

Sarcopenia e implicazioni metaboliche

La sarcopenia è causa di patologie cardio-respiratorie, di riduzione dei livelli di autonomia, di aumento delle cadute, del tempo di ricovero e di alterazione metaboliche.

Non può essere considerata solo una condizione ad esclusivo appannaggio degli anziani, ma può anche caratterizzare la giovane età

Arcangelo Minei - Medico di medicina generale, Specialista in Endocrinologia - Taranto

Antonella Minei - Corso di Formazione Medicina Generale - Taranto

La sarcopenia è un disordine progressivo e generalizzato del muscolo scheletrico, caratterizzato dalla riduzione della massa, della forza e/o della performance muscolare, associata a maggiore probabilità di eventi avversi (cadute, fratture, disabilità fisiche, deterioramento cognitivo e mortalità). Per migliorare la consapevolezza e la cura, l'EWGSOP (*European Working Group on Sarcopenia in Older People*) ha aggiornato la definizione e le strategie diagnostiche nel 2018.

La diagnosi di sarcopenia si pone in presenza di riduzione della massa muscolare che si associa a riduzione della forza muscolare e/o riduzione delle performance fisiche (tabella 1).

Quando si parla di sarcopenia, generalmente, ci si riferisce alla popolazione anziana, ma le attuali abitudini di vita (patologie da malnutrizio-

ne, specie in eccesso ma anche in difetto, ed inattività fisica) sono responsabili di una aumentata incidenza anche nelle fasce più giovani. Pertanto si distingue una *sarcopenia primitiva*, tipica dell'età anziana e una *sarcopenia secondaria* correlata ad altre condizioni (patologie muscolari, inattività fisica, malnutrizione, ecc.).

► Valutazione

La sarcopenia è stata ed è, tuttora, una condizione clinica il più delle volte trascurata e sottovalutata nella pratica clinica quotidiana, apparentemente a causa della complessità di determinare quali variabili misurare, come misurarle, quali punti di interruzione guidano meglio la diagnosi e il trattamento e come valutare al meglio gli effetti di interventi terapeutici.

► **Bioimpedenziometria (BIA)**. La massa muscolare può essere

valutata con varie tecniche. La più utilizzata è la BIA (*Body Impedance Assessment*), un metodo indiretto di misura della composizione corporea in vivo, soprattutto della massa muscolare e della massa grassa. Si basa sul principio della diversa conduzione elettrica dei tessuti al passaggio di una debolissima e inavvertita corrente elettrica alternata in relazione al loro contenuto di acqua ed elettroliti (maggiore nella massa magra rispetto alla massa grassa).

► **Handgrip Strength Test**. La riduzione della forza muscolare viene valutata attraverso questo test, che valuta la somma della forza prensile di cinque muscoli delle dita della mano e si effettua utilizzando un dinamometro. Il test viene condotto sull'arto non dominante consigliando tre misure ripetute a distanza di 20'' scegliendo la migliore e comparando il risultato alle norme età-ses-

FIGURA 1

Criteri per la diagnosi di sarcopenia

Scarsa massa muscolare

+

Scarsa forza muscolare

o

Scarsa performance fisica

=

Sarcopenia

EWGSOP (*European Working Group on Sarcopenia in Older People*)

so specifiche. Il test può fornire anche notizie sullo stato nutrizionale, può essere un indicatore di morbilità e fornire indicazioni su trattamenti riabilitativi e/o nutrizionali.

► **Misurazione della velocità di cammino.** Per la valutazione della performance fisica la metodica più frequentemente utilizzata è la misurazione della velocità di cammino a passo normale sui 4 metri o 6 metri; una velocità inferiore a 0.8 m/sec sui 4 metri è associata a rischio di ospedalizzazioni, istituzionalizzazione, cadute e morte oltre che a rischio di sviluppare disabilità e demenza.

► **Short Physical Performance Battery.** È uno strumento in grado di rilevare e quantificare eventuali limitazioni delle performance motorie: una breve batteria di test costituita da 3 sezioni diverse che esaminano l'**equilibrio statico** in posizioni di difficoltà crescente (piedi paralleli, semi-tandem e tandem), la **velocità del cammino** a passo abituale sui 4 metri, la **forza** e la **resistenza**, misurando il tempo impiegato per alzarsi da una sedia e tornare seduti per cinque volte senza l'ausilio delle braccia (*sit to stand*).

► Muscolocrinologia

Il muscolo scheletrico è uno dei tessuti più rappresentati nell'organismo dei vertebrati e oltre alle sue ben note funzioni è attualmente considerato un componente importante del sistema endocrino-metabolico. Tale acquisizione ha portato alla costituzione della muscolocrinologia, che si propone di studiare il muscolo scheletrico oltre che come produttore di ormoni/miochine, anche come organo bersaglio di vari ormoni.

Il muscolo scheletrico è un organo endocrino, che attraverso la con-

trazione stimola la produzione e il rilascio di citochine, che possono influenzare il metabolismo e modificare la produzione delle stesse nei tessuti e negli organi.

Vari studi hanno evidenziato che in condizioni di sepsi ed in modelli sperimentali, la cascata di citochine comprende TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-1ra, sTNF-R ed IL-10. Le prime due citochine risultano essere TNF- α ed IL-1 β , prodotte localmente, che sono riconosciute classicamente come pro-infiammatorie. Le citochine prodotte durante l'esercizio fisico differiscono da quelle presenti in seguito ad infezioni. Il fatto che le classiche citochine pro-infiammatorie, TNF- α e IL-1 β , in generale non aumentino con l'esercizio indica che la cascata di citochine indotta dall'esercizio fisico differisce da quella indotta da una comune infezione. La prima citochina rilasciata nel torrente circolatorio, durante l'esercizio fisico, è l'IL-6. I livelli circolanti della stessa aumentano in modo esponenziale (100 volte di più) in risposta all'esercizio, e diminuiscono nel periodo post esercizio. Le miochine - parte del secretoma del muscolo scheletrico striato - presentano una elevata azione antinfiammatoria contrastante quella pro-infiammatoria delle adipochine proprie del tessuto adiposo; queste ultime sarebbero le responsabili dell'incalzare e dello strutturarsi di un ambiente infiammatorio su base cronica promuovente alterazioni patologiche, quali: osteoporosi, DMT2, insulino-resistenza, aterosclerosi, cancro. Tra le miochine al momento identificate, vi sono: miostatina, BDNF, IGF-1, FGF-2, FGF-21, FSTL-1, irisin, LIF, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-15.

► **L'irisina** è responsabile del *browning of fat*, cioè della conversione del tessuto adiposo bianco in quello bruno e i suoi livelli basali si

elevano in risposta a 10 settimane di costante e regolare pratica di esercizio fisico. E ciò suggerisce che abbia un ruolo importante a livello degli effetti allenanti in risposta all'esercizio fisico.

► **Miostatina o GDF8** (Growth/differentiation Factor 8), appartiene alla famiglia del TGF- β e la sua mancata espressione si traduce in un impressionante incremento delle masse muscolari. Curioso è il caso dell'**IL-6 (Interleukina-6)** che è sia una miochina che un'adipochina. Quando prodotta dal tessuto muscolare ne promuove l'ipertrofia e la rigenerazione e quando prodotta dal tessuto adiposo è concausa di insulino-resistenza e di infiammazione sistemica. Se si considera il muscolo come un organo endocrino, si può pensare che la sarcopenia, possa direttamente influenzare il sistema endocrino-metabolico.

• **Obesità sarcopenica**

La perdita di massa muscolare, nella sarcopenia, riguarda soprattutto le fibre muscolari bianche (tipo 2), che si contraggono velocemente e sono in grado di generare molta potenza. La sarcopenia si caratterizza per una graduale sostituzione, nel tempo, di cellule adipose a quelle muscolari. La riduzione del tessuto muscolare e la miosteatosi determinano scenari metabolici particolari che sono responsabili di un aumento di insulino-resistenza come conseguenza della riduzione di uno degli organi bersaglio dell'insulina, il muscolo. La graduale perdita di massa e forza muscolare si traduce in una progressiva impotenza funzionale e disabilità fisica. Ma non tutti gli anziani perdono peso, al contrario, in molti casi si verifica un aumento del tessuto adiposo in particolare di quello viscerale riconosciuto, oramai, come importan-

te fattore di rischio per lo sviluppo di malattie metaboliche e CV. La combinazione tra l'eccesso di grasso corporeo e la ridotta massa e/o forza muscolare è definita **obesità sarcopenica**. La sarcopenia può colpire anche giovani adulti e rappresenta una forma di malnutrizione non solo in eccesso, per ciò che riguarda la quantità di alimenti, ma anche in difetto per ciò che attiene la loro qualità. Tra i 18 i 40 anni si possono sviluppare forme di sarcopenia sia moderata che severa, causata oltre che da uno stile di vita sedentario anche da un fenomeno identificato come **weight cycling** (ciclicità del peso) che consiste in una perdita della massa muscolare a causa di diete squilibrate e restrittive che portano prevalentemente alla perdita di massa muscolare. L'invecchiamento si caratterizza, da un punto di vista endocrino-metabolico per una ridotta secrezione di GH (*Growth Hormon*), ridotta produzione di testosterone e modifiche nella produzione e/o sensibilità agli ormoni tiroidei. Ciò ha delle conseguenze sulla composizione dell'organismo con riduzione della massa magra e aumento di quella grassa. Quest'ultima si localizza preferenzialmente a livello addominale dando luogo a quella obesità addomino-viscerale associata ad aumento della leptina e della insulino-resistenza ed incremento del rischio CV.

Il sovrappeso, l'obesità, il DMT2 sono condizioni caratterizzate da insulino-resistenza. L'invecchiamento o, situazioni in cui si verifica una riduzione dell'attività fisica, comportano modificazioni a carico del muscolo che diventa meno efficiente e tende ad essere rimpiazzato da tessuto adiposo. Infatti in assenza di stimolo meccanico le cellule satelliti non si differenziano più

in fibre muscolari mature ma in cellule adipose. Questo è un passaggio molto importante ai fini metabolici. Infatti le cellule muscolari satelliti possono essere distinte in una sottopopolazione miogenica che tende a formare miotubi ed una adipogenica che si differenzia in cellule adipose. Le cellule adipose neoformate sono di tipo bianco poiché esprimono leptina, e non UCP-1 (Uncoupling Proteins - o termogenina- proteina disaccoppiante), espressa tipicamente dal tessuto adiposo bruno) che è molto attivo da un punto di vista metabolico. La riduzione dell'attività fisica determina una maggiore e persistente internalizzazione cellulare dei recettori muscolari per il glucosio (GLUT-4). Questa condizione impedisce di fatto l'interazione tra insulina e recettore a livello di membrana cellulare che limita l'utilizzo del glucosio da parte della cellula muscolare. Il glucosio non più utilizzato dalle cellule muscolari viene deviato a livello delle cellule adipose dove viene convertito in grasso, fenomeno che nel tempo determina iperinsulinemia secondaria ad insulinoresistenza. L'iperinsulinemia che ne consegue determina quelle condizioni di disglucemia che dalla alterata glicemia a digiuno (IFG), dalla ridotta tolleranza glicidica (ITG) approda al DMT2. L'iperglicemia è notoriamente una condizione tossica per la parete vascolare, in particolare per l'endotelio. Il danno e la conseguente attivazione endoteliale rappresentano tra le condizioni più importanti di incremento del rischio cardiovascolare/metabolico. Questo ci aiuta a capire perché la sarcopenia, che riscontriamo non solo nell'invecchiamento ma anche in quelle condizioni di insulino-resistenza quali l'obesità (specie quella viscerale) il dia-

bete tipo 2 ed altre, assume una grande rilevanza per l'aumento del rischio cardiovascolare.

• **Sarcopenia diabetica**

La sarcopenia è più accentuata nei soggetti diabetici (*sarcopenia diabetica*). Alcuni ricercatori hanno isolato un fattore di trascrizione (KLF 15) il cui aumento è in grado di determinare perdita di massa muscolare in modelli animali diabetici. L'iperglicemia sarebbe responsabile di un rallentamento della degradazione di KLF 15 nel muscolo. Lo stesso gruppo ha scoperto la proteina WWP1 (*Ubiquitina ligasi*) che avrebbe un ruolo importante nella degradazione della KLF 15. La WWP1 promuove il catabolismo della KLF15, legando le ubiquitine alla stessa KLF15, e mantenendone, così, bassi i livelli cellulari. In presenza di iperglicemia, la quantità di WWP1 si riduce; questo rallenta il catabolismo della KLF15 e ne fa aumentare i livelli nelle cellule.

Ricercatori dell'Università di Tor Vergata hanno svelato una nuova proprietà dell'enzima perossiredossina-6 (*Prdx6*), già noto per la sua capacità di monitorare la glicemia. Secondo i ricercatori, sarebbe lo stress ossidativo che danneggia i muscoli dei diabetici fino a distruggerli. La buona notizia è che *Prdx6*, ha un ruolo nel controllo della glicemia e può proteggere anche dalla sarcopenia diabetica. La scoperta potrà essere determinante per lo sviluppo di nuove terapie atte a prevenire la sarcopenia diabetica.



Attraverso il presente QR-Code è possibile visualizzare con tablet/smartphone il pdf dell'articolo originale

"Sarcopenia: implicazioni metaboliche"