcopenici richiede una particolare attenzione, in termini di qualità e di quantità. Gli anziani dovrebbero seguire un piano che raccomandi l'adeguato livello di attività fisica, in termini di intensità, frequenza e durata, attraverso un approccio graduale nel tempo (143). L'attività fisica per gli anziani include attività ricreative e attività spese nel tempo libero, attività di trasporto (camminare o andare in bicicletta), attività lavorative (se il soggetto è ancora occupato nel lavoro), attività casalinghe (lavori domestici, attività di comunità). (144).

Oltre ai diversi impedimenti, l'invecchiamento è caratterizzato da un progressivo declino della capacità di esercizio aerobico (massimo consumo di ossigeno), dovuto ad una riduzione dell'efficienza cardiovascolare (a livello organico o sistemico) e ad una riduzione della quantità o qualità dei mitocondri presenti a livello del muscolo scheletrico (a livello cellulare). (145-148). E' ben noto che l'esercizio aerobico induce un incremento dei mitocondri a livello del muscolo scheletrico, soprattutto nel soggetto anziano. L'adattamento mitocondriale del muscolo all'esercizio aerobico sembra essere il risultato dell'aumentata trascrizione dei geni mitocondriali, indotta dall'esercizio stesso. L'attività aerobica migliora il controllo metabolico, riduce lo stress ossidativo e ottimizza le capacità di esercizio. I soggetti anziani dovrebbero praticare un'attività aerobica di moderata intensità per almeno 30 minuti al giorno, cinque volte a settimana, oppure un'attività aerobica di elevata intensità per almeno 20 minuti al giorno, tre volte a settimana (143). D'altro canto, l'esercizio di resistenza rappresenta un intervento sicuro, fattibile ed efficace per indurre ipertrofia muscolare e aumentare la resistenza muscolare. L'esercizio di resistenza sembra aumentare la sintesi proteica muscolare (149), l'attivazione e la proliferazione delle cellule satelliti (150), la produzione di ormoni anabolici e la riduzione di citochine ad attività catabolica (151). Inoltre, è stato dimostrato come l'esercizio di resistenza sia in grado di aumentare sia le fibre muscolari di tipo I che quelle di tipo II nel soggetto anziano, provocando un aumento della forza muscolare (152).

Per migliorare la massa e la forza muscolare negli anziani, è consigliato praticare esercizi che implicano l'utilizzo di una o più articolazioni (a corpo libero o con l'utilizzo di macchine), che presentano una velocità di sollevamento da lento a moderato, per 1-3 serie ad esercizio, con il 60-80% di carico massimo, per 8-12 ripetizioni, con una pausa di 1-3 minuti tra le serie, 2-3 giorni alla settimana (153). Per aumentare la potenza negli anziani è richiesta l'esecuzione di esercizi che utilizzano pesi da leggeri a moderati (30-60% di un carico massimo), per 6-10 ripetizioni, con un'alta velocità di ripetizione (152). Durante l'allenamento di resistenza, il carico deve essere aumentato progressivamente in modo tale da mantenere l'intervallo desiderato di ripetizioni per serie di esercizio fisico. Gli anziani dovrebbero svolgere attività di potenziamento muscolare utilizzando i principali gruppi muscolari per mantenere o aumentare la massa e la forza muscolare (86). Infine, un allenamento progressivo di resistenza (Progressive Resistance Training – PRT) risulta efficace per migliorare la forza e la funzionalità fisica negli anziani, ma questo approccio richiede cautela. In diversi trials, il PRT è stato condotto 2-3 volte a settimana ad alte intensità. Un programma di PRT ha mostrato avere un effetto positivo sulla forza muscolare e ha determinato un piccolo ma significativo miglioramento sull'abilità fisica. Un allenamento progressivo di resistenza è risultato un intervento efficace per migliorare la forza muscolare e la funzionalità fisica negli anziani, includendo prestazioni funzionali di attività semplici così come complesse (154). In ogni caso, per ridurre il rischio di infortuni e di altri

eventi avversi, il soggetto anziano dovrebbe consultare il proprio medico per il tipo e la quantità di attività fisica da svolgere (155).

2.1.7 Analisi statistiche

Qualsiasi caratteristica che può essere misurata o categorizzata è denominata variabile. Se una variabile può assumere numerosi valori tali che qualsiasi risultato è determinato dal caso, essa è nota come variabile casuale. Le variabili casuali sono rappresentate di solito da lettere maiuscole quali X, Y e Z. Una variabile casuale discreta può assumere solo un numero finito o numerabile di risultati. Un esempio è lo stato civile: un individuo può essere non sposato, sposato, divorziato o vedovo. Una variabile casuale continua, come il peso o l'altezza, può assumere qualsiasi valore nell'ambito di uno specifico intervallo. Ogni variabile casuale ha una corrispondente distribuzione di probabilità. Una distribuzione di probabilità applica la teoria della probabilità per descrivere il comportamento di una variabile casuale. Nel caso di variabili discrete, essa specifica tutti i possibili risultati della variabile casuale insieme alla probabilità che ciascuno di essi si verifichi. Nel caso di variabili continue, ci consente di determinare le probabilità associate a determinati range di valori. Se una variabile casuale può assumere molti valori, una distribuzione di probabilità può rivelarsi inadatta a sintetizzare il suo comportamento. Nel caso di una distribuzione di dati raggruppati, però, possiamo descrivere una distribuzione di probabilità

utilizzando una misura di tendenza centrale ed una di dispersione. Il valore medio di una variabile casuale è noto come media (μ) della popolazione; la dispersione dei valori relativi a tale media è la varianza della popolazione (σ).

Distribuzione normale o Gaussiana

La distribuzione normale (o distribuzione Gaussiana) è la distribuzione continua più utilizzata in statistica. La distribuzione normale è importante in statistica per tre motivi fondamentali: diversi fenomeni continui sembrano seguire, almeno approssimativamente, una distribuzione normale; la distribuzione normale può essere utilizzata per approssimare numerose distribuzioni di probabilità discrete; la distribuzione normale è alla base dell'inferenza statistica classica in virtù del teorema del limite centrale. La distribuzione normale ha alcune importanti caratteristiche:

- La distribuzione normale ha una forma campanulare e simmetrica (Figura 23)
- Le sue misure di posizione centrale (valore atteso, mediana) coincidono
- Il suo range interquartile è pari a 1,33 volte lo scarto quadratico medio, cioè copre un intervallo compreso tra $\mu - 2/3\sigma$ e $\mu + 2/3\sigma$
- La variabile aleatoria con distribuzione normale assume valori compresi tra $-\infty$ e $+\infty$

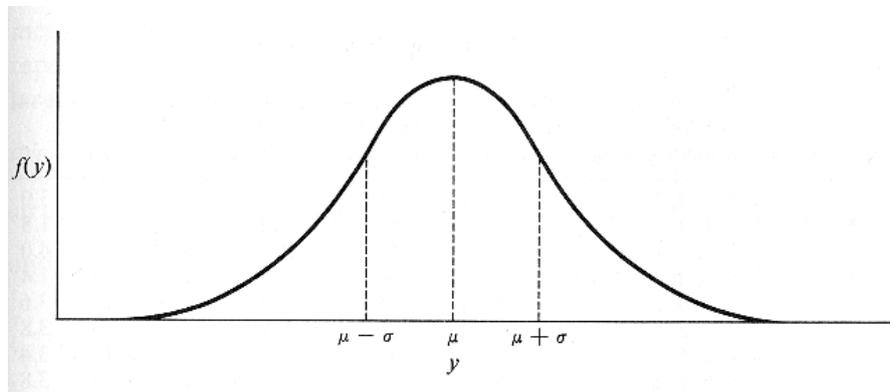


Figura 23: Distribuzione normale o gaussiana

Molte variabili statistiche che osserviamo nella realtà hanno una distribuzione con caratteristiche simili a quelle della distribuzione normale.

Distribuzione t-student

Nel calcolare gli intervalli di confidenza per una media μ non nota di una popolazione, abbiamo sempre assunto che σ , la deviazione standard della popolazione, fosse nota. In realtà, ciò è improbabile; se μ non è nota, è probabile che anche σ non lo sia. In questo caso, gli intervalli di confidenza sono calcolati in modo simile, ma invece di considerare la distribuzione normale, l'analisi si basa su una nuova distribuzione di probabilità nota come distribuzione t di Student. In teoria delle probabilità la distribuzione di Student, o t di Student, è una distribuzione di probabilità continua che governa il rapporto tra due variabili aleatorie, la prima con distribuzione normale e la seconda il cui quadrato ha distribuzione chi quadrato. Questa distribuzione interviene nella stima

della media di una popolazione che segue la distribuzione normale, e viene utilizzata negli omonimi test t di Student (per dati appaiati e non) per la significatività e per ogni intervallo di confidenza della differenza tra due medie.

Il test t di Student è un test statistico che serve per confrontare due gruppi di dati replicati; confronta la differenza tra la media dei due gruppi considerando la dispersione dei dati espressa come deviazione standard. I calcoli da eseguire per effettuare il test t sono un po' complicati perciò non entreremo nei dettagli.

A titolo di curiosità, la formula di calcolo del valore t è:

$$t = \frac{m_a - m_b}{s \sqrt{\frac{n_a n_b}{n_a + n_b}}}$$

The diagram shows the formula for the t-test with three annotations: a pink arrow points to the numerator $m_a - m_b$ with the label "differenza tra le due medie"; a green arrow points to the s in the denominator with the label "deviazione standard media"; and a blue arrow points to the square root term $\sqrt{\frac{n_a n_b}{n_a + n_b}}$ with the label "fattore di dimensione".

dove s è la deviazione standard media delle deviazioni standard dei due campioni, cioè la radice quadrata della varianza che si ottiene sommando le devianze dei due campioni e dividendo per la somma dei gradi di libertà.

Una volta trovato il valore t , esso va confrontato con quelli tabulati (le tabelle si trovano in tutti i libri di statistica) al fine di stabilire se la differenza fra le due medie non sia dovuta al caso.

Affinché il test sia valido, è indispensabile che i dati delle popolazioni da analizzare siano distribuiti secondo una curva normale o approssimativamente tale. Poiché si assume che le forme delle distribuzioni originarie siano note, mentre i valori di alcuni parametri, come le medie e le deviazioni standard, non lo sono, questo test rientra tra i test parametrici. Ovviamente oggi il test t si esegue al computer con l'aiuto di apposito software (SPSS). Importantissimo è che nel confronto fra due medie, non si può procedere «ad occhio» ma è indispensabile ricorrere al test statistico.

Metodi non parametrici

Se i dati non rispettano le assunzioni necessarie per l'applicazione delle tecniche tradizionali, devono allora essere utilizzati metodi non parametrici di inferenza statistica. Le tecniche non parametriche si basano su un minor numero di assunzioni sulla natura delle distribuzioni originarie. Pertanto, sono talvolta denominati metodi indipendenti dalla distribuzione. I test di ipotesi non parametrici seguono la stessa procedura generale dei test parametrici. Prima di tutto facciamo delle supposizioni sulle popolazioni originarie attraverso la formulazione di un'ipotesi nulla; calcoliamo, poi, il valore del test statistico utilizzando i dati contenuti in un campione casuale di osservazioni. A seconda del risultato statistico, rifiutiamo o meno l'ipotesi nulla.

Capitolo 3

Sviluppo del lavoro

3.1 Indici di Massa Muscolare per la determinazione della Sarcopenia

Per stabilire nuovi Indici di Massa Muscolare (IMM) per la determinazione della sarcopenia, è stato condotto uno studio su 1814 pazienti, di età compresa tra i 20 ed i 75 anni, afferenti all'U.O.C. di Dietoterapia nell'adulto e nell'anziano del Dipartimento di Medicina Clinica dell'Università "Federico II" di Napoli. Ciascun paziente è stato sottoposto ad un'attenta valutazione dello stato nutrizionale mediante la rilevazione delle misure antropometriche (peso, altezza, circonferenze corporee, pliche corporee). Un'analisi bioimpedenziometrica (Akern BIA 101) è stata condotta per la valutazione della composizione corporea. E' stata, altresì, eseguita un'attenta anamnesi fisio-patologica ed una valutazione dei parametri bioumorali (Glicemia, Colesterolemia totale e

frazionata, Trigliceridemia, Transaminasemia, Quadro proteico, Emocromo, Azotemia, Creatininemia, Uricemia, Sideremia, Ferritinemia) per verificare l'eleggibilità dei soggetti. Sono stati esclusi tutti quei soggetti che presentavano patologie concomitanti in grado di influenzare la composizione corporea, quali: neoplasie, osteoporosi conclamata, diabete e malattie metaboliche, distrofia muscolare.

Per definire i nuovi cut-off di IMM, i pazienti reclutati sono stati suddivisi in più gruppi, in base al sesso, all'età e all'Indice di Massa Corporea (IMC). In particolare:

- 517 soggetti (360 femmine) ($IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$), di età compresa tra i 20 ed i 40 anni, sono stati studiati per ottenere nuovi cut off di indice di massa muscolare in una popolazione di adulti obesi.
- 412 soggetti (313 femmine) ($IMC < 24 \text{ Kg/m}^2$), di età compresa tra i 20 ed i 40 anni, sono stati studiati per ottenere nuovi cut off di indice di massa muscolare in una popolazione di adulti normopeso.
- 591 soggetti (426 femmine) ($IMC > 32 \text{ Kg/m}^2$), di età compresa tra i 65 ed i 75 anni, sono stati studiati per ottenere nuovi cut off di indice di massa muscolare in una popolazione di anziani obesi.
- 294 soggetti (202 femmine) ($IMC < 27 \text{ Kg/m}^2$), di età compresa tra i 65 ed i 75 anni, sono stati studiati per ottenere nuovi cut off di indice di massa muscolare in una popolazione di anziani normopeso.

La massa muscolare (MM) è stata calcolata, per ciascun paziente, mediante la formula di Janssen:

$$\text{Massa muscolare} = 0.401 \text{ altezza}^2 / R50 + 3.825 \text{ sesso} - 0.071 \text{ età} + 5.102^{(107)}$$

La formula applicata tiene conto dell’altezza al quadrato (cm), della resistenza a 50 Hz derivata dall’esame bioimpedenziometrico, del sesso (valore 0 per le femmine, valore 1 per gli uomini) e dell’età dei soggetti (anni). Dalla massa muscolare così ottenuta è stato possibile calcolare l’indice di massa muscolare (IMM) per ciascun individuo mediante la seguente formula:

$$\text{IMM} = \text{MM} / \text{altezza}^2 \text{ (Kg/m}^2\text{)}$$

Per ciascuna popolazione è stato calcolato il valore medio di IMM. I cut-off di IMM sono stati ottenuti sottraendo dal valore medio 1 o 2 Deviazioni Standard (DS), per determinare una Sarcopenia di classe I o di classe II, rispettivamente.

3.2 Prevalenza di Sarcopenia in una popolazione di Anziani Obesi

Una popolazione di anziani obesi (591, 426 donne - età > 65 anni; IMC > 30 Kg/m²) è stata reclutata presso gli ambulatori dell’U.O.C. di Dietoterapia nell’adulto e nell’anziano del Dipartimento di Medicina Clinica dell’Università “Federico II” di Napoli. Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad un’attenta valutazione dello stato nutrizionale per la determinazione della prevalenza di sarcopenia. Sono state rilevate le

misure antropometriche (peso, altezza, circonferenze corporee, pliche corporee). Un'analisi bioimpedenziometrica (Akern BIA 101) è stata condotta per la valutazione della composizione corporea. E' stata, altresì, eseguita un'attenta anamnesi fisio-patologica ed una valutazione dei parametri bioumoralì (Glicemia, Colesterolemia totale e frazionata, Trigliceridemia, Transaminasemia, Quadro proteico, Emocromo, Azotemia, Creatininemia, Uricemia, Sideremia, Ferritinemia) per verificare l'eleggibilità dei soggetti. Sono stati esclusi tutti quei soggetti che presentavano patologie concomitanti in grado di influenzare la composizione corporea, quali: neoplasie, osteoporosi conclamata, diabete e malattie metaboliche, distrofia muscolare. Per ciascun soggetto è stato calcolato l'IMM, come descritto precedentemente. Per definire la prevalenza della sarcopenia, in questo campione, sono stati utilizzati i cut-off di IMM derivati dalle popolazioni di uomini e donne adulte obese. In particolare, sono stati utilizzati valori di IMM pari a 9,6 e 8,5 Kg/m² per determinare una sarcopenia di classe I e di classe II, rispettivamente, nella popolazione di uomini anziani obesi; diversamente, sono stati utilizzati valori di IMM pari a 8,3 e 7,3 Kg/m² per determinare una sarcopenia di classe I e di classe II, rispettivamente, nella popolazione di donne anziane obese.

Tutti i soggetti sono stati osservati per la valutazione della performance fisica mediante gait speed test e la valutazione della forza muscolare mediante handgrip. In particolare, per la valutazione della performance fisica, mediante gait speed test, è stato chiesto a ciascun paziente di

percorrere una distanza di 6 metri con andamento costante e senza affaticarsi. Il soggetto veniva posizionato 1,5 metri prima della linea di partenza e veniva seguito fino a 1,5 metri dopo la linea di arrivo. Un cronometro veniva attivato nel momento in cui il soggetto varcava la linea di partenza e veniva stoppato quando il secondo piede del paziente varcava la linea di arrivo. Sono state eseguite tre misurazioni per ciascun paziente e ne è stato registrato il valore medio.

La forza muscolare è stata valutata mediante handgrip (Lafayette 78010), come già descritto precedentemente.

Infine, analisi di regressione lineare sono state condotte per determinare l'eventuale correlazione tra IMM e gait speed, così come tra IMM ed handgrip.

3.3 Trattamento dietetico

Per determinare gli effetti di una dieta ipocalorica moderatamente ricca in proteine (1,2 g/Kg/die) sul peso corporeo e sulla massa muscolare, sono stati reclutati 1272 pazienti anziani obesi (1030 donne - età > 65 anni; IMC > 30 Kg/m²) presso gli ambulatori dell'U.O.C. di Dietoterapia nell'Adulto e nell'Anziano del Dipartimento di Medicina Clinica dell'Università “Federico II” di Napoli. Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad un'attenta valutazione dello stato nutrizionale per la determinazione della prevalenza di sarcopenia. Sono state rilevate le misure antropometriche (peso, altezza, circonferenze corporee, pliche

corporee). Un'analisi bioimpedenziometrica (Akern BIA 101) è stata condotta per la valutazione della composizione corporea. E' stata, altresì, eseguita un'attenta anamnesi fisio-patologica ed una valutazione dei parametri bioumorali (Glicemia, Colesterolemia totale e frazionata, Trigliceridemia, Transaminasemia, Quadro proteico, Emocromo, Azotemia, Creatininemia, Uricemia, Sideremia, Ferritinemia) per verificare l'eleggibilità dei soggetti. Sono stati esclusi tutti quei soggetti che presentavano patologie concomitanti in grado di influenzare la composizione corporea, quali: neoplasie, osteoporosi conclamata, diabete e malattie metaboliche, distrofia muscolare. Per ciascun soggetto è stato calcolato l'IMM, come descritto precedentemente. Per definire la prevalenza della sarcopenia, in questo campione, sono stati utilizzati i cut-off di IMM derivati dalle popolazioni di uomini e donne adulte obese. In particolare, sono stati utilizzati valori di IMM pari a 8,6 Kg/m² per determinare una sarcopenia di classe II, nella popolazione di uomini anziani obesi; diversamente, sono stati utilizzati valori di IMM pari a 7,3 Kg/m² per determinare una sarcopenia di classe II, nella popolazione di donne anziane obese. Per ciascun soggetto è stata, altresì, calcolata l'area muscolare del braccio (AMB), secondo la formula:

$$AMB = CB - (PT \times \pi)$$

CB=circonferenza braccio

PT= plica tricipitale

Questo ci ha permesso di monitorare ulteriormente gli eventuali cambiamenti della massa muscolare.

Nel valutare gli effetti del trattamento dietetico sulla perdita di massa muscolare, abbiamo considerato due diversi interventi nutrizionali:

- dieta ipocalorica e moderatamente ricca in proteine (1,2g/Kg/die);
- dieta ipocalorica contenente 0,8 g/Kg/die;

I pazienti sono stati trattati per un periodo di 3 mesi, al termine del quale è stato rivalutato lo stato nutrizionale attraverso la rilevazione delle misure antropometriche; è stata eseguita nuovamente un'analisi bioimpedenziometrica per la valutazione della composizione corporea; sono stati ricalcolati l'IMM e l'AMB; sono stati ricontrollati i parametri bioumorali. A ciascun paziente è stato chiesto di mantenere uno stile di vita attivo ed è stata consigliata una passeggiata a passo svelto per almeno 30 minuti tre volte a settimana.

L'adesione dei pazienti al trattamento dietetico è stata valutata attraverso tre recall delle 24 h non consecutive e la compilazione di un diario alimentare da parte dell'interessato.

Dieta ipocalorica e moderatamente ricca in proteine

Sulla base delle misure antropometriche è stato consigliato uno schema dietetico personalizzato volto al raggiungimento di un peso ottimale, con un apporto calorico di 20-25 Kcal per Kg di peso corporeo desiderabile al giorno. Lo schema dietetico per ogni paziente prevedeva:

- Grassi totali (25% della quota calorica totale) e grassi saturi (< 7% del totale delle calorie)

- Carboidrati 55% della quota calorica totale
- Proteine 20% della quota calorica totale

In particolare, la quota proteica prevedeva un introito di 1,2 g per Kg di peso corporeo desiderabile al giorno. Ai pazienti non è stata consigliata alcuna supplementazione con integratori proteici, ma la quota prescritta è stata raggiunta con una adeguata alimentazione ricca in proteine ad alto valore biologico, provenienti da carne, pesce, uova, latte e prodotti caseari, e da una buona fonte di proteine di origine vegetale (legumi).

La ripartizione giornaliera delle calorie prevedeva:

- 20% delle calorie totale a colazione
- 10% delle calorie totali a spuntino
- 30% delle calorie totali a pranzo
- 10% delle calorie totali a merenda
- 30% delle calorie totali a cena.

La ripartizione giornaliera delle proteine prevedeva:

- 15 g di proteine a colazione
- 30 g di proteine a pranzo
- 30 g di proteine a cena

Dieta ipocalorica contenente 0,8 g/Kg/die di proteine

Sulla base delle misure antropometriche è stato consigliato uno schema dietetico personalizzato volto al raggiungimento di un peso ottimale, con un apporto calorico di 20-25 Kcal per Kg di peso corporeo desiderabile al giorno. Lo schema dietetico per ogni paziente prevedeva:

- Grassi totali (25% della quota calorica totale) e grassi saturi (< 7% del totale delle calorie)
- Carboidrati 55% della quota calorica totale
- Proteine 20% della quota calorica totale

In particolare, la quota proteica prevedeva un introito di 0,8 g per Kg di peso corporeo desiderabile al giorno. La quota prescritta è stata raggiunta con una adeguata alimentazione contenente proteine ad alto valore biologico, provenienti da carne, pesce, uova, latte e prodotti caseari, e proteine di origine vegetale (legumi).

La ripartizione giornaliera delle calorie prevedeva:

- 20% delle calorie totale a colazione
- 10% delle calorie totali a spuntino
- 30% delle calorie totali a pranzo
- 10% delle calorie totali a merenda
- 30% delle calorie totali a cena.

La ripartizione giornaliera delle proteine prevedeva:

- 15 g di proteine a colazione
- 20 g di proteine a pranzo
- 20 g di proteine a cena

Capitolo 4

Risultati

4.1 Indici di Massa Muscolare per la determinazione della Sarcopenia

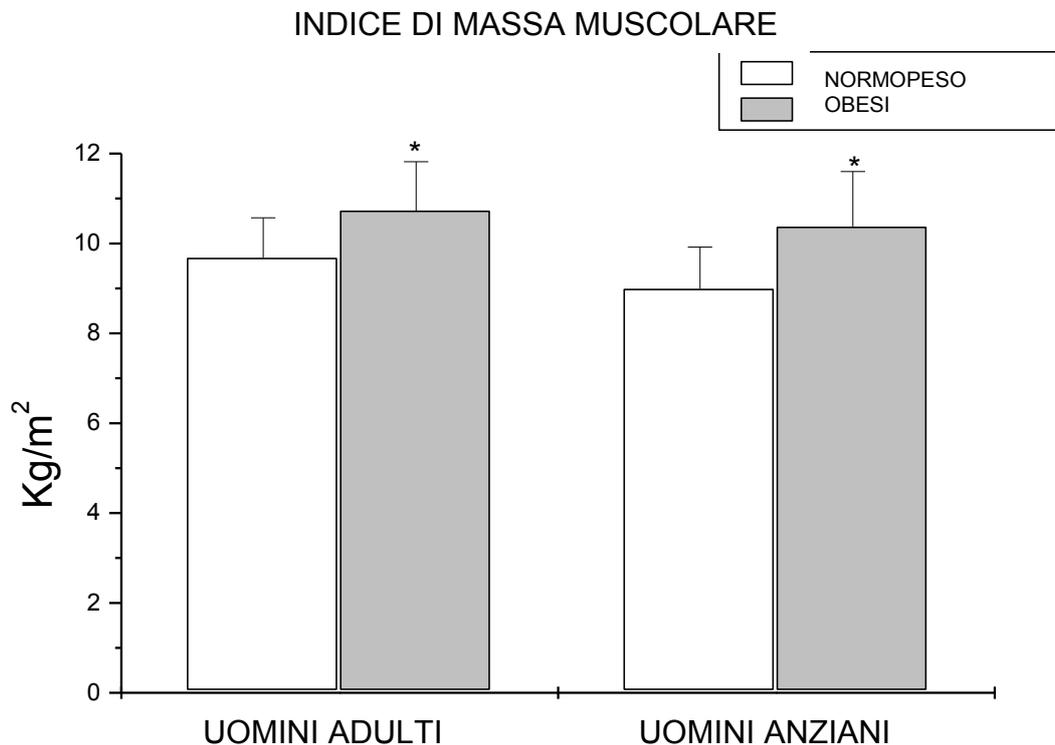
1814 pazienti, di età compresa tra i 20 ed i 75 anni, sono stati reclutati presso l'U.O.C. di Dietoterapia nell'Adulto e nell'Anziano del Dipartimento di Medicina Clinica, Università degli Studi di Napoli "Federico II". I soggetti sono stati suddivisi in base all'IMC e all'età. Per ciascun paziente è stato calcolato l'IMM e i dati sono stati riportati in tabella 8.

Tabella 8: Popolazioni di studio. Dati riportati come Media \pm DS

	N°	ETÀ (ANNI)	IMC (KG/M ²)	IMM (KG/M ²)
UOMINI ADULTI OBESI	157	32,87 \pm 6,98	34,84 \pm 4,67	10,73 \pm 1,09
UOMINI ADULTI NORMOPESO	99	29,11 \pm 7,37	24,29 \pm 2,27	9,68 \pm 0,89
UOMINI ANZIANI OBESI	165	67,99 \pm 2,53	33,89 \pm 4,37	10,38 \pm 1,22
UOMINI ANZIANI NORMOPESO	92	67,83 \pm 2,47	26,35 \pm 2,61	8,99 \pm 0,93
DONNE ADULTE OBESE	360	30,95 \pm 7,85	35,44 \pm 6,02	9,29 \pm 1,01
DONNE ADULTE NORMOPESO	313	28,45 \pm 7,59	24,13 \pm 2,49	8,06 \pm 0,63
DONNE ANZIANE OBESE	426	67,84 \pm 2,56	35,13 \pm 5,66	8,52 \pm 1,09
DONNE ANZIANE NORMOPESO	202	67,28 \pm 2,28	26,40 \pm 2,27	7,43 \pm 0,69
TOTALE	1814			

L'analisi statistica dei dati ha permesso di verificare differenze significative dell'IMM nelle popolazioni studiate. In particolare, l'IMM è risultato significativamente più alto nelle popolazioni obese rispetto alle popolazioni normopeso, adulte ed anziane ($p < 0,01$). Gli uomini adulti obesi, infatti, presentavano un IMM pari a $10,73 \pm 1,09$ Kg/m², mentre gli uomini adulti normopeso presentavano un IMM, significativamente

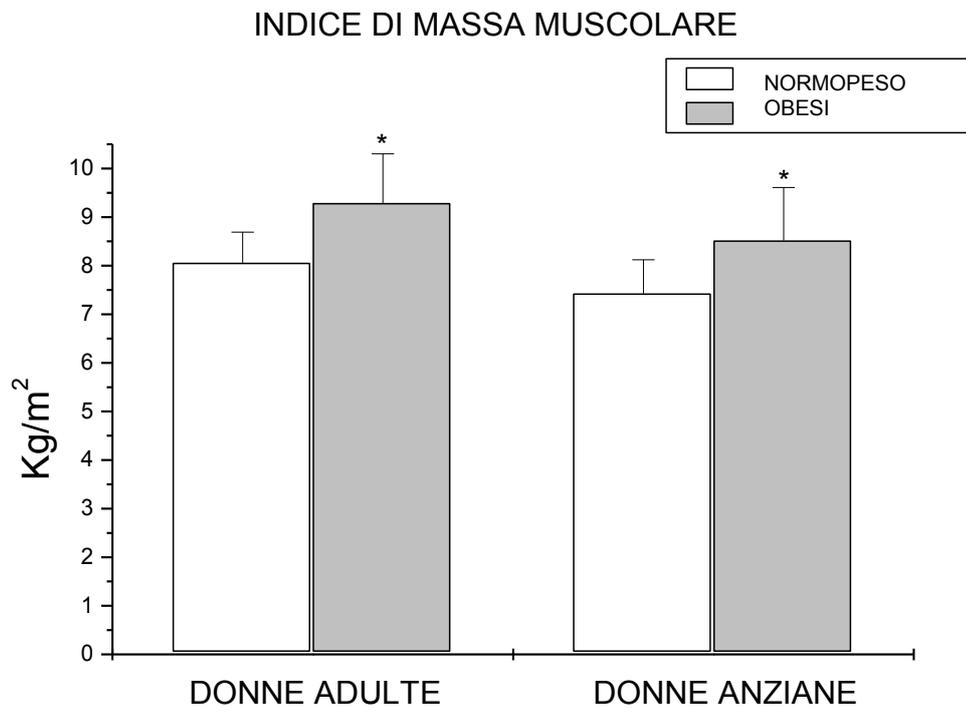
più basso ($p < 0,01$), pari a $9,68 \pm 0,89 \text{ Kg/m}^2$. La stessa differenza è stata riscontrata nelle popolazioni di uomini anziani; infatti, gli obesi anziani presentavano un IMM significativamente più alto rispetto agli anziani normopeso ($10,38 \pm 1,22$ vs $8,99 \pm 0,93 \text{ Kg/m}^2$, $p < 0,01$) (Figura 24).



*Figura 24: IMM in uomini adulti normopeso e obesi e uomini anziani normopeso e obesi * $p < 0,01$*

Allo stesso modo, le donne adulte obese presentavano un IMM pari a $9,29 \pm 1,01 \text{ Kg/m}^2$, mentre le donne adulte normopeso presentavano un IMM, significativamente più basso ($p < 0,01$), di $8,06 \pm 0,63 \text{ Kg/m}^2$. Le popolazioni di donne anziane, inoltre, hanno mostrato la stessa differenza di IMM; in particolare, le donne anziane obese presentavano un IMM

significativamente più alto rispetto alle donne anziane normopeso ($8,52 \pm 1,09$ vs $7,43 \pm 0,69$ Kg/m², $p < 0,01$) (Figura 25).



*Figura 25: IMM in donne adulte normopeso e obese e donne anziane normopeso e obese * $p < 0,01$*

Al termine di queste osservazioni, sono stati calcolati i cut-off di IMM, specifici per IMC, per la classificazione di sarcopenia moderata (classe I), espressa come Media - 1 DS, e sarcopenia severa (classe II), espressa come Media - 2 DS. I cut.off di IMM ottenuti sono riportati in Tabella 9.

Tabella 9: Cut-off di IMM

	N°	IMM	CUT OFF SARCOPENIA CLASSE I	CUT OFF SARCOPENIA CLASSE II
UOMINI ADULTI OBESI	157	10,73 ± 1,09	9,63	8,54
UOMINI ADULTI NORMOPESO	99	9,68 ± 0,89	8,79	7,89
DONNE ADULTE OBESE	360	9,29 ± 1,01	8,28	7,28
DONNE ADULTE NORMOPESO	313	8,06 ± 0,63	7,43	6,79

4.2 Prevalenza di Sarcopenia in una popolazione di Anziani Obesi

591 pazienti (426 donne - età > 65 anni; IMC > 30 Kg/m²) sono stati reclutati presso gli ambulatori dell'U.O.C. di Dietoterapia nell'Adulto e nell'Anziano del Dipartimento di Medicina Clinica dell'Università "Federico II" di Napoli. I pazienti sono stati attentamente valutati per determinare la prevalenza di sarcopenia nel campione; in particolare sono stati applicati i cut-off di IMM, specifici per sesso e IMC (Tabella 9). Utilizzando i cut-off di IMM derivati da popolazioni adulte obese (Donne: 7,3 Kg/m²; Uomini: 8,5 Kg/m²), su 426 donne anziane obese, 146 sono risultate sarcopeniche di classe I e 44 sarcopeniche di classe II.

44 anziani obesi, tra 165 uomini, presentavano una sarcopenia di classe I e 5 una sarcopenia di classe II (Figura 26). Al contrario, se avessimo applicato i cut-off derivanti da popolazioni di adulti normopeso (Donne: 6,8 Kg/m²; Uomini: 7,9 Kg/m²), solo 31 donne anziane obese sarebbero risultate sarcopeniche di classe I e 5 sarcopeniche di classe II. Allo stesso modo, solo 5 uomini anziani obesi avrebbero presentato una sarcopenia di classe I e soltanto 2 una sarcopenia di classe II (Figura 27).

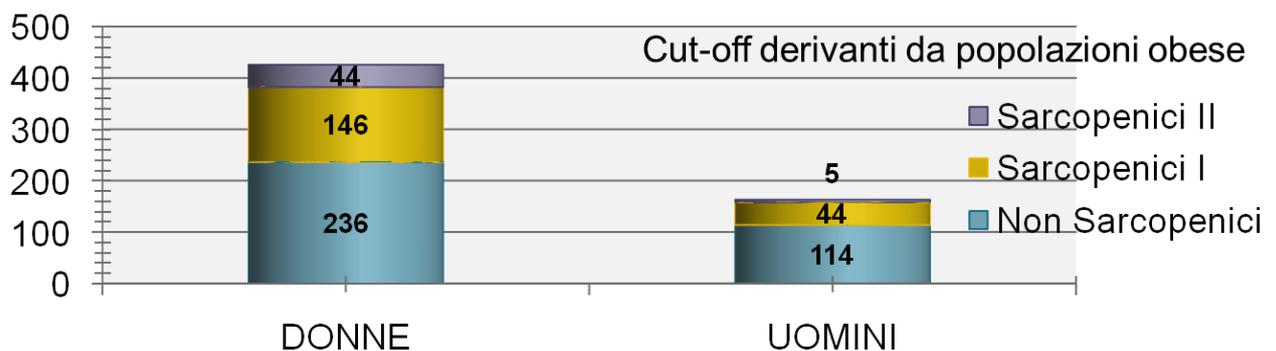


Figura 26: Prevalenza di sarcopenia in una popolazione di uomini e donne anziani obesi, cut-off derivati da popolazioni adulte obese

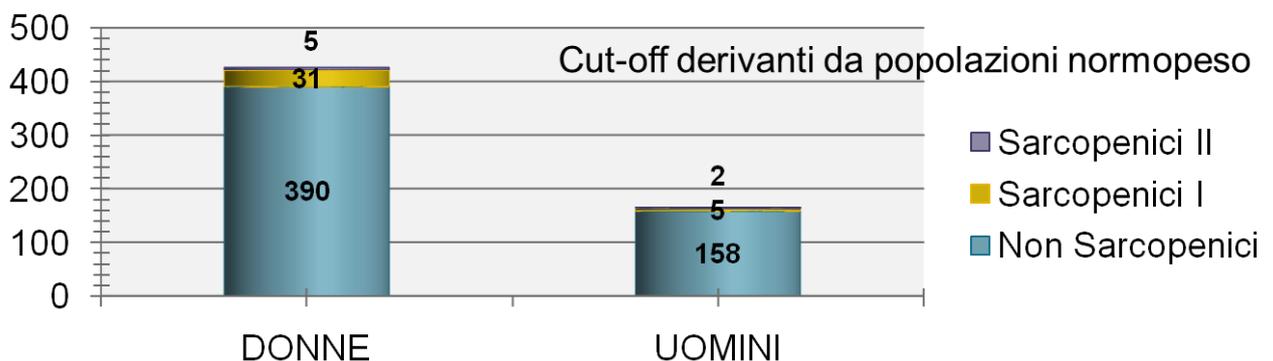


Figura 27: Prevalenza di sarcopenia in una popolazione di uomini e donne anziani obesi, cut-off derivati da popolazioni adulte normopeso

4.2.1 Valutazione funzionale in una popolazione di Anziani Obesi

540 anziani obesi non sarcopenici (382 donne; età > 65 anni; IMC > 30 Kg/m²) e 49 anziani obesi sarcopenici (Classe II) (44 donne; età > 65 anni; IMC > 30 Kg/m²) sono stati sottoposti a gait speed test per la valutazione della performance fisica. Le donne anziane obese sarcopeniche presentavano un valore di gait speed (m/s) significativamente più basso rispetto alle donne anziane obese non sarcopeniche ($0,8 \pm 0,1$ vs $1,1 \pm 0,2$ m/s, $p < 0,01$). Allo stesso modo, gli uomini anziani obesi sarcopenici presentavano un valore di gait speed (m/s) significativamente più basso rispetto agli uomini anziani obesi non sarcopenici ($0,9 \pm 0,1$ vs $1,4 \pm 0,3$ m/s, $p < 0,01$) (Tabella 10) (Figura 28).

Tabella 10: Gait speed nelle popolazioni di studio

	N°	IMC (KG/M ²)	GAIT SPEED M/S
UOMINI ANZIANI OBESI SARCOPENICI (CL-II)	5	$30,2 \pm 1,7$	$0,9 \pm 0,1$
UOMINI ANZIANI OBESI NON SARCOPENICI	158	$34,0 \pm 3,2$	$1,4 \pm 0,3$
DONNE ANZIANE OBESSE SARCOPENICHE (CL-II)	44	$31,5 \pm 2,9$	$0,8 \pm 0,1$
DONNE ANZIANE OBESSE NON SARCOPENICHE	382	$35,5 \pm 3,4$	$1,1 \pm 0,2$

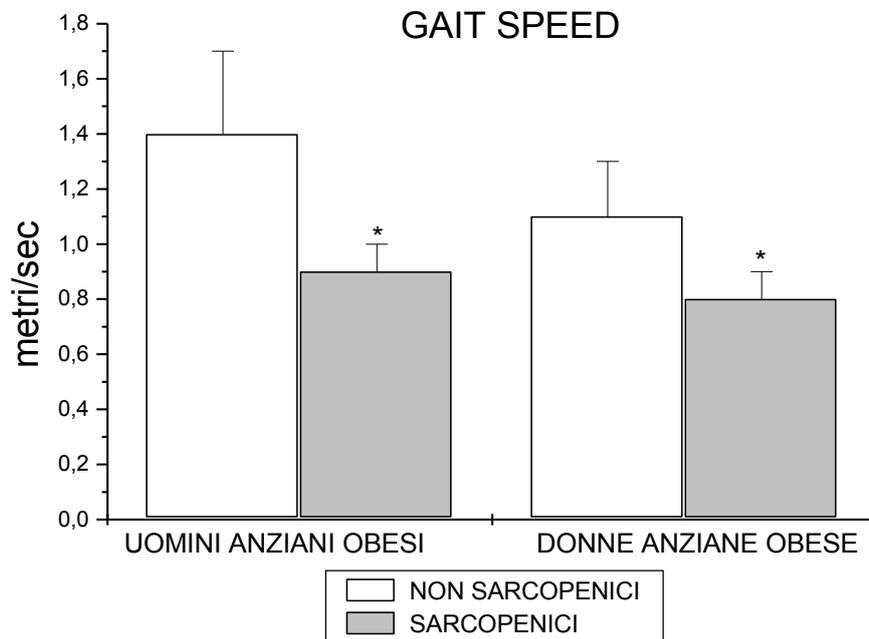


Figura 28: Gait Speed in uomini anziani obesi non sarcopenici e sarcopenici e donne anziane obese non sarcopeniche e sarcopeniche
* $p < 0,01$

Nei nostri pazienti anziani obesi non sarcopenici e sarcopenici (CL-II), l'analisi di regressione lineare ha mostrato come gait speed e IMM siano strettamente correlati (donne obese non sarcopeniche: $R^2=0,967$, $p < 0,01$; donne obese sarcopeniche: $R^2=0,809$, $p < 0,01$; uomini obesi non sarcopenici: $R^2=0,871$, $p < 0,01$; uomini obesi sarcopenici: $R^2=0,929$, $p < 0,01$) (Tabella 11)(Figure 29-30).

Tabella 11: Regressione lineare Gait-speed/IMM

	IMM (KG/M ²)	GAIT SPEED M/S	R ²	P- VALUE
UOMINI ANZIANI OBESI SARCOPENICI (CL-II)	8,2 ± 0,2	0,9 ± 0,1	0,929	p<0,01
UOMINI ANZIANI OBESI NON SARCOPENICI	10,5 ± 1,2	1,4 ± 0,3	0,871	p<0,01
DONNE ANZIANE OBESE SARCOPENICHE (CL-II)	6,9 ± 0,3	0,8 ± 0,1	0,809	p<0,01
DONNE ANZIANE OBESE NON SARCOPENICHE	8,7 ± 0,9	1,1 ± 0,2	0,967	p<0,01

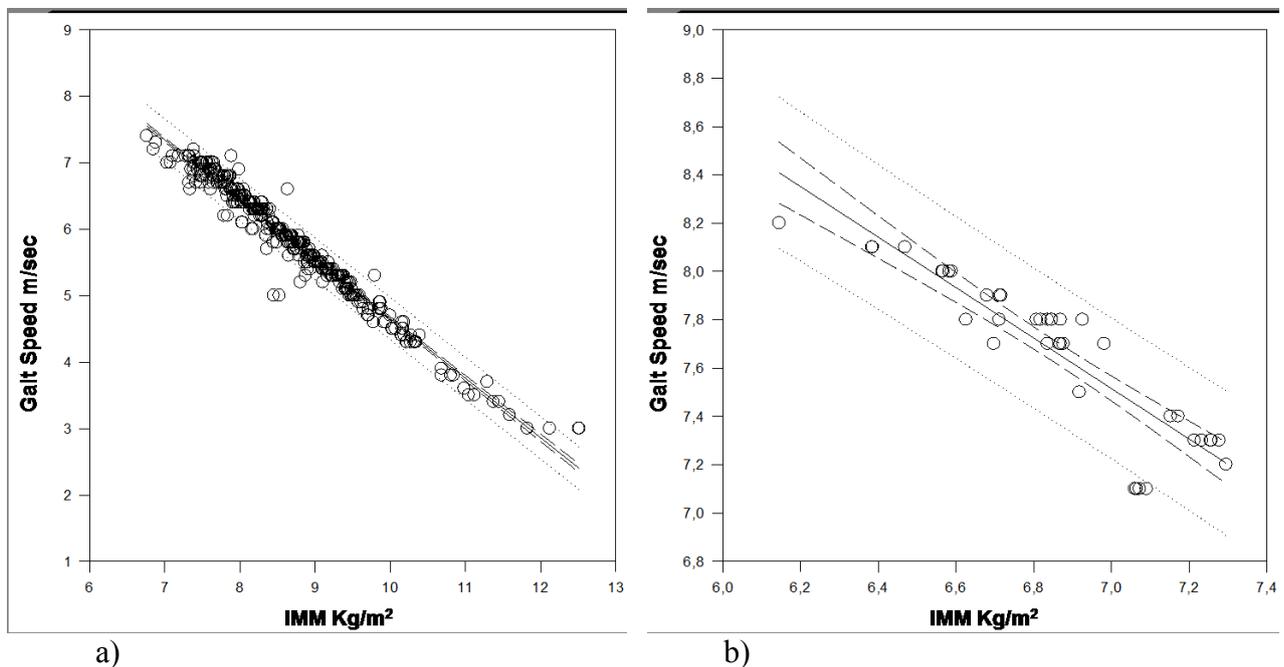


Figura 29: Correlazione tra IMM (Kg/m²) e gait speed (m/sec) in donne anziane obese non sarcopeniche (a) e donne anziane obese sarcopeniche (b)

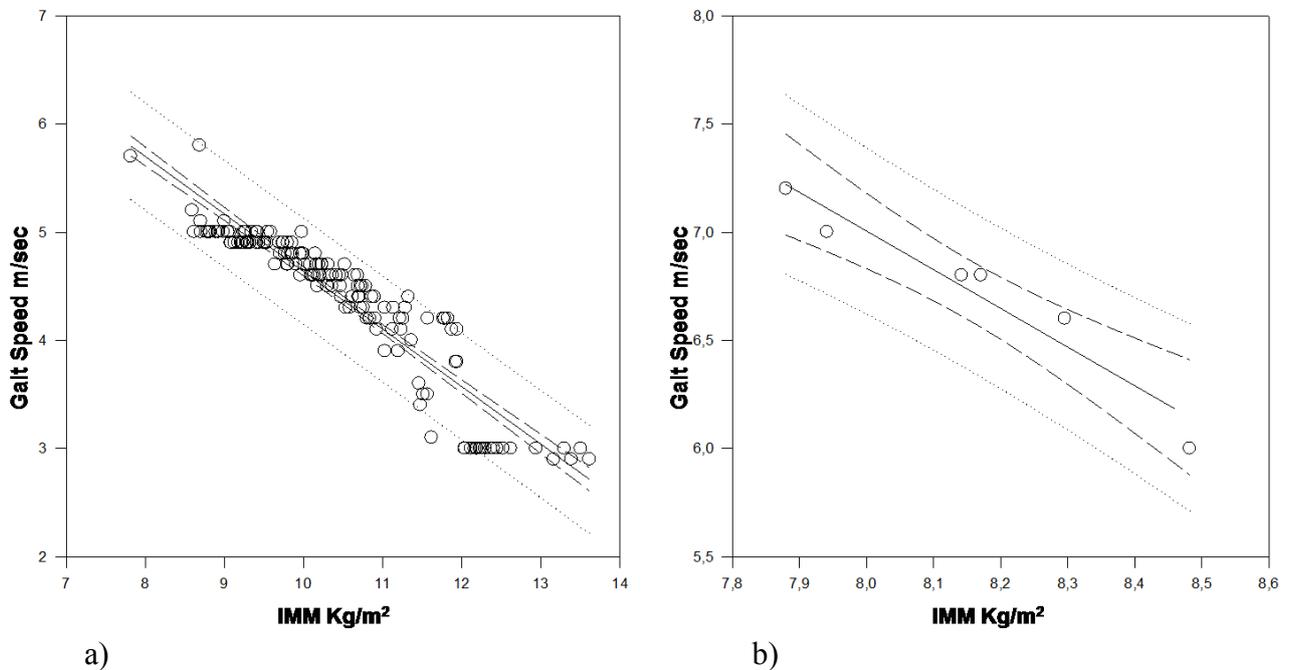


Figura 30: Correlazione tra IMM (Kg/m^2) e gait speed (m/sec) in uomini anziani obesi non sarcopenici (a) e uomini anziani obesi sarcopenici (b)

Tutti i pazienti sono stati, infine, sottoposti a valutazione della forza muscolare mediante handgrip. Le donne anziane obese sarcopeniche presentavano una forza muscolare (Kgm) significativamente più bassa rispetto alle donne anziane obese non sarcopeniche ($17,5 \pm 3,0$ vs $19,1 \pm 3,7$ Kgm, $p < 0,01$). Allo stesso modo, gli uomini anziani obesi sarcopenici presentavano un valore di handgrip (Kgm) significativamente più basso rispetto agli uomini anziani obesi non sarcopenici ($26,4 \pm 1,8$ vs $38,1 \pm 3,9$ Kgm, $p < 0,01$) (Tabella 12) (Figura 31).

Tabella 12: Handgrip nelle popolazioni di studio

	N°	IMC (KG/M ²)	HANDGRIP (KGM)
UOMINI ANZIANI OBESI SARCOPENICI (CL-II)	7	30,2 ± 1,7	26,4 ± 1,8
UOMINI ANZIANI OBESI NON SARCOPENICI	158	34,0 ± 3,2	38,1 ± 3,9
DONNE ANZIANE OBESE SARCOPENICHE (CL-II)	44	31,5 ± 2,9	17,5 ± 3,0
DONNE ANZIANE OBESE NON SARCOPENICHE	382	35,5 ± 3,4	19,1 ± 3,7

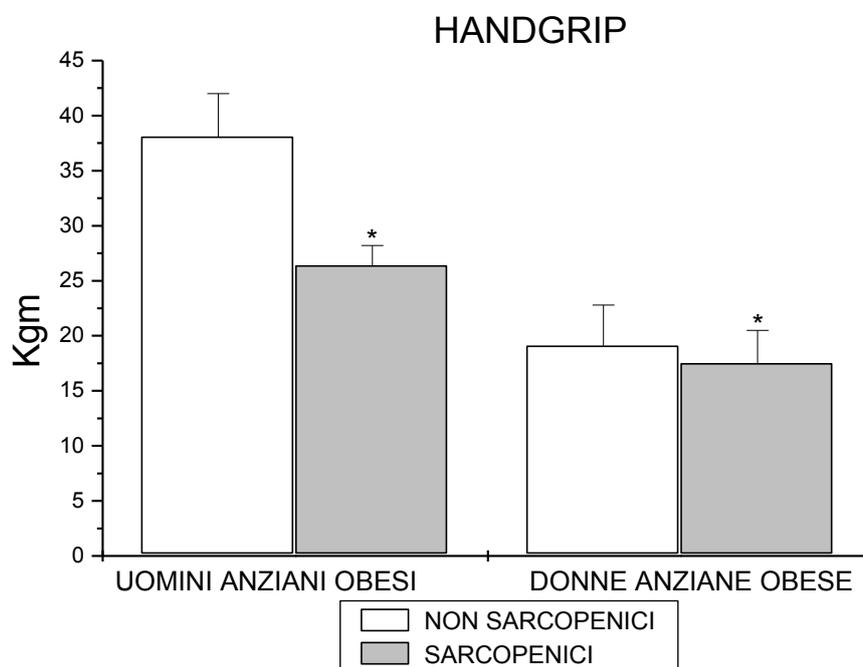


Figura 31: Handgrip in uomini anziani obesi non sarcopenici e sarcopenici e donne anziane obese non sarcopeniche e sarcopeniche
*p < 0,01

Nei nostri pazienti anziani obesi non sarcopenici e sarcopenici (CL-II), l'analisi di regressione lineare ha mostrato come handgrip e IMM siano strettamente correlati (donne obese non sarcopeniche: $R^2=0,826$, $p<0,01$; donne obese sarcopeniche: $R^2=0,379$, $p<0,01$; uomini obesi non sarcopenici: $R^2=0,502$, $p<0,01$; uomini obesi sarcopenici: $R^2=0,933$, $p<0,01$) (Tabella 13) (Figure 32-33).

Tabella 13: Regressione lineare Handgrip/IMM

	IMM (KG/M²)	HANDGRIP (Kgm)	R²	P- VALUE
UOMINI ANZIANI OBESI SARCOPENICI (CL-II)	8,2 ± 0,2	26,4 ± 1,8	0,933	p<0,01
UOMINI ANZIANI OBESI NON SARCOPENICI	10,5 ± 1,2	38,1 ± 3,9	0,502	p<0,01
DONNE ANZIANE OBESE SARCOPENICHE (CL-II)	6,9 ± 0,3	17,5 ± 3,0	0,379	p<0,01
DONNE ANZIANE OBESE NON SARCOPENICHE	8,7 ± 0,9	19,1 ± 3,7	0,826	p<0,01

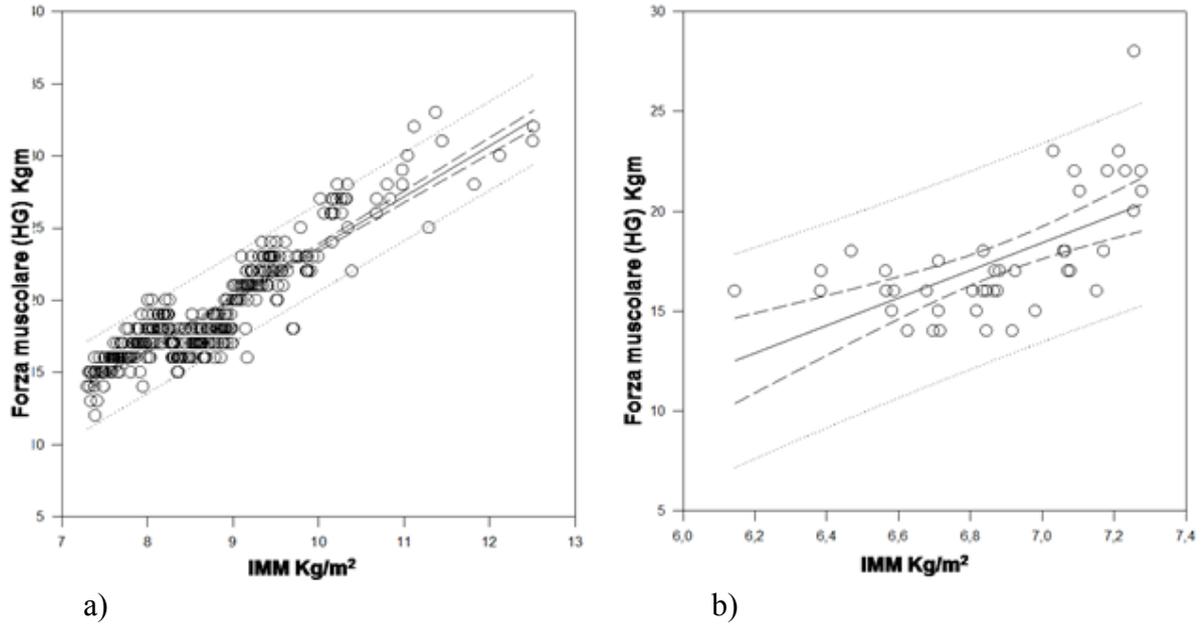


Figura 32: Correlazione tra IMM (Kg/m²) e handgrip (Kgm) in donne anziane obese non sarcopeniche (a) e donne anziane obese sarcopeniche (b)

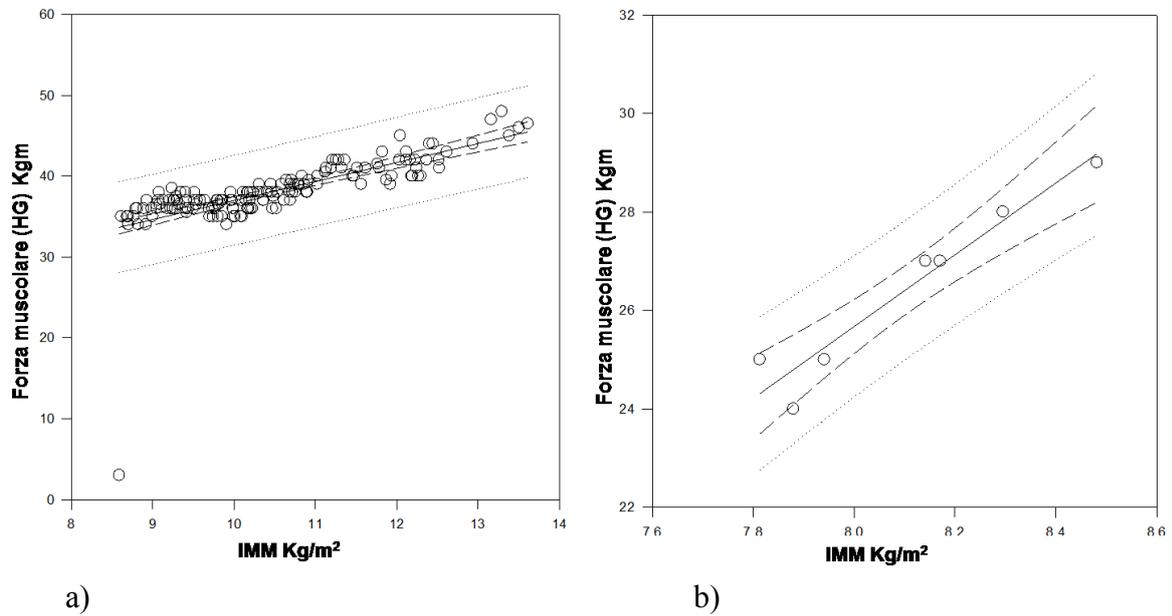


Figura 33: Correlazione tra IMM (Kg/m²) e handgrip (Kgm) in uomini anziani obesi non sarcopenici (a) e uomini anziani obesi sarcopenici (b)

4.3 Trattamento dietetico

1272 pazienti anziani obesi (1030 donne - età > 65 anni; IMC > 30 Kg/m²) sono stati reclutati, presso gli ambulatori dell'U.O.C. di Dietoterapia nell'Adulto e nell'Anziano del Dipartimento di Medicina Clinica dell'Università “Federico II” di Napoli. In questi pazienti sono stati determinati gli effetti di una dieta ipocalorica, moderatamente ricca in proteine (1,2 g/Kg/die), sul peso corporeo e sulla massa muscolare. Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad un'attenta valutazione dello stato nutrizionale per la determinazione della prevalenza di sarcopenia. Applicando i cut-off genere specifici, derivati da popolazioni di adulti obesi (Donne: 7,3 Kg/m²; Uomini: 8,5 Kg/m²), è stata determinata la prevalenza di sarcopenia nella nostra popolazione di anziani obesi. Su 1030 donne anziane obese, 104 sono risultate sarcopeniche di classe II; mentre, su 242 uomini anziani obesi, 9 presentavano una sarcopenia di classe II. Nel valutare gli effetti del trattamento dietetico sulla perdita di massa muscolare, abbiamo considerato due diversi interventi nutrizionali:

- dieta ipocalorica e moderatamente ricca in proteine (1,2g/Kg/die);
- dieta ipocalorica contenente 0,8 g/Kg/die di proteine.

I risultati ottenuti al termine del periodo di osservazione (3 mesi) sono riportati in tabella Tabella 14.

Tabella 14: Trattamenti dietetici (* $p < 0,01$)

DONNE ANZIANE OBESE NON SARCOPENICHE (1,2 g/Kg/die)		
	T₀	T₁
IMC	35,7 ± 0,2	33,9 ± 0,2*
CV	107,44 ± 0,01	103,34 ± 0,01*
IMM	8,75 ± 0,04	8,48 ± 0,04*
AMB	53,0 ± 0,6	51,20 ± 0,01*
UOMINI ANZIANI OBESI NON SARCOPENICI (1,2 g/Kg/die)		
	T₀	T₁
IMC	33,9 ± 0,3	32,3 ± 0,2*
CV	114,09 ± 0,01	108,87 ± 0,01*
IMM	10,5 ± 0,1	10,2 ± 0,1*
AMB	64,4 ± 0,9	63,01 ± 0,01*
DONNE ANZIANE OBESE SARCOPENICHE (1,2 g/Kg/die)		
	T₀	T₁
IMC	31,05 ± 0,03	30,26 ± 0,02*
CV	97,5 ± 0,1	95,6 ± 0,1*
IMM	6,96 ± 0,01	7,13 ± 0,01*
AMB	43,59 ± 0,05	43,11 ± 0,04
UOMINI ANZIANI OBESI NON SARCOPENICI (1,2 g/Kg/die)		
	T₀	T₁
IMC	30,20 ± 0,03	29,2 ± 0,4*
CV	110,3 ± 0,5	108,8 ± 0,5*
IMM	8,27 ± 0,04	8,8 ± 0,3
AMB	51,9 ± 3,3	53,2 ± 4,0
DONNE ANZIANE OBESE SARCOPENICHE (0,8 g/Kg/die)		
	T₀	T₁
IMC	32,0 ± 0,5	30,7 ± 0,5*
CV	98,5 ± 0,1	95,7 ± 0,1*
IMM	7,10 ± 0,01	6,98 ± 0,01*
AMB	46,80 ± 0,05	41,09 ± 0,05*

926 donne anziane obese non sarcopeniche sono state trattate con una dieta moderatamente ricca in proteine (1,2g/Kg/die). Dopo 3 mesi di osservazione, è stata riscontrata una riduzione significativa dell'Indice di Massa Corporea (IMC) ($33,9 \pm 0,2$ vs $35,7 \pm 0,2$ Kg/m², $p < 0,01$) (Figura 34) e della Circonferenza Vita (CV) ($103,34 \pm 0,01$ vs $107,44 \pm 0,01$ cm, $p < 0,01$) (Figura 35), come atteso. Allo stesso modo, si sono osservate riduzioni significative dell'Indice di Massa Muscolare (IMM) ($8,48 \pm 0,04$ vs $8,75 \pm 0,04$ Kg/m², $p < 0,01$) (Figura 36) e dell'Area Muscolare del Braccio (AMB) ($51,20 \pm 0,01$ vs $53,0 \pm 0,6$ cm², $p < 0,01$) (Figura 37).

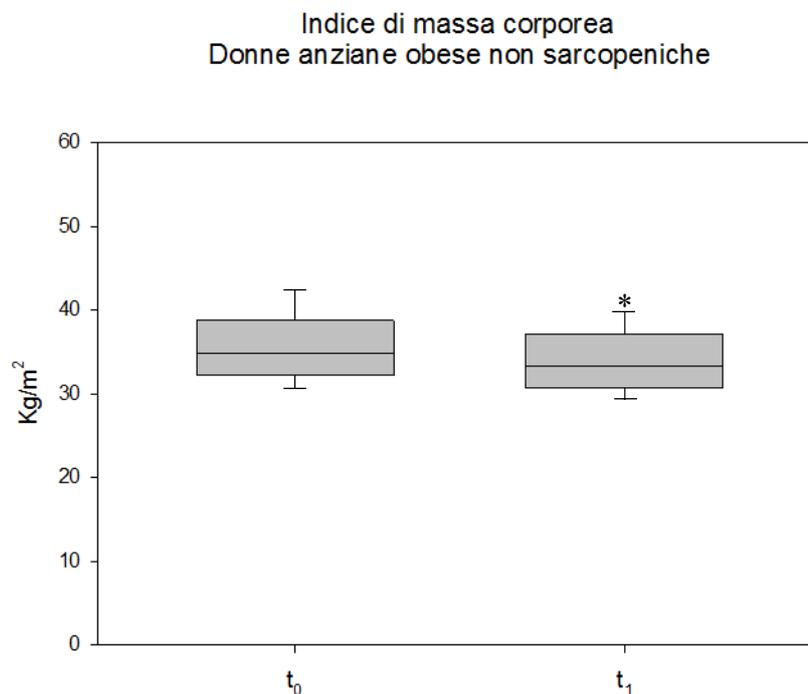
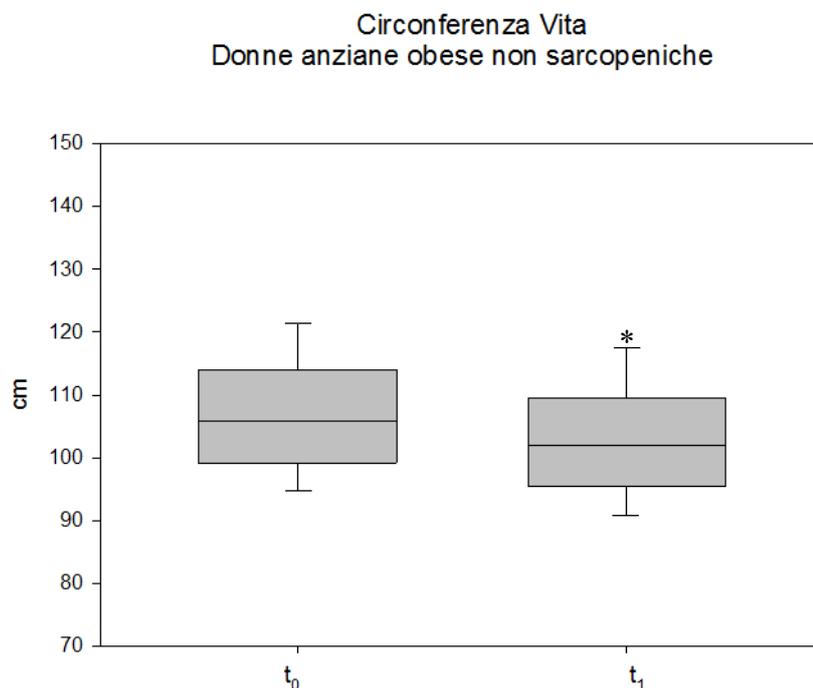
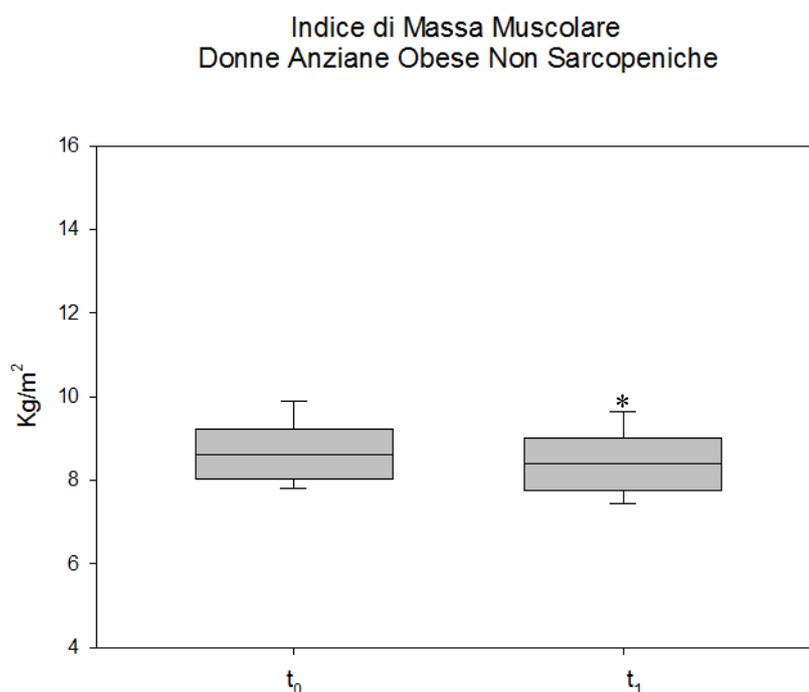


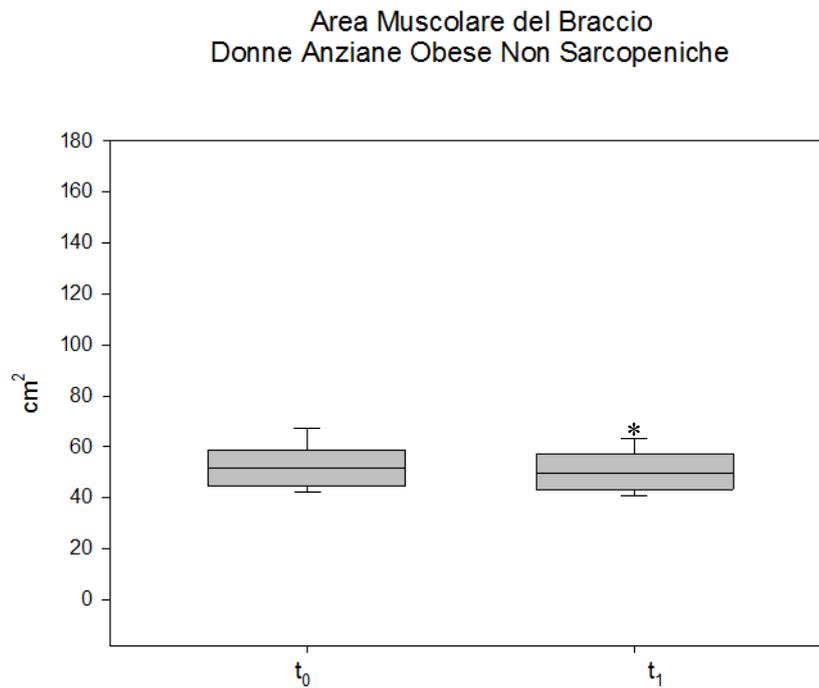
Figura 34: Variazioni dell'IMC in donne anziane obese non sarcopeniche dopo 3 mesi di trattamento con dieta ipocalorica e moderatamente iperproteica (1,2g/Kg/die)
* $p < 0,01$



*Figura 35: Variazioni della CV in donne anziane obese non sarcopeniche dopo 3 mesi di trattamento con dieta ipocalorica e moderatamente iperproteica (1,2g/Kg/die)
* $p < 0,01$*

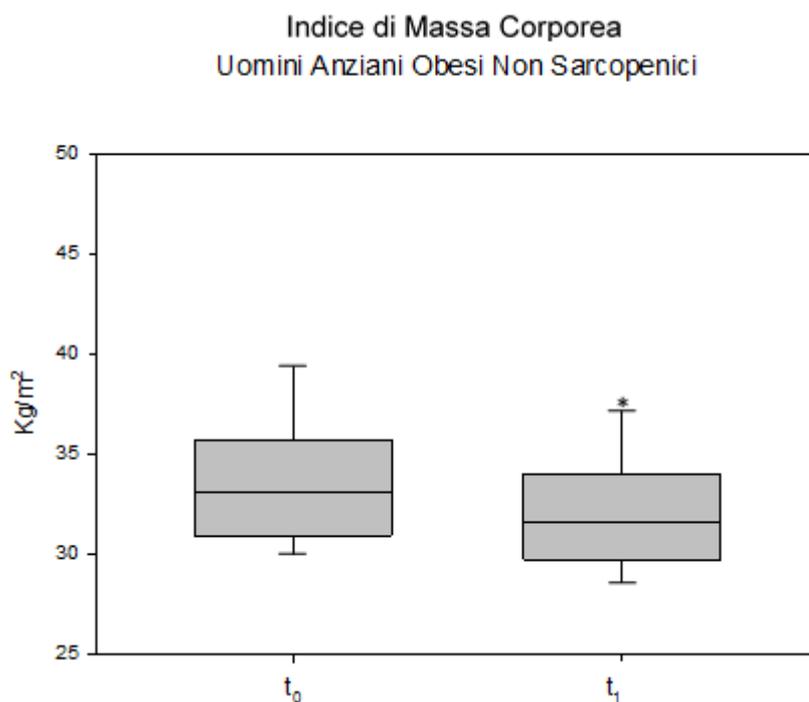


*Figura 36: Variazioni dell'IMM in donne anziane obese non sarcopeniche dopo 3 mesi di trattamento con dieta ipocalorica e moderatamente iperproteica (1,2g/Kg/die)
* $p < 0,01$*

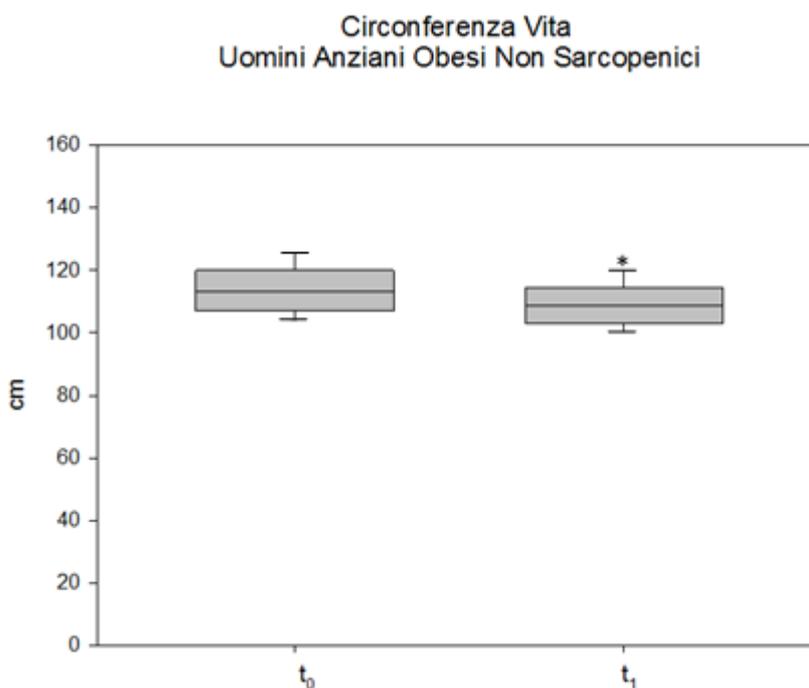


*Figura 37: Variazioni dell'AMB in donne anziane obese non sarcopeniche dopo 3 mesi di trattamento con dieta ipocalorica e moderatamente iperproteica (1,2g/Kg/die)
p<0,01

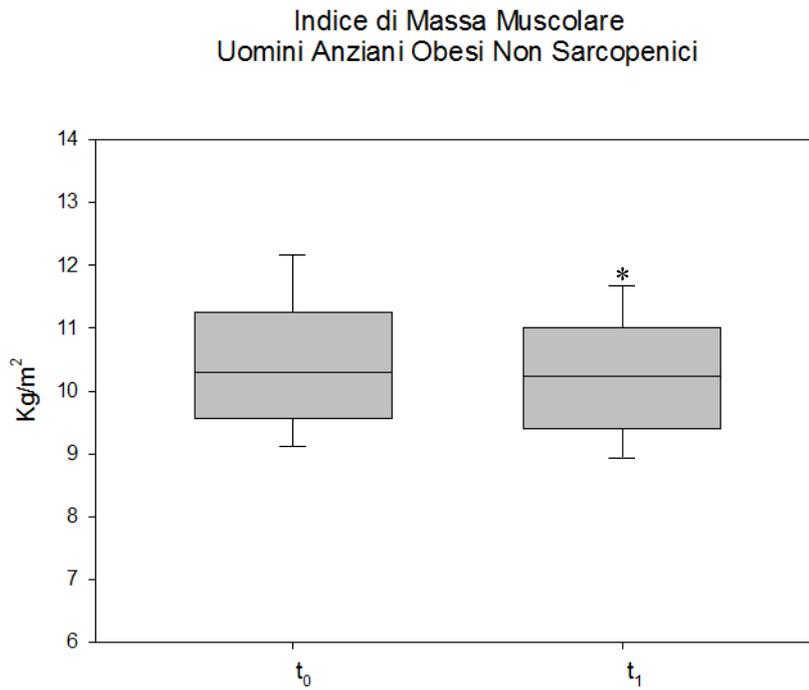
237 uomini anziani obesi non sarcopenici sono stati trattati con una dieta moderatamente ricca in proteine (1,2g/Kg/die). Dopo 3 mesi di trattamento, si sono osservate riduzioni significative dell'IMC ($32,3 \pm 0,2$ vs $33,9 \pm 0,3$ Kg/m², p<0,01) (Figura 38) e della CV ($108,87 \pm 0,01$ vs $114,09 \pm 0,01$ cm, p<0,01) (Figura 39), come atteso. Allo stesso modo, sono state riscontrate riduzioni significative dell'IMM ($10,2 \pm 0,1$ vs $10,5 \pm 0,1$ Kg/m², p<0,01) (Figura 40) e dell'AMB ($63,01 \pm 0,01$ vs $64,4 \pm 0,9$ cm², p<0,01) (Figura 41).



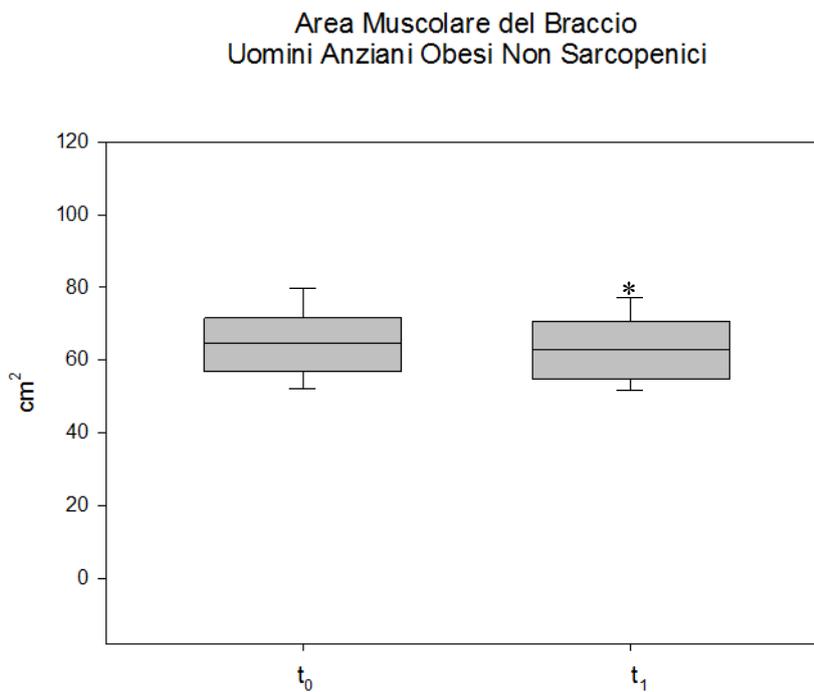
*Figura 38: Variazioni dell'IMC in uomini anziani obesi non sarcopenici dopo 3 mesi di trattamento con dieta ipocalorica e moderatamente iperproteica (1,2g/Kg/die)
* $p < 0,01$*



*Figura 39: Variazioni della CV in uomini anziani obesi non sarcopenici dopo 3 mesi di trattamento con dieta ipocalorica e moderatamente iperproteica (1,2g/Kg/die)
* $p < 0,01$*

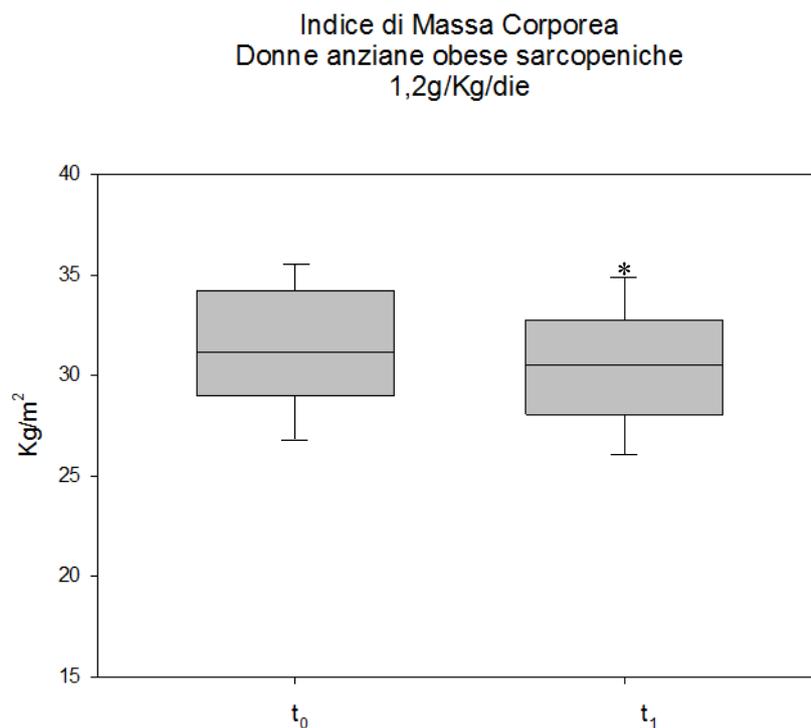


*Figura 40: Variazioni dell'IMM in uomini anziani obesi non sarcopenici dopo 3 mesi di trattamento con dieta ipocalorica e moderatamente iperproteica (1,2g/Kg/die)
* $p < 0,01$*

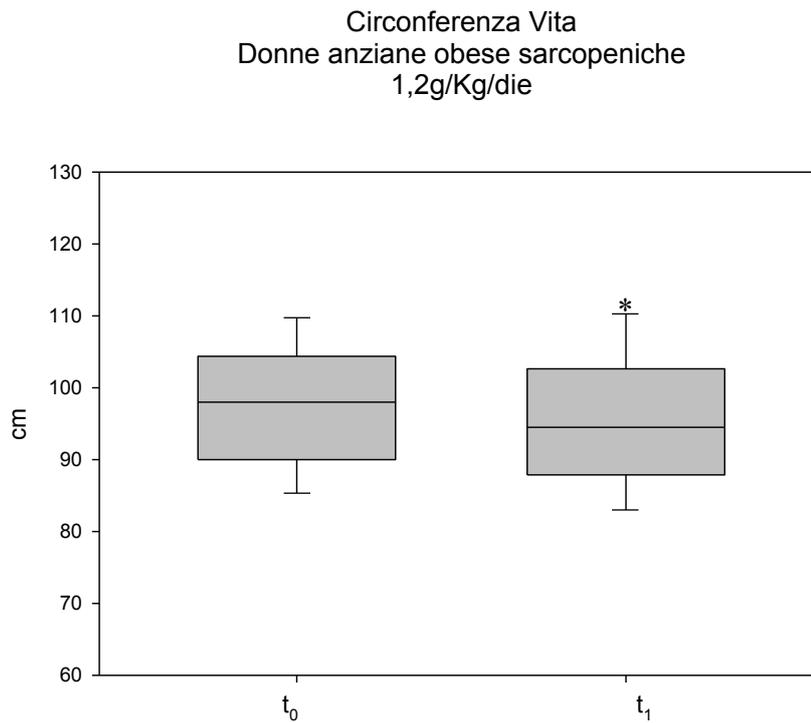


*Figura 41: Variazioni dell'AMB in uomini anziani obesi non sarcopenici dopo 3 mesi di trattamento con dieta ipocalorica e moderatamente iperproteica (1,2g/Kg/die)
* $p < 0,01$*

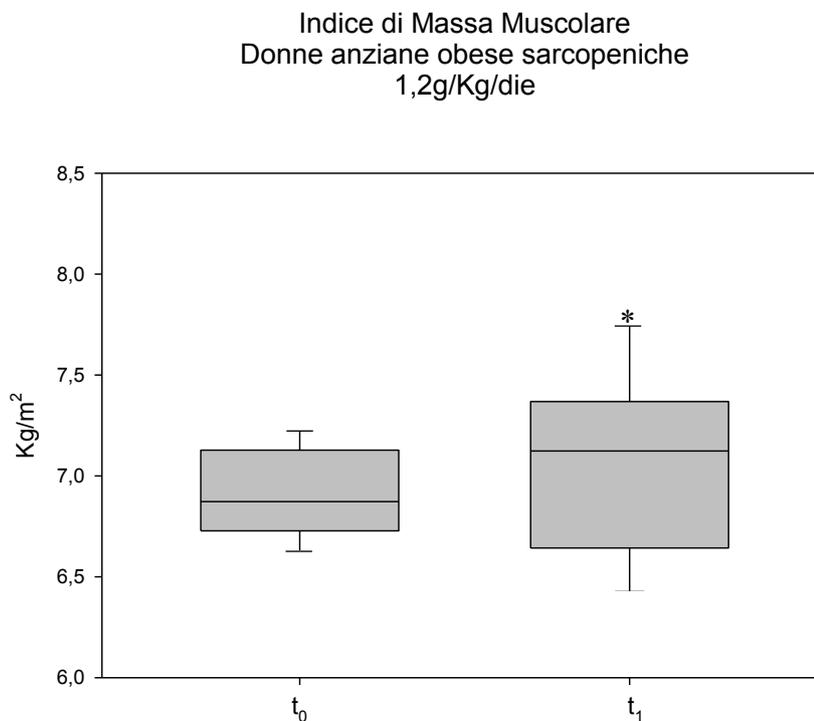
54 donne anziane obese sarcopeniche sono state trattate con una dieta contenente 1,2 g/Kg/die di proteine. Dopo 3 mesi di trattamento, si sono osservate riduzioni significative dell'IMC ($30,26 \pm 0,02$ vs $31,05 \pm 0,03$ Kg/m², $p < 0,01$) (Figura 42) e della CV ($95,6 \pm 0,1$ vs $97,5 \pm 0,1$ cm, $p < 0,01$) (Figura 43), come atteso. Al contrario, è stato osservato un aumento significativo dell'IMM ($7,13 \pm 0,01$ vs $6,96 \pm 0,01$ Kg/m², $p < 0,01$) (Figura 44), mentre non si sono osservate variazioni significative dell'AMB ($43,11 \pm 0,04$ vs $43,59 \pm 0,05$ cm²) (Figura 45). L'analisi di regressione lineare ha mostrato come IMM e AMB siano strettamente correlati ($p < 0,01$) (Figura 46).



*Figura 42: Variazioni dell'IMC in donne anziane obese sarcopeniche dopo 3 mesi di trattamento con dieta ipocalorica e moderatamente iperproteica (1,2g/Kg/die)
* $p < 0,01$*



*Figura 43: Variazioni della CV in donne anziane obese sarcopeniche dopo 3 mesi di trattamento con dieta ipocalorica e moderatamente iperproteica (1,2g/Kg/die)
* $p < 0,01$*



*Figura 44: Variazioni dell'IMM in donne anziane obese sarcopeniche dopo 3 mesi di trattamento con dieta ipocalorica e moderatamente iperproteica (1,2g/Kg/die)
* $p < 0,01$*

Area Muscolare del Braccio
Donne anziane obese sarcopeniche
1,2g/Kg/die

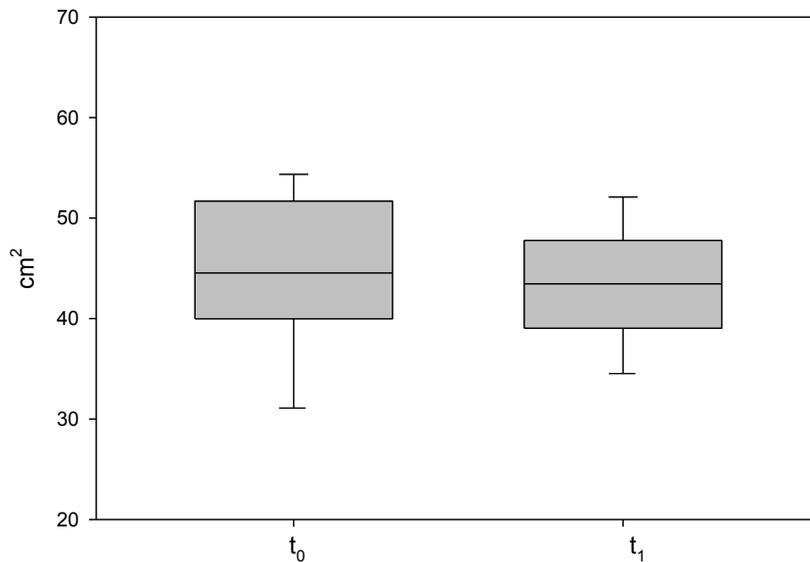


Figura 45: Variazioni dell'AMB in donne anziane obese sarcopeniche dopo 3 mesi di trattamento con dieta ipocalorica e moderatamente iperproteica (1,2g/Kg/die)

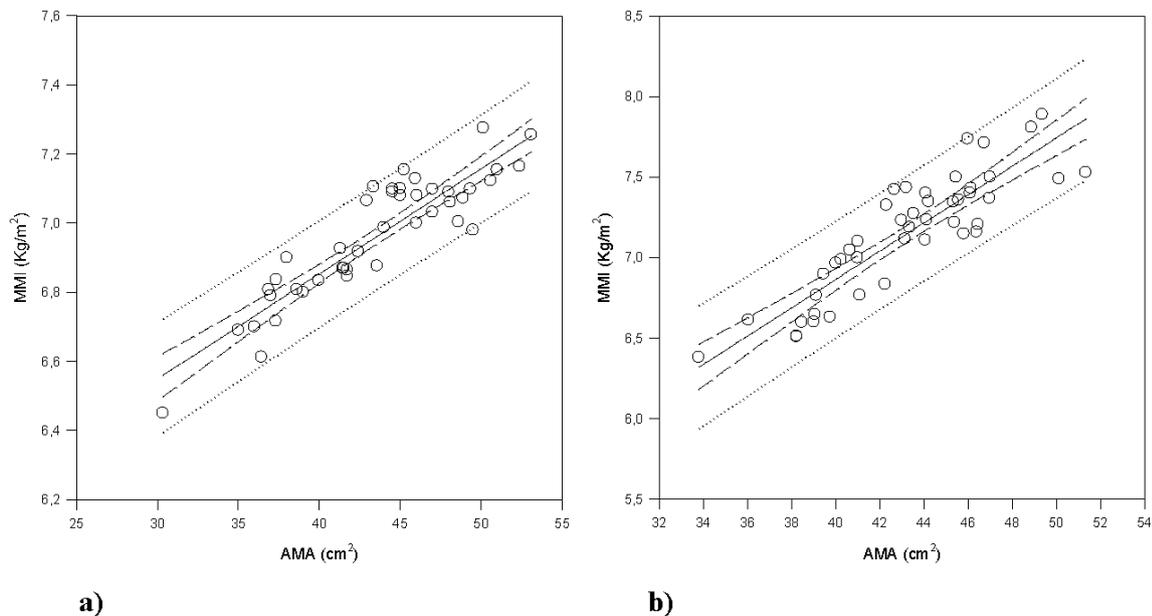


Figura 46: Correlazione tra IMM e AMB in donne anziane obese sarcopeniche prima (a) e dopo 3 mesi di trattamento (b) con dieta ipocalorica e iperproteica (1,2g/Kg/die)
* $p < 0,01$

9 uomini anziani obesi sarcopenici sono stati trattati con una dieta contenente 1,2 g/Kg/die di proteine. Al termine di un periodo di osservazione di 3 mesi, abbiamo riscontrato una riduzione significativa dell'IMC ($29,2 \pm 0,4$ vs $30,2 \pm 0,03$, $p < 0,01$) e della CV ($108,8 \pm 0,5$ vs $110,3 \pm 0,5$, $p < 0,01$), come atteso. Al contrario, non si sono osservate variazioni significative dell'IMM ($8,8 \pm 0,3$ vs $8,27 \pm 0,04$) e dell'AMB ($53,2 \pm 4,0$ vs $51,9 \pm 3,3$), i quali hanno mostrato, invece, una tendenza all'aumento.

Infine, 50 donne anziane obese sarcopeniche sono state trattate con una dieta contenente 0,8 g/Kg/die di proteine. Dopo 3 mesi di osservazione, è stata riscontrata una riduzione significativa dell'IMC ($30,7 \pm 0,5$ vs $32,0 \pm 0,5$ Kg/m², $p < 0,01$) (Figura 47) e della CV ($95,7 \pm 0,1$ vs $98,5 \pm 0,1$ cm, $p < 0,01$) (Figura 48), come atteso. Allo stesso modo, si sono osservate riduzioni significative dell'IMM ($6,98 \pm 0,01$ vs $7,10 \pm 0,01$ Kg/m², $p < 0,01$) (Figura 49) e dell'AMB ($41,09 \pm 0,05$ vs $46,80 \pm 0,05$ cm², $p < 0,01$) (Figura 50). L'analisi di regressione lineare ha mostrato come IMM e AMB siano strettamente correlati ($p < 0,01$) (Figura 51).

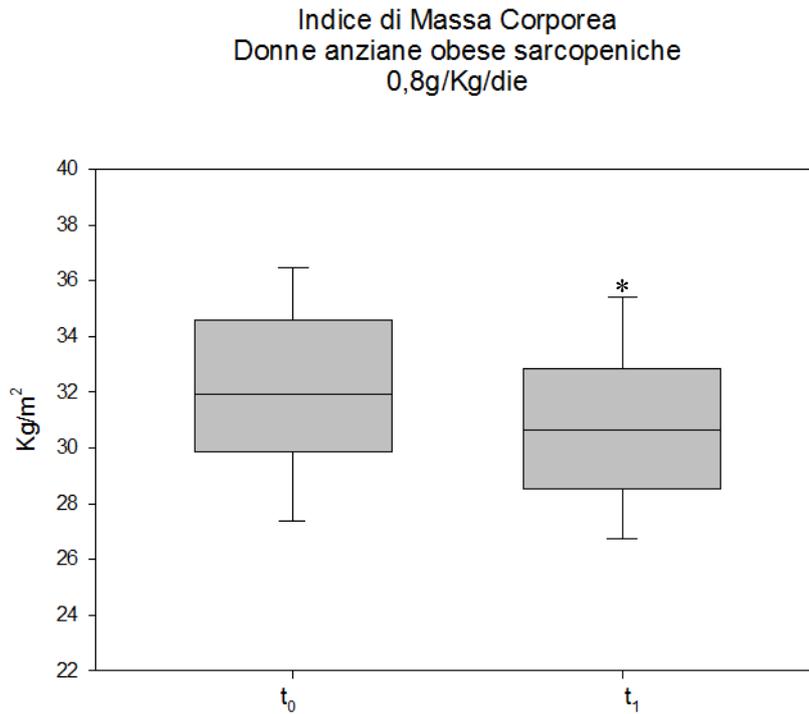


Figura 47: Variazioni dell'IMC in donne anziane obese sarcopeniche dopo 3 mesi di trattamento con dieta ipocalorica e normoproteica (0,8g/Kg/die)
**p<0,01*

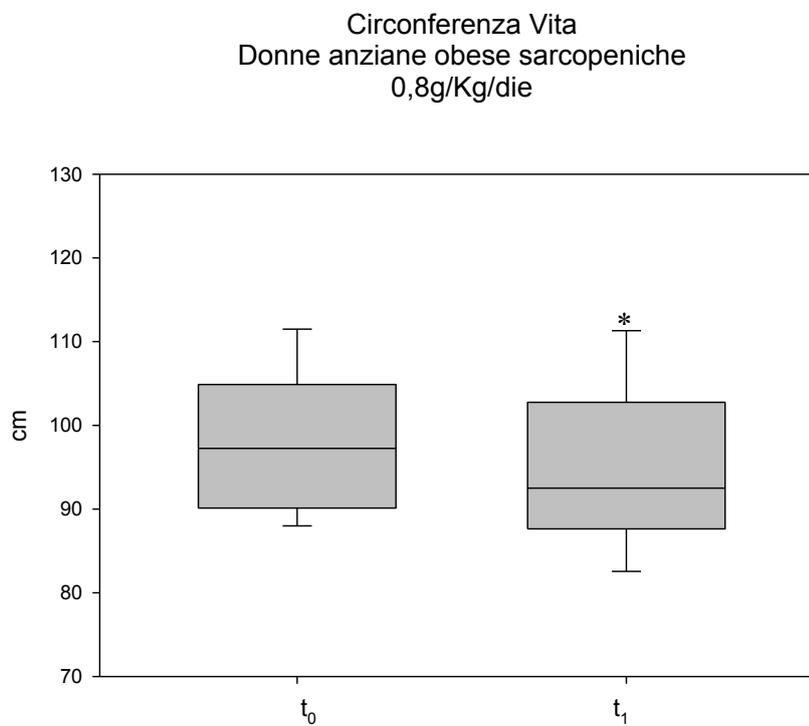
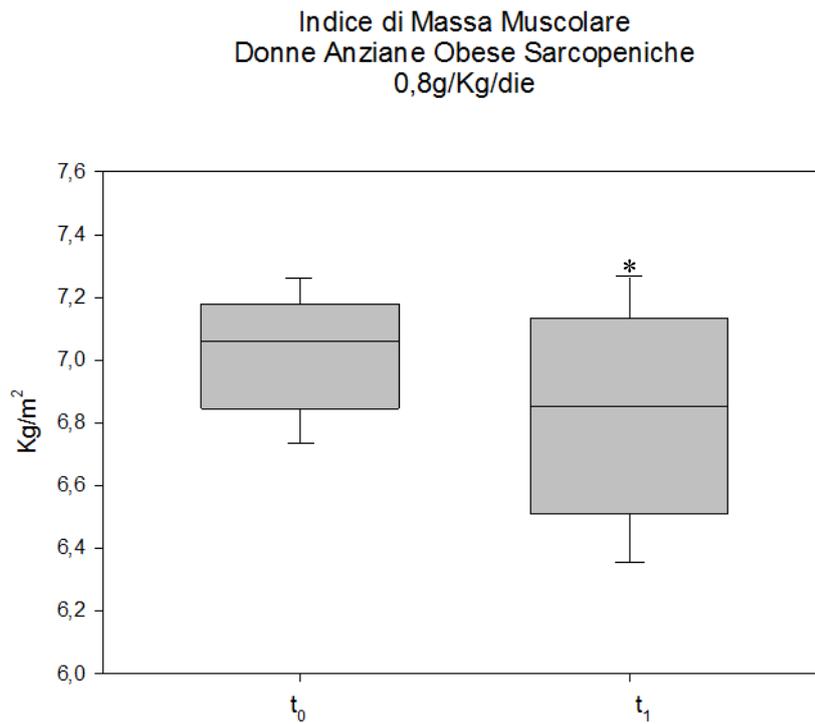
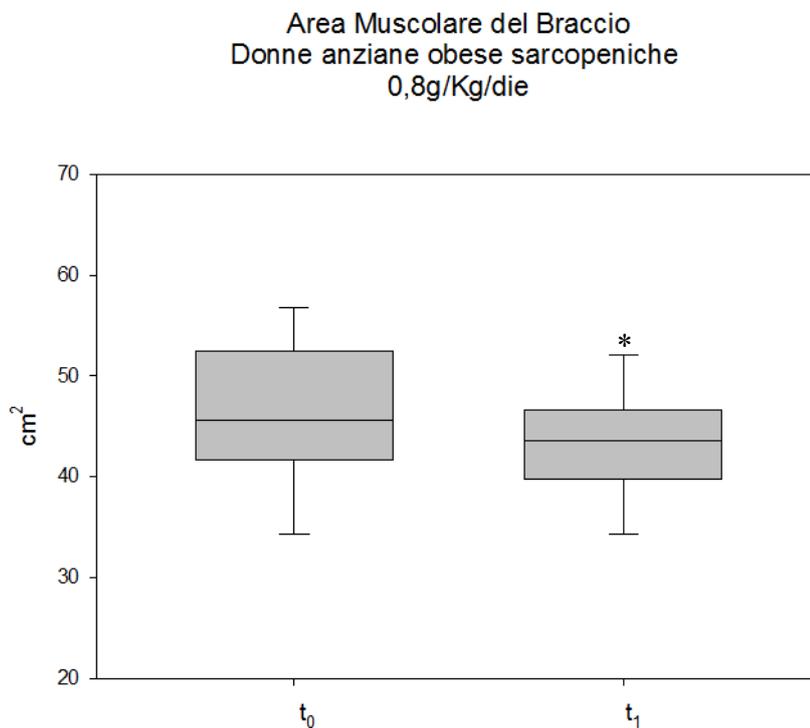


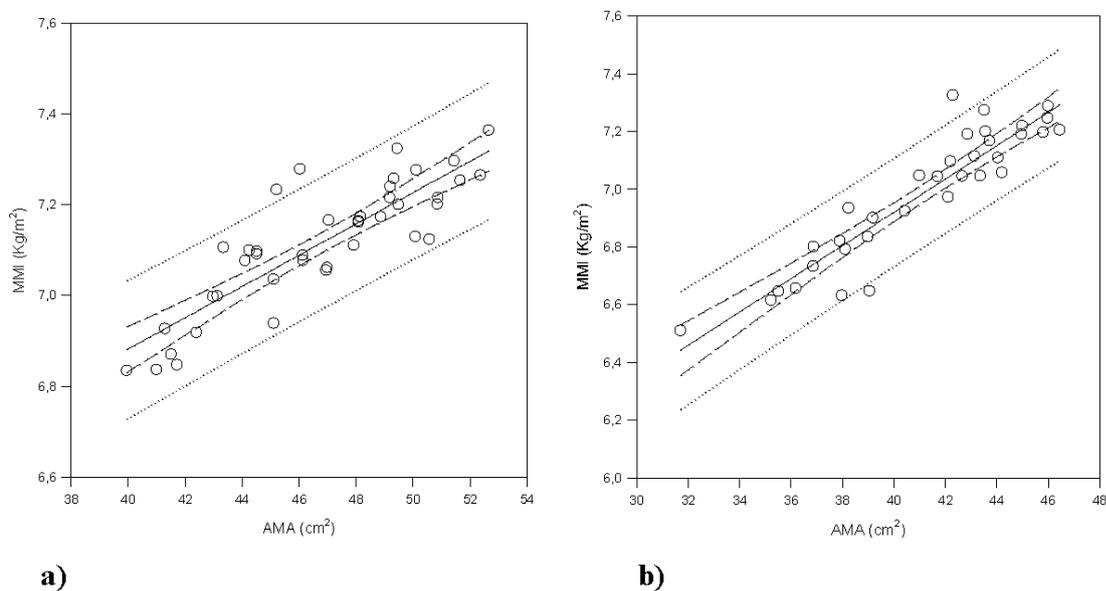
Figura 48: Variazioni della CV in donne anziane obese sarcopeniche dopo 3 mesi di trattamento con dieta ipocalorica e normoproteica (0,8g/Kg/die)
**p<0,01*



*Figura 49: Variazioni dell'IMM in donne anziane obese sarcopeniche dopo 3 mesi di trattamento con dieta ipocalorica e normoproteica (0,8g/Kg/die)
* $p < 0,01$*



*Figura 50: Variazioni dell'AMB in donne anziane obese sarcopeniche dopo 3 mesi di trattamento con dieta ipocalorica e normoproteica (0,8g/Kg/die)
* $p < 0,01$*



a) **b)**

*Figura 51: Correlazione tra IMM e AMB in donne anziane obese sarcopeniche prima (a) e dopo 3 mesi di trattamento (b) con dieta ipocalorica e normoproteica (0,8g/Kg/die)
* $p < 0,01$*

Capitolo 5

Discussione

L'invecchiamento della popolazione e il conseguente aumento della frequenza di condizioni invalidanti, come la sarcopenia e l'obesità sarcopenica, hanno prodotto un intensificarsi dell'interesse scientifico verso l'espressione di tali fenomeni nella popolazione senile. Le ripercussioni sullo stato di salute, comprendenti anche una maggiore suscettibilità alle malattie e una riduzione del benessere psichico, rendono necessaria la valutazione frequente della composizione corporea negli anziani, così da ottenere una diagnosi tempestiva, utile all'introduzione di interventi correttivi.

La presente tesi ha prodotto alcuni risultati che possono contribuire alla migliore definizione della sarcopenia e ad una valutazione degli interventi correttivi per la prevenzione della perdita di massa muscolare. In particolare, lo studio, durato 36 mesi, è stato articolato in tre protocolli sperimentali, per i quali sono stati reclutati e studiati pazienti adulti obesi, adulti normopeso, anziani obesi e anziani normopeso. Sono stati determinati i cut-off di IMM, specifici per IMC e genere, per la

definizione di sarcopenia. E' stata determinata la prevalenza della sarcopenia in una popolazione di anziani obesi. Si è, infine, provveduto allo studio delle diete normo e moderatamente iperproteiche sui pazienti anziani obesi sarcopenici e non sarcopenici.

Indici di Massa Muscolare per la determinazione di sarcopenia

L'utilizzo di cut-off di IMM, per la determinazione di sarcopenia nella popolazione, è ampiamente descritto e riconosciuto in letteratura (46;94), tanto che l'EWGSOP raccomanda l'uso di cut-off posti alla misura di due deviazioni standard sotto la media di riferimento. Ciò nonostante, ad oggi non sono presenti in letteratura cut-off di IMM specifici per IMC. Il nostro studio ha avuto come primo obiettivo quello di definire nuovi cut-off di IMM, per la determinazione dei diversi gradi di sarcopenia, specifici per IMC. L'analisi dei dati, condotta su 1814 pazienti, di età compresa tra i 20 e i 75 anni, reclutati presso l'U.O.C. di Dietoterapia nell'Adulto e nell'Anziano, Dipartimento di Medicina Clinica, Università degli Studi di Napoli "Federico II", ha permesso di osservare come l'IMM risulti significativamente più elevato nei soggetti obesi, rispetto a quelli normopeso, sia nei pazienti adulti che in quelli anziani. E', quindi, ragionevole ipotizzare che, in presenza di obesità, per la diagnosi di sarcopenia vengano utilizzati cut-off di IMM derivati da soggetti adulti obesi. Pertanto, il nostro studio ha portato alla determinazione di nuovi cut-off di IMM in base all'IMC (Tabella 9).

Prevalenza di Sarcopenia in una popolazione di Anziani obesi

Il secondo obiettivo dello studio è stato quello di determinare la prevalenza di sarcopenia in una popolazione di Anziani obesi. A tale scopo, sono stati reclutati 591 pazienti (426 donne - età > 65 anni; IMC > 30 Kg/m²), presso gli ambulatori dell'U.O.C. di Dietoterapia nell'Adulto e nell'Anziano del Dipartimento di Medicina Clinica dell'Università “Federico II” di Napoli. Per determinare la prevalenza di sarcopenia in questo campione sono stati applicati i cut-off di IMM, specifici per sesso e IMC (Tabella 9), precedentemente calcolati. Utilizzando i cut-off di IMM derivati da popolazioni adulte obese (Donne: 7,3 Kg/m²; Uomini: 8,5 Kg/m²), su 426 donne anziane obese, il 34,3% presentava una sarcopenia di classe I e il 10,3% presentava una sarcopenia di classe II, mentre il 55,4% non mostrava una riduzione della massa muscolare. Per quanto riguarda la popolazione maschile di uomini anziani obesi (n. 165), il 26,7% presentava una sarcopenia di classe I e il 3% una sarcopenia di classe II, mentre il 70,3% non mostrava riduzioni della massa muscolare. E' stato interessante notare come applicando i cut-off derivati da popolazioni di adulti normopeso (Donne: 6,8 Kg/m²; Uomini: 7,9 Kg/m²), la prevalenza di sarcopenia si sia ridotta drasticamente nella nostra popolazione di anziani obesi; per cui solo il 7% delle donne anziane obese avrebbe presentato una sarcopenia di classe I e appena l'1% una sarcopenia di classe II. Allo stesso modo, solo il 3% degli uomini anziani obesi avrebbero presentato una sarcopenia di classe I e

l'1% una sarcopenia di classe II. E' evidente come l'utilizzo di cut-off di IMM, derivati da popolazioni adulte normopeso, sottostimi in maniera significativa il problema della sarcopenia negli anziani obesi. I nostri pazienti anziani obesi sono stati, poi, valutati per la performance fisica, mediante gait speed test, e per la forza muscolare, mediante handgrip. In entrambi i casi gli anziani obesi sarcopenici presentavano valori significativamente più bassi rispetto agli anziani obesi non sarcopenici. In particolare, le donne anziane obese sarcopeniche mostravano un tempo di percorrenza (m/s) maggiore rispetto alle donne anziane obese non sarcopeniche ed una forza muscolare inferiore (Tabelle 10 e 12) (Figure 28 e 31). Allo stesso modo, gli uomini anziani obesi sarcopenici impiegavano più tempo a percorrere una data distanza rispetto agli uomini anziani obesi non sarcopenici, oltre a presentare una forza muscolare più bassa. Questo ha mostrato come i soggetti anziani obesi sarcopenici, individuati applicando cut-off di IMM derivati da popolazioni adulte obese, presentassero una ridotta capacità funzionale rispetto agli anziani obesi non sarcopenici. E' noto, infatti, che la sarcopenia è accompagnata da disabilità fisica, riducendo la qualità di vita dei pazienti che presentano una riduzione della massa muscolare (48;57). Infine, sono state condotte analisi di regressione lineare per verificare l'esistenza di una correlazione tra IMM e gait speed, così come tra IMM e forza muscolare, misurata tramite handgrip. I nostri dati mostrano una stretta correlazione tra massa muscolare (IMM) e gait speed (Tabella 11) (Figure 29 e 30), sia nelle donne anziane obese

sarcopeniche e non sarcopeniche, sia negli uomini anziani obesi sarcopenici e non sarcopenici. La stessa correlazione è stata osservata tra IMM e handgrip (Tabella 13) (Figure 32 e 33), in tutte le popolazioni studiate, sarcopeniche e non.

Trattamento dietetico

Infine, l'ultimo protocollo sperimentale ha previsto lo studio delle diete normo e moderatamente iperproteiche in pazienti anziani obesi sarcopenici e non sarcopenici. Per lo studio sono stati reclutati 1272 pazienti anziani obesi (1030 donne - età > 65 anni; IMC > 30 Kg/m²), presso gli ambulatori dell'U.O.C. di Dietoterapia nell'Adulto e nell'Anziano del Dipartimento di Medicina Clinica dell'Università "Federico II" di Napoli. E' stata stimata la prevalenza di sarcopenia nella popolazione, applicando cut-off genere specifici, derivati da popolazioni di adulti obesi (Donne: 7,3 Kg/m²; Uomini: 8,5 Kg/m²). Il 10% delle donne anziane obese ha presentato una sarcopenia di classe II; mentre, negli uomini anziani obesi la prevalenza è stata del 3%. I nostri dati hanno, quindi, evidenziato una maggiore prevalenza di sarcopenia nella popolazione di donne anziane obese, rispetto agli uomini. In seguito, nel valutare gli effetti del trattamento dietetico sulla perdita di massa muscolare, abbiamo considerato due diversi interventi nutrizionali:

- dieta ipocalorica e moderatamente ricca in proteine (1,2g/Kg/die);
- dieta ipocalorica contenente 0,8 g/Kg/die di proteine.

L'intervento nutrizionale prescelto è stato consigliato per un periodo minimo di 3 mesi, al termine del quale abbiamo potuto fare interessanti considerazioni su quale fosse il migliore approccio dietetico per prevenire l'ulteriore perdita di massa muscolare negli anziani obesi sarcopenici. A ciascun paziente è stato chiesto di mantenere uno stile di vita attivo ed è stata consigliata una passeggiata a passo svelto per almeno 30 minuti tre volte a settimana.

Dopo 3 mesi di trattamento, le popolazioni anziane obese non sarcopeniche (uomini e donne), trattate con una dieta ipocalorica e moderatamente ricca in proteine, hanno mostrato una riduzione significativa dell'IMC e della CV, come atteso, ma hanno mostrato anche riduzioni significative della massa muscolare (IMM e AMB) (Tabella 14). Al contrario, le donne anziane obese sarcopeniche, sottoposte allo stesso trattamento dietetico (1,2 g/Kg/die di proteine), hanno mostrato riduzioni significative dell'IMC e della CV, come atteso, mentre l'IMM è aumentato significativamente e l'AMB non ha mostrato variazioni dopo dieta (Tabella 14). I dati sulla popolazione di uomini anziani obesi sarcopenici, trattati con una dieta ipocalorica contenente 1,2g/Kg/die di proteine, sono da confermare, dato il ridotto numero di pazienti (n. 9). In ogni caso, l'andamento sembra seguire quello già osservato nelle donne anziane obese sarcopeniche, trattate con dieta ipocalorica moderatamente ricca in proteine (Tabella 14). Infine, una popolazione di donne anziane obese sarcopeniche (n. 50) è stata trattata con una dieta ipocalorica contenente 0,8 g/Kg/die di proteine per 3 mesi. Al termine del

trattamento si sono osservate riduzioni significative dell'IMC e della CV, così come dell'IMM e dell'AMB (Tabella 14). I nostri dati hanno, quindi, mostrato come l'obesità sarcopenica nei soggetti anziani richieda un approccio dietetico basato sulla restrizione calorica, ma con un opportuno introito proteico. Una dieta ipocalorica contenente 0,8g/Kg/die di proteine, infatti, non è riuscita a preservare le masse muscolari nelle donne anziane obese sarcopeniche, mentre una dieta moderatamente ricca in proteine è riuscita a preservare le masse muscolari di tutti i pazienti sarcopenici, come si evince dai valori di IMM e di AMB. Inoltre, sono state condotte analisi di regressione lineare che hanno evidenziato come l'IMM e l'AMB siano strettamente correlati, per cui l'AMB potrebbe rappresentare un indice valido di cambiamento della massa muscolare, per valutare la sarcopenia, insieme ad altri parametri.

Capitolo 6

Conclusioni

Nei soggetti anziani, sarcopenia e obesità sono riconosciute come le due maggiori cause di disabilità; la ridotta attività fisica e la riduzione della spesa energetica predispongono l'anziano ad un accumulo e redistribuzione del grasso corporeo, accompagnato da una perdita di massa muscolare. I nostri dati hanno dimostrato come un adeguato intake proteico possa prevenire la perdita di massa muscolare associata alla perdita di peso. Il trattamento dietetico, quindi, dovrebbe essere mirato a ridurre il grasso viscerale (CV), con una dieta ipocalorica, e a preservare la massa e la forza muscolare, attraverso un adeguato introito di proteine. L'analisi dei dati, riguardanti i differenti trattamenti dietetici, ha mostrato come una dieta ipocalorica, moderatamente ricca in proteine (1,2g/Kg/die), si è rivelata utile nel ridurre il peso corporeo in tutte le popolazioni studiate (sarcopeniche e non sarcopeniche), ma è riuscita a preservare le masse muscolari solo nelle popolazioni sarcopeniche. Una

dieta ipocalorica, contenente 0,8g/Kg/die di proteine, a sua volta si è rivelata utile nel ridurre il peso corporeo in una popolazione di donne anziane obese sarcopeniche, ma non è riuscita a preservare le masse muscolari, aumentando il rischio di disabilità in questa popolazione. Nella definizione della sarcopenia, è interessante osservare come l'applicazione di nuovi cut-off, specifici per IMC, abbia permesso di individuare una popolazione di anziani obesi sarcopenici che ben risponde ad un trattamento nutrizionale ipocalorico e moderatamente iperproteico (1,2 g/Kg/die). Infine, i valori di AMB e di IMM correlano significativamente; pertanto, l'AMB potrebbe rappresentare un indice valido di cambiamento della massa muscolare, per valutare la sarcopenia, insieme ad altri parametri.

Limiti dello studio

I limiti dello studio fanno riferimento principalmente all'ultimo protocollo di ricerca, riguardante il trattamento dietetico. In particolare, il primo limite è rappresentato dal numero ridotto del campione sarcopenico sottoposto a dieta; infatti, 54 donne anziane obese sarcopeniche e appena 9 uomini anziani obesi sarcopenici sono stati trattati con dieta ipocalorica moderatamente ricca in proteine (1,2g/Kg/die) e 50 donne anziane obese sarcopeniche sono state sottoposte a dieta ipocalorica contenente 0,8 g/Kg/die di proteine. Pertanto, è importante ampliare il campione per confermare i dati osservati. Inoltre, il periodo di trattamento dietetico risulta ancora troppo

breve (3 mesi) per trarre conclusioni certe circa il ridotto intake calorico e la perdita di massa muscolare. Pertanto, è necessario aumentare il tempo di osservazione da 6 a 12 mesi. Infine, potrebbe essere utile valutare gli effetti di un'attività fisica, in particolare esercizi di resistenza, sull'aumento della forza muscolare, dal momento che sono noti, invece, gli effetti dell'esercizio aerobico sulla perdita di peso. In conclusione, i risultati dello studio sembrano essere incoraggianti, anche se sono richiesti ulteriori approfondimenti.

Bibliografia

1. Golini A., L’invecchiamento della popolazione in Italia, in “Rivista italiana di economia demografia e statistica”, Roma, 1999, n. 4, Atti della XXXVI Riunione Scientifica “Invecchiamento della popolazione e politiche sociali”, Roma, 20-22 maggio 1999, vol. 2, pp. 12-59.
2. Istat, “Previsioni demografiche 1° gennaio 2007-1° gennaio 2051”, 2008 (www.istat.it).
3. Natale M. e De Sarno Prignano A., Aspetti dell’invecchiamento demografico, in “Rivista italiana di economia demografia e statistica”, Roma, 1999, n. 1, Atti della XXXVI Riunione Scientifica “Invecchiamento della popolazione e politiche sociali”, Roma, 20-22 maggio 1999, vol. 1, pp. 63-88.
4. Hughes VA, Frontera WR, Roubenoff R et al. Longitudinal changes in body composition. The American Journal of Clinical Nutrition 2002; 76:473-81.

5. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R et al. Sarcopenia. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 2001; 137:231-43.
6. Mott JW, Wang J, Thornton JC et al. Relation between body fat and age in 4 ethnic groups. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1999; 69: 1007-13.
7. Perry HM III, Morley JE, Horowitz MH, Kaiser GA, et al. Leptin, body composition and age in African American women. *Metabolism* 1997; 46: 1399-405.
8. Beaufreere B & Morio B. Fat and protein redistribution with aging: metabolic considerations. *European Journal of Clinical Nutrition* 2000; 54 (suppl 3): S48-53.
9. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006; 295:1549-55.
10. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288:1723-7.
11. Yusuf S. The global problem of cardiovascular disease. *Int J Clin Pract Suppl* 1998; 94:3-6.
12. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005; 366:1197-209.
13. Calza S, Decarli A, Ferraroni M. Obesity and prevalence of chronic diseases in the 1999-2000 Italian National Health Survey. *BMC Public Health* 2008; 8:140.

14. Diehr P, O'Meara ES, Fitzpatrick A, Newman AB, Kuller L, Burke G. Weight, mortality, years of healthy life, and active life expectancy in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:76-83.
15. Reuser M, Bonneux L, Willekens F. The burden of mortality of obesity at middle and old age is small. A life table analysis of the US Health and Retirement Survey. *Eur J Epidemiol* 2008; 23:601-7.
16. McTigue KM, Hess R, Ziouras J. Obesity in older adults: a systematic review of the evidence for diagnosis and treatment. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14:1485-97.
17. Bales C, Buhr G. Is obesity bad for older persons? A systematic review of the pros and cons of weight reduction in later life. *J Am Med Dir Assoc* 2008; 9:302-12.
18. Heiat A, Vaccarino V, Krumholz HM. An evidence-based assessment of federal guidelines for overweight and obesity as they apply to elderly persons. *Arch Intern Med* 2001; 161:1194-203.
19. Zamboni M, Mazzali G, Zoico E et al. Health consequences of obesity in the elderly: a review of four unresolved questions. *Int J Obes* 2005; 29:1011-29.
20. Heiat A. Impact of age on definition of standards for ideal weight. *Prev Cardiol* 2003; 6:104-7.
21. Villareal DT, Apovian CM, Kushner RF, Klein S. Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society

- for Nutrition and NAASO, the Obesity Society. *Obes Res* 2005; 13:1849-63.
22. Kalantar-Zadeh K, Horwich TB, Oreopoulos A et al. Risk factor paradox in wasting diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10:433-42.
23. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, Kuwae N, Wu DY. Reverse epidemiology: a spurious hypothesis or a hardcore reality? *Blood Purif* 2005; 23:57-63.
24. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight in adults. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:899-917.
25. Kuk JL, Saunders TJ, Davidson LE, Ross R. Age-related changes in total and regional fat distribution *Ageing Res Rev* 2009; 8:339-48.
26. Sorkin JD, Muller DC, Andres R. Longitudinal change in height of men and women: implications for interpretation of the body mass index: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Am J Epidemiol* 1999; 150:969-77.
27. Elia M. Organ and tissue contribution to metabolic rate. In: Kinney JM, Tucker HN, eds. *Energy metabolism: tissue determinants and cellular corollaries*. New York, NY: Raven Press, 1992; 61-80.
28. Baumgartner RN, Heymsfield SB, Roche AF. Human body composition and the epidemiology of chronic disease. *Obes Res* 1995; 3:73-95.

29. Janssen I, Mark AE. Elevated body mass index and mortality risk in the elderly. *Obes Rev* 2007; 8:41-59.
30. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Whincup PH. Decreased muscle mass and increased central adiposity are independently related to mortality in older men. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:1339-46.
31. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index is inversely related to mortality in older people after adjustment for waist circumference. *J Am Geriatr Soc* 2005; 52:2112-8.
32. Bigaard J, Tjønneland A, Thomsen BL, Overvad K, Heitmann BL, Sørensen TI. Waist circumference, BMI, smoking and mortality in middle-aged men and women. *Obes Res* 2003; 11:895-903.
33. Price GM, Uauy R, Breeze E, Bulpitt CJ, Fletcher AE. Weight, shape and mortality risk in older persons: elevated waist-hip ratio, not high body mass index, is associated with a greater risk of death. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:449-60.
34. Elia M. Obesity in the elderly. *Obesity Research* 2001; 9 (suppl 4):244S-8.
35. Norman A, Belloc R, Vaida F & Wolk A. Total physical activity in relation to age, body mass, health and other factors in a cohort of Swedish men. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 2002; 26:670-5.

36. Norman A, Bellocco R, Vaida F & Wolk A. Age and temporal trends of total physical activity in Swedish men. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2003; 35:617-22.
37. Poehlman ET. Energy expenditure and requirements in aging humans. *The Journal of Nutrition* 1992; 122:2057-65.
38. Inui A, Asakawa A, Bowers CY et al. Ghrelin, appetite and gastric motility: the merging role of the stomach as an endocrine organ. *The FASEB Journal* 2004; 18:439-56.
39. Morley JE. Anorexia of aging: physiologic and pathologic. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1997; 66:760.
40. Mann DR, Johnson AOK, Gimpel T & Castracane VD. Changes in circulating leptin, leptin receptor and gonadal hormones from infancy until advanced age in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88:3339-45.
41. Sturm K, MacIntosh CG, Parker BA et al. Appetite, food intake and plasma concentrations of cholecystokinin, ghrelin and other gastrointestinal hormones in undernourished older women and well-nourished young and older women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88: 3747-55.
42. Poehlman ET, Toth MJ & Fonong T. Exercise, substrate utilization and energy requirements in the elderly. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 1995; 19:S93-6.

43. Blaak EE. Adrenergically stimulated fat utilization and ageing. *Annals of Medicine* 2000; 32:380-2.
44. Berman DM, Rogus EM, Busby-Whitehead MJ et al. Predictors of adipose tissue lipoprotein lipase in middle-aged and older men: relationship to leptin and obesity, but not cardiovascular fitness. *Metabolism* 1999; 48:183-9.
45. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *The Journal of Nutrition* 1997; 127 (suppl 5):990S-1S.
46. Baumgartner et al. Epidemiology of Sarcopenia among the Elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* Vol. 147, No. 8, 1998.
47. Roubenoff R. Sarcopenic obesity: the confluence of two epidemics. *Obese Res* 2004; Jun 12(6): 887-8.
48. William J Evans Skeletal muscle loss: cachexia, sarcopenia, and inactivity *Am J Clin Nutr* April 2010 vol. 91 no. 4 1123S-1127S
49. Vandervoort AA, Aging of the human neuromuscular system. *Muscle Nerve*, 2002 Jan;25(1):17-25
50. Janssen I, Ross R. Linking age-related changes in skeletal muscle mass and composition with metabolism and disease. *J Nutr Health Aging*. 2005 Nov-Dec;9(6):408-19
51. Young A, Stokes M, Crowe M. Size and strength of the quadriceps muscles of old and young women. *Eur J Clin Invest*. 1984 Aug;14(4):282-7

52. Nair , K.S (1995) Muscle protein turnover: methodological issues and the effect of aging. *J. Gerontol. (Biol. Med. Sci.)* 50A (Special issue):107-112
53. Rooyackers,O.E,Adey, D.B., Ades, P.A and Nair,K.S. (1996) Effect of age on in vivo rates of mitochondrial protein synthesis in human skeletal muscle.*Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 93:15364-15369
54. Proctor DN1, Balagopal P, Nair KS. Age-related sarcopenia in humans is associated with reduced synthetic rates of specific muscle proteins. *J Nutr.* 1998 Feb;128(2 Suppl):351S-355S.
55. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Mar;56(3):M146-56.;
56. Cesari M, Onder G, Russo A, Zamboni V, Barillaro C, Ferrucci L, Pahor M, Bernabei R, Landi F. Comorbidity and physical function: results from the aging and longevity study in the Sirente geographic area (ilSIRENTE study). *Gerontology.* 2006;52(1):24-32. 2006
57. Bauer JM, Sieber CC. Sarcopenia and frailty: a clinician's controversial point of view. *Exp Gerontol.* 2008 Jul;43(7):674-8. doi: 10.1016/j.exger.2008.03.007. Epub 2008 Mar 25. Review

58. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010 Jul;39(4):412-23. Epub 2010 Apr 13.
59. John D. Sorkin, Denis C. Muller, and Reubin Andres. Longitudinal Change in Height of Men and Women: Implications for Interpretation of the Body Mass Index The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *American Journal of Epidemiology* Vol. 150, No. 9 Printed in U.S.A.
60. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006; 295: 1549-55
61. Baumgartner RN. Body composition in healthy aging. *Ann N Y Acad Sci*. 2000 May;904:437-48
62. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008 Nov;11(6):693- 700. doi: 10.1097/MCO.0b013e328312c37d. Review
63. Vanitallie TB. Frailty in the elderly: contributions of sarcopenia and visceral protein depletion. *Metabolism*. 2003 Oct;52(10 Suppl 2):22-6. Review.

64. Blaum CS, Xue QL, Michelon E, Semba RD, Fried LP. The association between obesity and the frailty syndrome in older women: the Women's Health and Aging Studies. *J Am Geriatr Soc.* 2005 Jun;53(6):927-34.
65. Goodpaster BH, Carlson CL, Visser M, Kelley DE, Scherzinger A, Harris TB, Stamm E, Newman AB. Attenuation of skeletal muscle and strength in the elderly: The Health ABC Study. *J Appl Physiol.* 2001 Jun;90(6):2157-65.
66. Zamboni M, Mazzali G, Fantin F, Rossi A, Di Francesco V. Sarcopenic obesity: a new category of 170 obesity in the elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008 Jun;18(5):388-95. doi: 10.1016/j.numecd.2007.10.002. Epub 2008 Apr 18. Review.
67. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2006 Oct;6(10):772-83. Epub 2006 Sep 22. Review.
68. Neels JG, Olefsky JM. Inflamed fat: what starts the fire? *J Clin Invest.* 2006 Jan;116(1):33-5.
69. Borkan GA, Hulth DE, Gerzof SG, Robbins AH, Silbert CK. Age changes in body composition revealed by computed tomography. *J Gerontol.* 1983 Nov;38(6):673-7.
70. Visser M, Pahor M, Taaffe DR, Goodpaster BH, Simonsick EM, Newman AB, Nevitt M, Harris TB. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in

- elderly men and women: the Health ABC Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002a May;57(5):M326-32
71. Delmonico MJ, Harris TB, Visser M, Park SW, Conroy MB, Velasquez-Mieyer P, Boudreau R, Manini TM, Nevitt M, Newman AB, Goodpaster BH; Health, Aging, and Body. Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. *Am J Clin Nutr.* 2009 Dec;90(6):1579-85. doi: 10.3945/ajcn.2009.28047. Epub 2009 Oct 28.
72. Visser M, Kritchevsky SB, Goodpaster BH, Newman AB, Nevitt M, Stamm E, Harris TB. Leg muscle mass and composition in relation to lower extremity performance in men and women aged 70 to 79: the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc.* 2002b May;50(5):897-904
73. Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Newman AB, Nevitt M, Rubin SM, Simonsick EM, Harris TB. Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005 Mar;60(3):324-33
74. Goodpaster BH, Thaete FL, Kelley DE. Thigh adipose tissue distribution is associated with insulin resistance in obesity and in type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 2000 Apr;71(4):885-92
75. Petersen KF, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman DL, DiPietro L, Cline GW, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction in the

- elderly: possible role in insulin resistance. *Science*. 2003 May
16;300(5622):1140-2
76. Cree MG, Newcomer BR, Katsanos CS, Sheffield-Moore M, Chinkes D, Aarsland A, Urban R, Wolfe RR. Intramuscular and liver triglycerides are increased in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Aug;89(8):3864-71
77. Villareal DT, Banks M, Siener C, Sinacore DR, Klein S. Physical frailty and body composition in obese elderly men and women. *Obes Res*. 2004 Jun;12(6):913-20
78. Zoico E, Di Francesco V, Guralnik JM, Mazzali G, Bortolani A, Guariento S, Sergi G, Bosello O, Zamboni M. Physical disability and muscular strength in relation to obesity and different body composition indexes in a sample of healthy elderly women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004 Feb;28(2):234-41
79. Hughes VA, Roubenoff R, Wood M et al. Anthropometric assessment of 10-y changes in body composition in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 475-82
80. Song MY, Ruts E, Kim J et al. sarcopenia and increased adipose tissue infiltration of muscle in elderly African American women. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 874-80

81. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T et al. sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 693-700
82. Baumgartner RN, Wayne SJ, Waters DL, et al. Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obes Res* 2004;12:1995–2004
83. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Ass* 2002; 50:889-96
84. Abellan van Kan G. Epidemiology and consequences of sarcopenia. *J Nutr Health Aging* 2009; 13:708-12
85. Canon ME, Crimmins EM. Sex difference in the association between muscle quality, inflammatory markers and cognitive decline. *J Nutr Health Aging* 2011; 15:695-8
86. Paddon-Jones D. Interplay of stress and physical inactivity on muscle loss: nutritional countermeasures. *J Nutr* 2006; 136:2123-6
87. Laurentani F, Russo C, Bandinelli S et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol* 2003; 95:1851-60
88. Zacker RJ. Health-related implications and management of sarcopenia. *JAAPA* 2006; 19:24-9

89. Working Group on Functional Outcome Measures for Clinical Trials. Functional outcomes for clinical trials in frail older persons: time to be moving. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63:160-4
90. Roth SM, Ferrel RF, Hurley BF. Strength training for the prevention and treatment of sarcopenia. *J Nutr Health Aging* 2000; 4:143-55
91. Van Den Beld AW, De Jong FH, Grobbee DE, Pols HA, Lambert SW. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationship with muscle strength, bone density and body composition in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3276-82.
92. Mathias S, Nayak US, Isaacs B. Balance in elderly patients: the “get-up and go” test. *Arch Phys Med Rehabil* 1986; 67:387-9
93. Baumgartner, R.N., K.M. Koehler, D. Gallagher, L. Romero, S.B. Heymsfield, R.R. Ross, P.J. Garry, and R.D. Lindeman. 1998. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 147:755-763
94. Janssen, I., R.N. Baumgartner, R. Ross, I.H. Rosenberg, and R. Roubenoff. 2004. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol.* 159:413-421
95. Newman, A.B., V. Kupelian, M. Visser, E. Simonsick, B. Goodpaster, M. Nevitt, S.B. Kritchevsky, F.A. Tylavsky, S.M. Rubin, T.B. Harris, and A.B.C.S.I. Health. 2003. Sarcopenia: alternative definitions and

- associations with lower extremity function. *J Am Geriatr Soc.* 51:1602-1609
96. Norman, K., M. Pirlich, J. Sorensen, P. Christensen, M. Kemps, T. Schutz, H. Lochs, and J. Kondrup. 2009. Bioimpedance vector analysis as a measure of muscle function. *Clin Nutr.* 28:78-82
97. Donini LM, De Felice MR, De Bernardini L, et al. Prediction of stature in the Italian elderly. *J Nutr Health Aging* 2004; 8:386-388.
98. Moore MC, Pocket Guide to Nutrition and Diet Therapy, 1993;
99. PEN Group. A pocket guide to clinical nutrition status, British Dietetic Association, 1997.
100. Ravussin E., and Bogardus C.: Relationship of genetics, age, and physical fitness to daily energy expenditure and fuel utilisation. *Am. J. Clin. Nutr.* 49 (Suppl): 968-75 (1989).
101. Heymsfield SB, Wang ZM, Visser M, Gallagher D, Pierson RNJr: Techniques used in the measurement of body composition: an overview with emphasis on bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 64:478S-484S, 1996.
102. Lukaski HC: Biological indexes considered in the derivation of the bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 64:397S-404S, 1996.
103. Kushner RF: Bioelectrical impedance analysis: a review of principles and applications. *J Am Coll Nutr* 11:199-209, 1992.

104. Foster KF, Lukaski HC: Whole-body impedance - what does it measure?
Am J Clin Nutr 64:388S-396S, 1996.
105. Chien, M.Y., T.Y. Huang, and Y.T. Wu. 2008. Prevalence of sarcopenia estimated using a bioelectrical impedance analysis prediction equation in community-dwelling elderly people in Taiwan. *J Am Geriatr Soc.* 56:1710-1715
106. NIH. 1996. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. *Am J Clin Nutr.* 64:524S-532S
107. Janssen, I., S.B. Heymsfield, R.N. Baumgartner, and R. Ross. 2000. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol.* 89:465-471
108. Kyle, U.G., L. Genton, L. Karsegard, D.O. Slosman, and C. Pichard. 2001a. Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20--94 years. *Nutrition.* 17:248-253
109. Kyle, U.G., L. Genton, D.O. Slosman, and C. Pichard. 2001b. Fat-free and fat mass percentiles in 5225 healthy subjects aged 15 to 98 years. *Nutrition.* 17:534-541
110. Roubenoff, R., R.N. Baumgartner, T.B. Harris, G.E. Dallal, M.T. Hannan, C.D. Economos, P.M. Stauber, P.W. Wilson, and D.P. Kiel. 1997. Application of bioelectrical impedance analysis to elderly populations. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 52:M129-136

111. Wind AE, Takken T, Helders PJM, Engelbert RHH. Is grip strength a predictor for total muscle strength in healthy children, adolescents, and young adults. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 281-287.
112. España-Romero V, Ortega FB, Vicente-Rodriguez G, Artero Enriqye G, Rey JP Ruiz Jonatan R. Elbow position affects handgrip strength in adolescents: validity and reliability of Jamar, Dynex, and TKK dynamometers. *J Strength Condit Res* 2010; 24: 272-277.
113. Mathiowetz V, Kashman N, Volland G, Weber K, Dowe M, Rogers S. Grip and Pinch Strength: Normative Data for Adults. *Arch Phys Med Rehabil* 1985; 66: 69-74.
114. Bassey EJ, Harries UJ. Normal values for handgrip strength in 920 men and women aged over 65 y, and longitudinal changes over 4 y in 620 survivors. *Clin Sci* 1993; 84: 331-337.
115. Hanten WP, Chen WY, Austin AA, Brooks RE, Carter HC, Law CA, Morgan MK, Sanders DJ, Swan CA, Vanderslice AL: Maximum grip strength in normal subjects from 20 to 64 years of age. *J Hand Ther* 1999; 12: 193-200.
116. Bear-Lehman J, Kafko M, Mah L, Mosquera L, Reilly B. An exploratory look at hand strength and hand size among preschoolers. *J Hand Ther* 2002; 15: 340-346.

117. Corish CA and Kennedy NP. Anthropometric measurements from a cross-sectional survey of Irish free-living elderly subjects with smoothed centile curves. *Brit J Nutr* 2003; 89: 137-145.
118. Hornby TG, Tysseling-Mattiace VM, Benz EN, Schmit BD. Contribution of muscle afferents to prolonged flexion withdrawal reflexes in human spinal cord injury. *J Neurophysiol* 2004; 92: 3375-84.
119. Budziareck MB, Roig Pureza Duarte R, Barbosa-Silva MCG. Reference values and determinants for handgrip strength in healthy subject. *Clin Nutr* 2008; 27: 357-362.
120. Günther CM, Bürger A, Rickert M, Crispin A, Shultz CU. Grip strength in healthy Caucasian adults: reference values. *J Hand Surg* 2008; 33: 558-565.
121. Schlüssel MM, dos Anjos LA, Teixeira M, de Vasconcellos L, Kac G. Reference values of handgrip dynamometry of healthy adults: A population-based study *Clinical Nutrition* 2008; 27: 601-607.
122. Werle S, Goldhahn J, Drerup S, Simmen BR, Sprott H, Herren DB. Age- and gender-specific normative data of grip and pinch strength in a healthy adult Swiss population. *J Hand Surg Eur* 2009; 34: 76-84.
123. Angst F, Drerup S, Werle S, Herren DB, Simmen BR, Goldhahn J. Prediction of grip and key pinch strength in 978 healthy subjects. *BMC Musculoskel Disord* 2010; 11: 94-94.

124. Anakwe RE, Huntley JS, MCEachan JE. Grip strength and forearm circumference in a healthy population. *J Hand Surg* 2007; 32: 2: 203–209.
125. Brennan P, Bohannon R, Pescatello L, Marschke L, Hasson S, Murphy M. Grip strength norms for elderly women, *Percept Mot Skills* 2004; 99: 899-902.
126. Massy-Westropp N, Health M, Rankin W, Ahern M, Krishnan J Hearn Trevor C. Measuring grip strength in normal adults: reference ranges and a comparison of electronic and hydraulic instruments. *J Hand Surg* 2004; 29: 514-519
127. Luna-Heredia E, Martin-Pena G and Ruiz-Galiana J. Handgrip dynamometry in healthy adults. *Clin Nutr* 2005; 24: 250-258
128. Bohannon RW. Grip strength: a summary of studies comparing dominant and non dominante limb measurements. *Perceptual and Motor Skills* 2003; 96: 728-730.
129. NIH Toolbox. Assessment of Neurological and Behavioral Function. <http://www.nihtoolbox.org> WebPart%20Pages/AboutUs.aspx. Accessed September 12, 2009.
130. Fritz S, Lusardi M. White Paper: Walking Speed: the Sixth Vital Sign. *J Geriatr Phys Ther* 2009;32(2):2-5.
131. Steffen TM, Hacker TA, Mollinger L. Age- and Gender-Related Test Performance in Community-Dwelling Elderly People: Six-Minute Walk

- Test, Berg Balance Scale, Timed Up & Go Test, and Gait Speeds. *Phys Ther* 2002;82(2):128-137.
132. Lusardi MM, Pellecchia GL, Schulman M. Functional Performance in Community Living Older Adults. *J Geriatr Phys Ther* 2003;26(3):14-22.
133. Abellan van Kan G1, Rolland Y, Andrieu S, Bauer J, Beauchet O, Bonnefoy M, Cesari M, Donini LM, Gillette Guyonnet S, Inzitari M, Nourhashemi F, Onder G, Ritz P, Salva A, Visser M, Vellas B. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging*. 2009 Dec;13(10):881-9.
134. Stephanie Studenski; Subashan Perera; Kushang Patel; Caterina Rosano; Kimberly Faulkner; Marco Inzitari; Jennifer Brach; Julie Chandler; Peggy Cawthon; Elizabeth Barrett Connor; Michael Nevitt; Marjolein Visser; Stephen Kritchevsky; Stefania Badinelli; Tamara Harris; Anne B. Newman; Jane Cauley; Luigi Ferrucci; Jack Guralnik. Gait Speed and Survival in Older Adults. *JAMA*. 2011;305(1):50-58. doi:10.1001/jama.2010.1923.
135. Cesari M, Kritchevsky SB, Penninx BWHJ, Nicklas BJ, Simonsick EM, Newman AB, Tylavsky FA, Brach JS, Satterfield S, Bauer DC, Visser M, Rubin SM, Harris TB, Pahor M. Prognostic Value of Usual Gait Speed in Well-Functioning Older People – Results from the Health, Aging and Body Composition Study. *J AM Geriatr Soc* 2005;53(10):1675-1680.

136. Montero-Odasso M, Schapira M, Soriano ER, Varela M, Kaplan R, Camera LA, Mayorga LM. Gait Velocity as a Single Predictor of Adverse Events in Healthy Seniors Aged 75 Years and Older. *J Gerontol Med Sci* 2005;60A(10):1304-1309.
137. Hardy SE, Perera S, Roumani YF, Chandler JM, Studenski SA. Improvement in Usual Gait Speed Predicts Better Survival in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2007;55(11):1727-1734.
138. Millward DJ. Sufficient protein for our elders? *Am J Clin Nutr* 2008; 88:1187-8
139. Moore D, Tang J, Burd N et al. Differential stimulation of myofibrillar and sarcoplasmic protein synthesis with protein ingestion at rest and after resistance exercise. *J Physiol* 2009; 587:897-904
140. Bohe J, Low A, Wolfe RR, Rennie MJ. Human muscle protein synthesis is modulated by extracellular, not intramuscular amino acid availability: a dose-response study. *J Physiol* 2003; 552:315-24
141. Pennings B, Groen B, de Lange A et al. Amino acid absorption and subsequent muscle protein accretion following graded intakes of whey protein in elderly men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 302:992
142. Glynn EL, Fry CS, Drummond MJ et al. Excess leucine intake enhances muscle anabolic signaling but not net protein anabolism in young men and women, *J Nutr* 2010; 140:1970-6

143. Nelson M, Rejeski J, Blair S, et al. Physical activity and public health in older adults. Recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007;116:1094-1105
144. Global Recommendations on Physical Activity for Health. World Health Organization. 2011.
145. Johnston AP, De Lisio M, Parise G. Resistance training, sarcopenia, and the mitochondrial theory of aging. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008;33:191-199.
146. Staunton L, O'Connell K, Ohlendieck K. Proteomic profiling of mitochondrial enzymes during skeletal muscle aging. *J Aging Res*. 2011. doi:10.4061/2011/908035.
147. Holloszy JO. Biochemical adaptations in muscle. Effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle. *J Biol Chem*. 1967;242:2278-2282.
148. Hawley JA, Hargreaves M, Zierath JR. Signalling mechanisms in skeletal muscle: role in substrate selection and muscle adaptation. *Essays Biochem*. 2006;42:1-12.
149. Schulte JN, Yarasheski KE. Effects of resistance training on the rate of muscle protein synthesis in frail elderly people. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2001;11:S111-S118

150. Verdijk LB, Gleeson BG, Jonkers RA, Meijer K, Savelberg HH, Dendale P, van Loon LJ. Skeletal muscle hypertrophy following resistance training is accompanied by a fibre type-specific increase in satellite cell content in elderly men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009;64:332-339.
151. Smilios I, Piliandis T, Karamouzis M, Parlavantzas A, Tokmakidis SP. Hormonal responses after a strength endurance resistance exercise protocol in young and elderly males. *Int J Sports Med.* 2007;28:401-406.
152. Mero AA, Hulmi JJ, Salmijärvi H, Katajavuori M, Haverinen M, Holviala J, Ridanpää T, Häkkinen K, Kovanen V, Ahtiainen JP, Selänne H. Resistance training induced increase in muscle fiber size in young and older men. *Eur J Appl Physiol.* 2013 Mar;113(3):641-50.
153. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009 Mar;41(3):687-708.
154. Liu CJ, Latham NK. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD002759.
155. Physical Activity Guidelines for Americans. U.S. Department of Health and Human Services. 2008.