

La sarcopenia

Introduzione

Grazie ai progressi raggiunti in ambito sociale, medico e tecnologico l'aspettativa di vita è aumentata rispetto al passato raggiungendo in media gli 80 anni di età nei Paesi industrializzati. Questo ha comportato un aumento della popolazione anziana con una previsione per il 2050, secondo la *World Health Organization*, di almeno 2 miliardi di persone. A tal proposito e in un simile scenario è anche molto verosimile che si debba rivedere la soglia di età considerata anziana. In Europa, l'Italia è al secondo posto dopo la Germania per numero di anziani rispetto alla popolazione generale. Secondo dati Istat del 2007 circa

il 19,9% della popolazione totale ha più di 65 anni.

Il processo d'invecchiamento è responsabile di numerosi cambiamenti nel corpo umano, inclusa la perdita di massa muscolare. Seppure con un'ampia variabilità interindividuale, circa l'1-2% della massa muscolare viene persa ogni anno dopo la quinta decade per una riduzione totale compresa tra il 30 e il 50% all'età di 80 anni. Entro determinati limiti e in assenza di riduzione della forza e/o performance fisica, la perdita di massa muscolare non configura uno stato patologico. Per identificare invece tutti gli altri casi in cui è riscontrabile un impatto sulla qualità di vita e salute è stato coniato il termine di sarcopenia.

Definizione ed epidemiologia

La sarcopenia è una sindrome che si caratterizza per la progressiva e generalizzata perdita di massa, forza muscolare e/o performance che porta ad aumentato rischio di disabilità fisica, scarsa qualità di vita, cadute, numerose complicanze (fra cui molto importante l'osteosarcopenia) e morte.

Negli anziani risulta essere una condizione molto frequente. La prevalenza negli ultra 65enni è variabile in funzione della popolazione presa in considerazione e della metodica di screening utilizzata (Tab. I).

In generale, una prevalenza maggiore della sarcopenia la si osserva nei maschi, in

TABELLA I.

Prevalenza della sarcopenia riscontrata in diversi studi in relazione all'età dei pazienti e alla metodica di screening utilizzata.

Bibliografia	Metodi	Popolazione di riferimento	N	Età (anni)	Prevalenza
Baumgartner et al., 1998	Anthropometrics	Rosetta study	883	61-70 71-80 ≥ 80	13% 24% 50%
Morley et al., 2001	DXA	Rosetta study	199	< 70 ≥ 80	12% 30%
Janssen et al., 2002	BIA	Nhanes III	2,224 (m) 2,278 (f)	≥ 60 ≥ 60	7% 10%
Newman et al., 2003	DXA	Health ABC	1,435 (m) 1,549 (f)	70-79	20% 20%
Jansson et al., 2004	BIA	Cardiovascular Health Study	2,196 (m) 2,840 (f)	≥ 65	17% 11%

particolare se istituzionalizzati e con basso *Body Mass Index* (BMI).

Da un punto di vista clinico la sarcopenia conduce a diverse ricadute, tra cui le più rilevanti sono:

- riduzione della forza muscolare, sia dinamica che statica, con aumento del rischio di declino funzionale, disabilità e fragilità;
- riduzione della capacità di mantenimento dell'equilibrio con aumento del rischio di cadute e fratture;
- importanti conseguenze sul trofismo osseo, termoregolazione, produzione basale di energia, regolazione della composizione corporea, omeostasi glucidica.

Un recente studio condotto su 1.705 soggetti con età media di 77 anni (range 70-97 anni) ha dimostrato una forte associazione tra sarcopenia e aumentato rischio di disabilità (11,3%), istituzionalizzazione (11,2%) e mortalità (31,9%) rispetto ai pazienti non sarcopenici (Fig. 1).

Classificazione della sarcopenia

Essa è una condizione frequente nell'anziano ma la si può osservare anche negli individui più giovani. La sarcopenia può essere

TABELLA II.

Classificazione eziologica della sarcopenia.

Classificazione della sarcopenia in base alle cause	
Sarcopenia primitiva (sarcopenia età correlata)	Non è identificabile alcuna causa eccetto l'invecchiamento
Sarcopenia secondaria Sarcopenia attività-correlata Sarcopenia malattia-correlata Sarcopenia nutrizione-correlata	Immobilizzazione a letto, stile di vita sedentario

considerata "primitiva" (o età correlata) quando non è evidenziata alcuna causa se non l'invecchiamento, mentre è considerata "secondaria" quando una o più cause risultano identificabili (Tab. II).

Fisiopatologia della sarcopenia

Il trofismo muscolare è conseguenza di un equilibrio tra stimoli anabolici (insulina, esercizio, aminoacidi, IGFs, testosterone, adrenalina, GH) e stimoli catabolici (cortisolo, catecolamine, glucagone, citochine, esercizio intenso). Nell'anziano si è visto come tenda a esserci, associato al normale processo di invecchiamento, una prevalenza dello stato catabolico che diventa predominante qualora concomitino particolari

condizioni come la comorbilità. In questi casi anche la massa muscolare subisce gli effetti dello stato generale catabolico in cui si trova l'organismo.

Da un punto di vista fisiopatologico sono diversi i fattori che possono contribuire allo sviluppo della sarcopenia. Tra le principali cause riconosciute si annoverano:

- riduzione dei livelli degli ormoni sessuali;
- riduzione dei livelli dell'ormone della crescita e IGF-1;
- aumentata produzione di citochine (IL-1, IL-6, TNF- α , ...);
- alterazione dello stato ossido-riduttivo cellulare;
- cambiamenti neuromuscolari;
- inattività fisica;
- malnutrizione (in particolare il deficit protido-energetico).

Anche i farmaci possono svolgere un ruolo in senso protettivo o causativo sullo sviluppo della sarcopenia. Recentemente Campins et al. (2016) hanno evidenziato come statine, sulfaniluree e glicidi abbiano un potenziale effetto dannoso sul metabolismo muscolare mentre ACE-inibitori, incretine, allopurinolo, formoterolo e vitamina D possano svolgere un ruolo protettivo sulla funzionalità muscolare.

Il muscolo è costituito da diversi tipi di fibre muscolari, come le fibre lente (tipo I) e le fibre rapide (tipo IIa e IIb). Con l'invecchiamento e in particolare nei pazienti sarcopenici si ha una riduzione del diametro delle fibre muscolari oltre che una progressiva perdita di fibre rapide che si traduce, clinicamente, in una riduzione della forza, della coordinazione dei movimenti e della velocità del cammino. Questo accade poiché le fibre muscolari rapide perse vengono rimpiazzate da fibre lente a opera dei neuroni motori adiacenti (Fig. 2).

FIGURA 1.

Curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier per la mortalità in relazione alla presenza di sarcopenia (da Hirani et al., 2015, mod.).

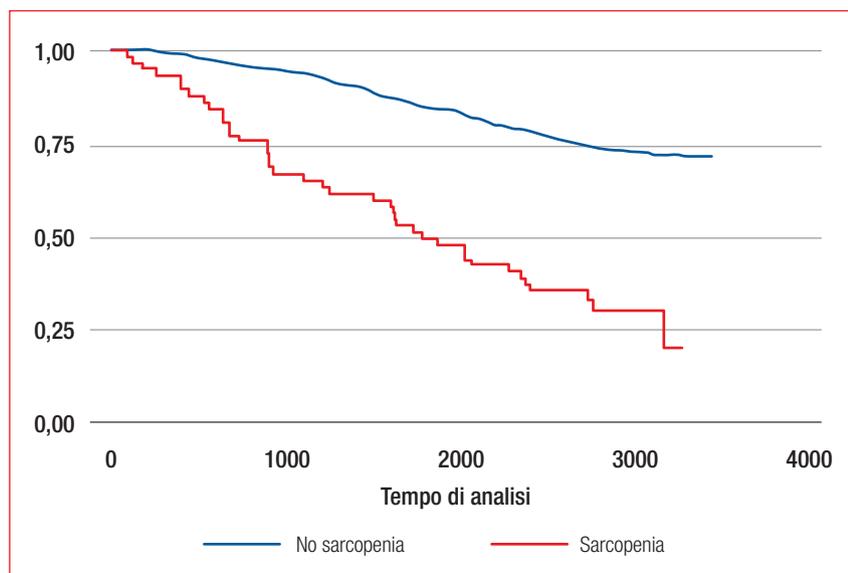
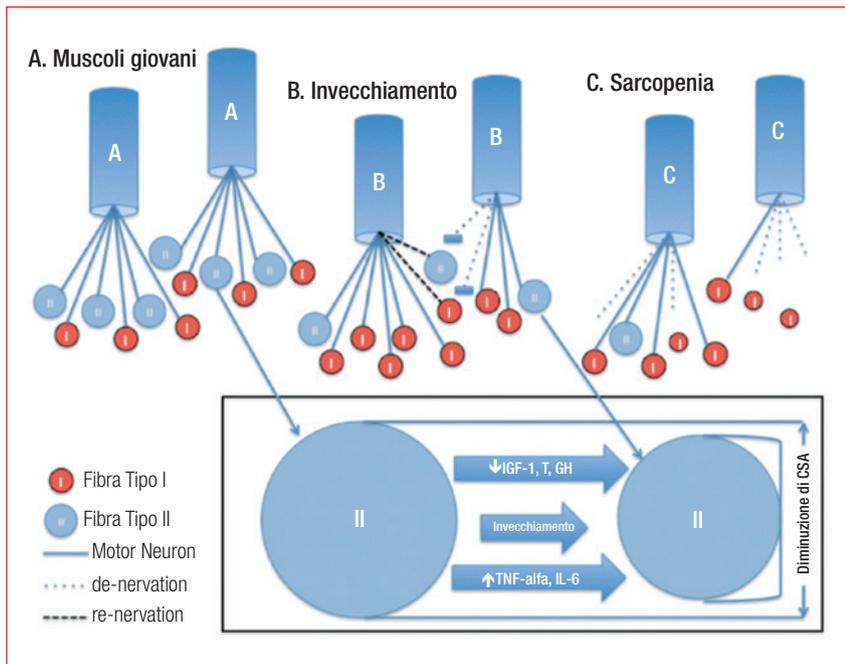


FIGURA 2.
Rimodellamento dell'unità motoria neuromuscolare (da Kung et al., 2013, mod.).



Per la valutazione della *massa muscolare* la bioimpedenziometria è una valida e riconosciuta alternativa alle metodiche più complesse e costose come la DEXA, la RM e la TAC. L'esame dura pochi minuti, è assolutamente indolore, sicuro e permette di conoscere la composizione corporea in termini di tessuto grasso, magro e contenuto d'acqua. Si basa sul principio che i tessuti ricchi in acqua ed elettroliti offrono minore resistenza al passaggio di una corrente elettrica rispetto, ad esempio, al tessuto adiposo. Esistono in commercio diverse

TABELLA III.
Criteri per la diagnosi di sarcopenia.

Presenza del criterio 1 più il criterio 2 o il criterio 3
1. Ridotta massa muscolare 2. Ridotta forza muscolare 3. Ridotta performance fisica

Ma data proprio la natura dinamica del rimodellamento neuromuscolare si è visto come anche il muscolo del soggetto anziano, sotto determinati stimoli, mantenga la capacità di rispondere e di adeguarsi al nuovo stato richiesto. Tanto è vero che si è dimostrato come anche solo lo stile di vita possa influire notevolmente sullo sviluppo della massa muscolare (Fig. 3).

È proprio dalla reversibilità dei processi che portano alla sarcopenia che deriva la possibilità di un intervento terapeutico (e ancor più preventivo) efficace.

Diagnosi di sarcopenia

Il "The European Working Group on Sarcopenia in Older People" (EWGSOP) raccomanda, per la diagnosi di sarcopenia, la contemporanea presenza di perdita di massa muscolare associata a ridotta forza muscolare o performance (Tab. III).

Per valutare questi criteri esistono diversi metodi che differiscono in termini di sensibilità ma anche di costi d'esecuzione e che rendono conto delle percentuali variabili di prevalenza della sarcopenia che si riscontrano nei vari studi. Uno schema delle varie metodiche è rappresentato nella Tabella IV.

FIGURA 3.
Diversa rappresentazione della massa muscolare della coscia in un soggetto di 40 anni (A), in un anziano sarcopenico di 70 anni (B), in un corridore di 66 anni (C) e in un agricoltore di 76 anni (D).

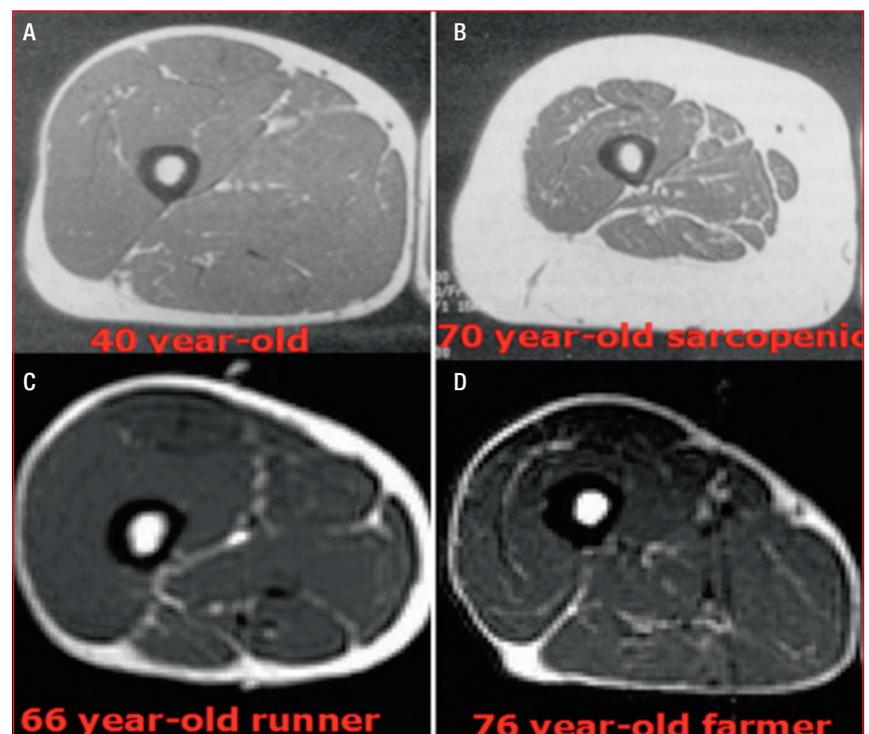


TABELLA IV.

Metodiche per la valutazione della massa, forza e performance muscolare disponibili nella pratica clinica e nella ricerca.

Variabile	Ricerca	Pratica clinica
Massa muscolare	Tomografia computerizzata (CT) Risonanza magnetica per immagini (MRI) Densitometria ossea con tecnica di assorbimento a raggi x (DXA) Analisi bioimpedenza (BIA) Potassio totale o parziale dei tessuti molli senza grassi	BIA DEXA Antropometria
Forza muscolare	Forza di presa Flessione/estensione del ginocchio Picco di flusso espiratorio	Forza di presa
Prestazioni fisiche	Short Physical Performance Battery (SPPB) Velocità di cammino usuale Timed get-up-and-go test Stair Climb Power Test (SCPT)	SPPB Velocità di cammino usuale Get-up-and-go test

apparecchiature in grado di fornire informazioni più o meno complete a seconda delle singole caratteristiche dello strumento. Tra i vari dati è quindi possibile ottenere la massa muscolare, dato essenziale per la diagnosi di sarcopenia. Il risultato viene poi confrontato con i valori di riferimento ottenuti secondo formule di normalizzazione per razza, età, sesso e peso.

La *forza muscolare* viene comunemente misurata attraverso l'*HandGrip* (dinamometro), un semplice strumento che permette di valutare la forza sviluppata dalla prensione della mano. In genere si eseguono tre prove delle quali si sceglie quella migliore. Il risultato è confrontato con valori soglia calcolati secondo età, sesso e BMI.

La *performance fisica* può essere valutata attraverso il test della velocità del cammino, di rapida e semplice esecuzione.

Questi test possono essere eseguiti secondo il *flow-chart* diagnostico proposto dalla EWGSOP, come mostrato nella Figura 4.

Marker biochimici di sarcopenia

Diversi marker biochimici hanno mostrato una forte associazione con la sarcopenia tra cui, ad esempio, bassi livelli di vitamina D, IGF-1 e diidroepiandrosterone (DHEA) e alti livelli di paratormone, proteina C reattiva, TNF- α e IL-6. Oltre a questi, recentemente,

anche altri indici sono stati visti correlare in maniera significativa con la ridotta massa, forza e performance muscolare come i prodotti avanzati della glicazione (AGEs) e il peptide N-terminale del procollagene tipo III (P3NP). Tuttavia, a oggi, non è stato identificato un marker specifico e sensibile di sarcopenia che ne permetta una rapida e precoce diagnosi.

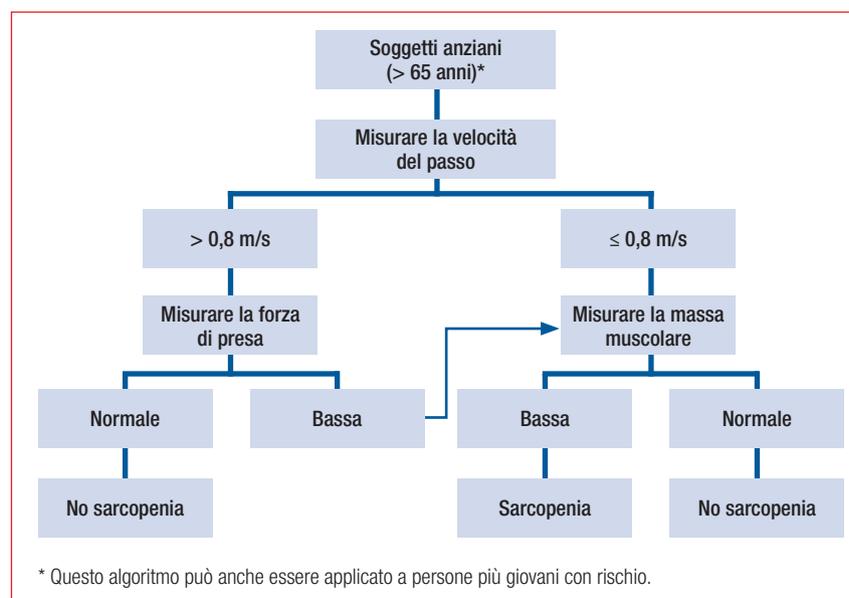
Inquadramento clinico

I principali sintomi che legati alla sarcopenia sono la debolezza e l'affaticamento muscolare. Non riguarda solo il paziente allettato ma anche la persona che conserva ancora l'autonomia funzionale. Per cui, in quest'ultimo caso, il paziente farà fatica a salire le scale, a portare carichi e lamenterà facile affaticabilità anche per percorrere tragitti di breve durata. Tale condizione non riguarda solo il paziente magro o apparentemente denutrito poiché anche un paziente obeso e con un BMI aumentato può presentare una riduzione della massa muscolare. Questo quadro clinico prende il nome di *obesità sarcopenica*. L'obesità sarcopenica aumenta il rischio cardiovascolare per gli effetti metabolici sfavorevoli dell'aumentata componente adiposa viscerale.

Essendo il tessuto muscolare uno dei maggiori contribuenti all'azione periferica dell'insulina sulla captazione del glucosio circolante, il paziente sarcopenico presenta anche un quadro di insulino-resistenza che, a sua volta, può contribuire a instaurare e mantenere circoli metabolici dannosi.

FIGURA 4.

Flow-chart proposto dalla EWGSOP per lo screening e la diagnosi di sarcopenia (da Cruz-Jentoft et al., 2010, mod.).



Sarcopenia e fragilità

La sarcopenia è considerata una componente chiave della *fragilità* poiché, agendo sulla riduzione della massa e potenza muscolare, causa una ridotta performance fisica con conseguente riduzione della velocità del cammino fino alla ipo/immobilità (Fig. 5).

La fragilità è la più problematica espressione dell'invecchiamento caratterizzata da uno stato di vulnerabilità a un qualsiasi evento stressogeno. Essa è dovuta alla ridotta riserva omeostatica dell'organismo che consegue al declino funzionale di diversi sistemi fisiologici nel corso della vita.

Questi cambiamenti fanno sì che la persona fragile risulti esposta a risposte sproporzionate rispetto all'evento scatenante portando a importanti ricadute sul piano socio-sanitario.

È infatti dimostrato come la fragilità si associ a un aumentato rischio di outcome negativi come cadute, delirium, disabilità, istituzionalizzazione, ospedalizzazione e morte.

Prevenzione e trattamento

Data la patogenesi multifattoriale della sarcopenia e la scarsa conoscenza delle interazioni esistenti tra i vari fattori causali, un approccio globale e standardizzato per la prevenzione e la terapia di tale condizione non esiste.

È ormai universalmente accettato e riconosciuto che seguire un regime alimentare

equilibrato e completo (dieta mediterranea) e praticare regolare attività fisica abbiano un ruolo fondamentale sulla prevenzione della sarcopenia. In particolare, negli anziani, evidenze scientifiche suggeriscono che il fabbisogno proteico nella dieta sia aumentato rispetto ai 0,8 g/kg richiesti per l'adulto. È invece molto frequente notare con l'aumentare dell'età una progressiva riduzione dell'introito proteico. In questi casi può essere considerata l'integrazione proteica attraverso la somministrazione di proteine intere o aminoacidi essenziali. Diversi studi hanno dimostrato di come siano importanti non solo la quantità somministrata ma anche la modalità di somministrazione e la suddivisione nella giornata. Gli aminoacidi hanno una maggiore capacità di stimolare la sintesi proteica dopo assunzione per via orale o endovenosa rispetto all'integrazione nella dieta di proteine intere. Inoltre sono direttamente utilizzabili dall'organismo senza necessità di ulteriori passaggi metabolici. I loro effetti dipendono però dal momento della somministrazione: se somministrati prima dell'attività fisica vengono utilizzati prevalentemente come substrati energetici mentre se assunti dopo l'esercizio contribuiscono principalmente alla riparazione muscolare. Esistono in commercio diverse formulazioni sia orali, come compresse, bustine o gelatine per i pazienti disfagici, che per uso endovenoso. L'effetto sistemico della somministrazione di aminoaci-

di essenziali è dimostrato essere ben più ampio potendo influire sul metabolismo glicidico e sull'insulino-resistenza. Anche l'integrazione con vitamina D è ritenuta importante. Più controverso è invece il ricorso alle terapie ormonali, ad esempio con estrogeni e DHEA.

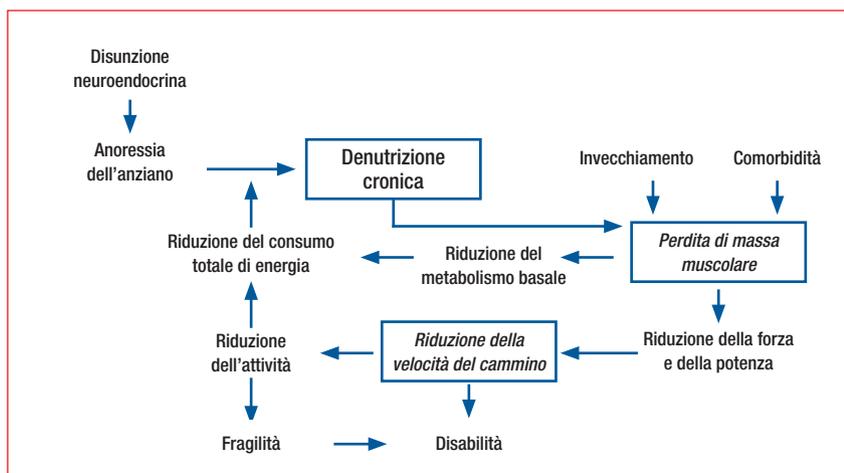
L'esercizio ha un ruolo chiave nella prevenzione e nel trattamento della sarcopenia e, a oggi, risulta essere l'approccio più efficace. Attraverso lo stimolo dato dall'attività fisica si attivano a livello muscolare numerose *pathway* che convergono verso vie anaboliche con conseguenze positive sul trofismo e sulla qualità muscolare. In particolare, sono gli esercizi di resistenza di moderata intensità a sortire i maggiori risultati nei soggetti anziani e/o sarcopenici. Un esercizio particolarmente intenso non apporta ulteriori benefici se non, addirittura, risultare invece dannoso.

Proprio per la natura poliedrica della sarcopenia, il miglior approccio terapeutico non può che essere multidisciplinare richiedendo una collaborazione tra diverse figure specialistiche come il geriatra, l'internista, il fisiatra, il medico di medicina generale, il nutrizionista, il fisioterapista, il motricista.

Presso il Centro di Diagnosi e Cura della Sarcopenia dell'Università di Foggia (Centro di Ricerca in Medicina dell'Invecchiamento, CeRMI), opera una rete assistenziale mirata all'inquadramento globale del paziente e all'impostazione di un piano terapeutico medico-riabilitativo personalizzato. Il paziente, alla sua prima visita, viene inquadrato attraverso la Valutazione Multidimensionale che prevede, nello specifico, oltre alla visita medica geriatrico-internistica e fisiatrica anche l'esecuzione della bioimpedenziometria, dell'HandGrip e in casi specifici anche della spirometria, oltre a una serie di test psicometrici atti a valutare le performance fisiche. Risulta invece in via di sviluppo, come promettente metodica di facile utilizzo e accessibilità, l'ecografia muscolare che per ora svolge un ruolo solo nella ricerca clinica applicata. La forza e la resistenza muscolare vengono inoltre valutati anche attraverso uno specifico strumento in grado di eseguire un test isocinetico, presente in Puglia in un solo altro Centro. Anche l'aspetto nutrizionale è importante e non

FIGURA 5.

Legame fisiopatologico tra fragilità e sarcopenia (da Singh et al., 2008, mod.).



solo inteso come integrazione proteica. Infatti, spesso, i pazienti anziani hanno un regime alimentare non equilibrato e una valutazione nutrizionale con il consiglio di una dieta specifica sono fondamentali. Una volta ottenute tutte le informazioni anamnestiche e cliniche necessarie viene consigliato un piano riabilitativo personalizzato che tiene conto anche di eventuali condizioni cliniche che possano limitare o controindicare determinati esercizi. Così, a seconda del singolo paziente, vengono consigliati esercizi da eseguire in palestra o a casa oppure vengono prescritti cicli riabilitativi da eseguire in regime ambulatoriale attraverso uno specifico macchinario. Il follow-up prevede un controllo periodico ambulatoriale con rivalutazione delle performance fisiche per monitorare i progressi e apportare eventuali modifiche dei piani riabilitativi.

Conclusioni

La sarcopenia è una condizione morbosa che coinvolge la muscolatura scheletrica ma che ha ricadute a livello multisistemico. È un processo ad andamento cronico ma reversibile

oltre che prevenibile. L'approccio più efficace consiste nell'esercizio fisico opportunamente integrato dalla supplementazione nutrizionale, in particolare con aminoacidi essenziali. Il nostro auspicio è che vengano intensificati gli sforzi nella prevenzione, attraverso modifiche dello stile di vita, e nell'esecuzione di screening per una diagnosi precoce della sarcopenia, una condizione patologica tanto sottostimata quanto diffusa.

Bibliografia di riferimento

- Abellan Van Kan G, Cderbaum JM, Cesari M, et al. *Sarcopenia: biomarkers and imaging (international conference on sarcopenia research)*. J Nutr Health Aging 2011;15:834-46.
- Beaudart C, Reginster JY, Slomian J, et al. *Estimation of sarcopenia prevalence using various assessment tools*. Exp Gerontol 2014;61:31-7.
- Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. *Frailty in elderly people*. Lancet 2013;381:752-62.
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. *Sarcopenia: European Consensus on definition and diagnosis*. Age Ageing 2010;39:412-23.
- Ershler WB. *A grippig reality: oxidative stress, inflammation and the pathway to frailty*. J Appl Physiol (1985) 2007;103:3-5.
- Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, et al. *Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current consensus definition: prevalence, etiology and consequences. International working group on sarcopenia*. J Am Med Dir Assoc 2011;12:249-56.
- Hirani V, Blyth F, Naganathan V, et al. *Sarcopenia Is Associated With Incident Disability, Institutionalization, and Mortality in Community-Dwelling Older Men*. JAMA 2015;16:607-13.
- Janssen I. *Sarcopenia*. In: Bales CW, Ritchie CS, editors. *Handbook of Clinical Nutrition and Aging*. 2nd ed. Springer 2009, pp. 183-205.
- Kung TA, Cederna PS, van der Meulen JH, et al. *Motor unit changes seen with skeletal muscle sarcopenia in oldest old rats*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2014;69:657-65.
- Campins L, Camps M, Riera A, et al. *Oral drugs related with muscle wasting and sarcopenia. A review*. Pharmacology 2017; 99:1-8.
- Senin U. *Paziente anziano - Paziente geriatrico. Medicina della complessità*. EdiSES 2013.
- Singh M, Alexander K, Roger VL, et al. *Frailty and its potential relevance to cardiovascular care*. Mayo Clin Proc 2008;83:114-53.
- Trends in aging*. United State and worldwide. Center for Disease Control and Prevention (CDC) 2003.