

## Sarcopenia: una non malattia dell'invecchiamento del muscolo scheletrico

La riduzione della massa del muscolo scheletrico come conseguenza dell'invecchiamento è denominata sarcopenia e può condurre ad inabilità fisica e perdita di autonomia nell'anziano. La sarcopenia è la conseguenza di processi multifattoriali comprendenti fattori intrinseci ed estrinseci che riducono la capacità di rigenerazione delle fibre muscolari danneggiate, normalmente affidata a cellule denominate satelliti. Tali cellule, all'occorrenza, da silenti diventano attive, proliferano, si differenziano e sostituiscono le cellule alterate. I meccanismi riparativi possono essere inibiti da situazioni patologiche e dai ROS prodotti dal muscolo invecchiato, soprattutto durante l'esercizio pesante. La sarcopenia può essere contrastata seguendo un programma di allenamento capace di ridurre la perdita di massa magra, senza causare aumento di ROS. Non si è ancora riusciti a formulare un protocollo riabilitativo standard che individui la frequenza, la durata e l'intensità del carico di lavoro più efficaci. Inoltre sono ancora allo studio eventuali terapie ormonali adeguate ed il regime alimentare da adottare per ritardare, prevenire o trattare gli effetti della sarcopenia.

### Sarcopenia: a new aging-related disease of the skeletal muscle

#### Summary

Sarcopenia is a decrease in skeletal muscle mass due to ageing. Elderly sufferers may become disabled and lose independence. Sarcopenia is a consequence of both intrinsic and extrinsic multifactor processes which decrease the regenerative capacity of damaged muscle fibres, normally carried out by so-called satellite cells. These cells switch from a quiescent to an active state when required and proliferate, differentiate and replace the damaged cells. This repair mechanism may be inhibited by pathological conditions and ROS produced by aged muscle, especially during hard exercise. Sarcopenia may be countered through physical training aimed at reducing the loss of lean mass, without causing an increase in ROS. It has not yet been possible to devise a standard rehabilitation programme which establishes the most effective frequency, duration and intensity of the exercise. Furthermore possible suitable hormone treatments and diets are being looked into which may delay, prevent or treat the effects of sarcopenia.

Di Tano G, Beltramin A, Parabita M, et al. Sarcopenia: a new aging-related disease of the skeletal muscle. *Trends Med* 2003; 3(2):125-133.

© 2003 Pharma Project Group srl

**Guglielmo Di Tano, Andrea Beltramin, Mirko Parabita, Giorgio Fanò**

Istituto Interuniversitario di Miologia e Centro Universitario di Medicina dello Sport Università "G. D'Annunzio" Chieti

**Key words:**  
**sarcopenia**  
**ageing**  
**muscle mass**

✉ **Giorgio Fanò**

Istituto Interuniversitario di Miologia Università "G. D'Annunzio" Via dei Vestini, 29 66013 Chieti, Italy Tel. 0871-3554036 E-mail: fano@unich.it

**S**in da quando, negli anni '50 D. Harman ipotizzò l'esistenza di una correlazione tra il metabolismo aerobico, la generazione del danno ossidativo e la vecchiaia<sup>1</sup> attraverso la scoperta del ruolo giocato da enzimi, come quelli contenenti il ferro, che utilizzano l'ossigeno molecolare per controllare la produzione di radicali liberi, il tessuto muscolare è stato considerato un sito elitario di analisi di questa situazione. Ciò in considerazione del fatto che esso rappresenta il tessuto in cui, quantitativamente, è più marcata la atti-

vità metabolico-ossidativa e quindi la produzione dei radicali liberi.

Il muscolo scheletrico è il tessuto più rappresentato nel corpo umano. E' organizzato come una serie di unità anatomiche, innervate da motoneuroni con corpo cellulare localizzato nelle corna anteriori del midollo spinale. Il fenotipo della cellula muscolare è dipendente dal modo con cui l'assone depolarizza la singola placca motrice della fibra muscolare<sup>2</sup>.

Almeno sette tipi di fibre, originate da differenti influenze neu-

ronali, possono essere classificate tenendo presente le catene pesanti di miosina e l'attività ATPasica miofibrillare. I muscoli scheletrici sono caratterizzati da una considerevole varietà di caratteristiche nell'architettura delle fibre, nella loro distribuzione e nella grandezza dell'unità motoria, ed inoltre ciascun muscolo va incontro ad un rimodellamento mediante un'ipertrofia secondaria al tipo e all'intensità del lavoro giornaliero. Diverse situazioni, come una riduzione del movimento, l'immobilizzazione o la mancanza di carico conducono rapidamente ad una atrofia muscolare. Inoltre, l'abilità del muscolo scheletrico a generare forza e produrre movimento può essere compromessa con una incompleta attivazione dell'unità motoria a partenza centrale o per disfunzione del nervo periferico o per mancanza delle influenze ormonali, per variazione nel meccanismo eccitazione-contrazione (E-C) o per alterazione degli elementi contrattili delle cellule muscolari<sup>3</sup>.

L'invecchiamento è associato ad una notevole riduzione della massa del muscolo scheletrico: fra i 20 e gli 80 anni, se ne perde approssimativamente il 20-30%. La diminuzione di massa muscolare, correlata all'età, è denominata **sarcopenia**<sup>4</sup>; essa è una conseguenza normale dell'invecchiamento e non rappresenta *per sé* una forma di patologia specifica anche se la sua presenza, accelerata da stati cronici preesistenti, può essere causa, essa stessa, di processi patologici secondari. Una diretta conseguenza della perdita di massa muscolare è il decremento della forza muscolare (figura 1) ed il declino delle funzioni fisiologiche associate alla ridotta attività fisica. Per questa ragione, la ridu-

zione della capacità di generare forza da parte del muscolo, è la maggiore causa della disabilità dell'anziano anche se la perdita di massa muscolare può spiegare solo in parte questo declino ed è possibile che anche altre alterazioni nella qualità funzionale del muscolo possano contribuire a questo stato.

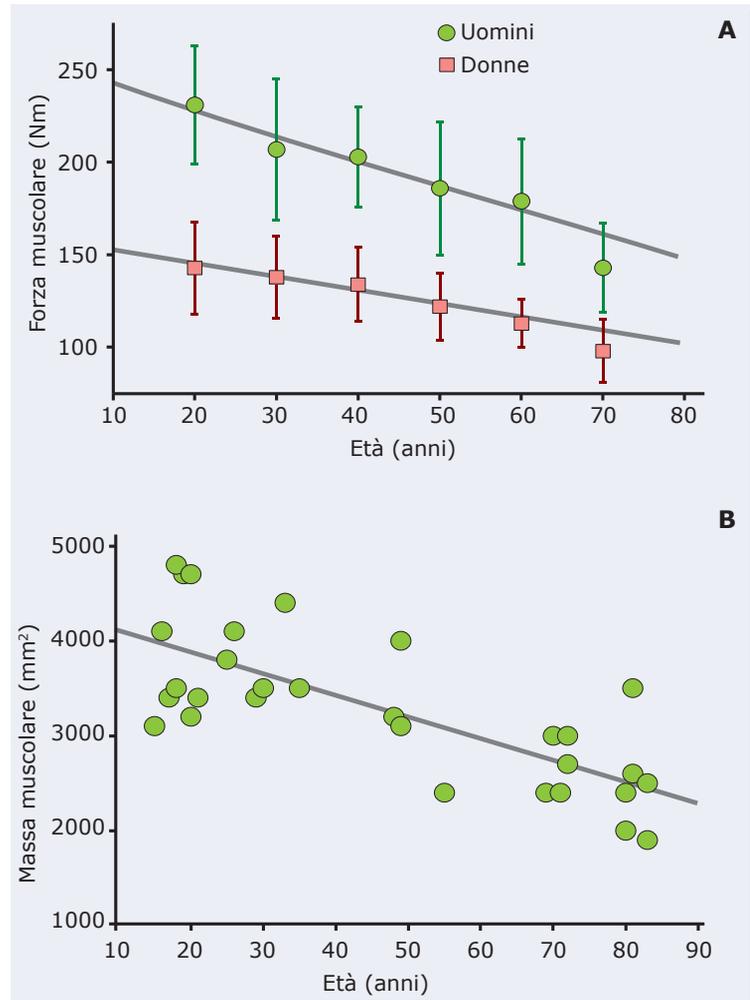
### Fattori eziologici della sarcopenia

Per quanto è dato di sapere, la sarcopenia può essere oggi considerata la conseguenza di un processo di genesi multifattoria-

le comprendente sia fattori intrinseci (declino del numero degli alfa motoneuroni, della produzione di GH, dei livelli di steroidi sessuali, ecc.) che fattori estrinseci o ambientali come l'alimentazione, la scarsità di esercizio fisico, l'immobilizzazione di un arto; tuttavia, l'influenza di ognuno di questi fattori non è ancora chiaro<sup>3-5</sup>.

Come abbiamo appena detto, una delle più importanti cause endogene della sarcopenia è correlata alla perdita della stimolazione indotta dai motoneuroni alfa sul muscolo. Nelle persone anziane c'è un decremento del

**Figura 1.** Effetto dell'invecchiamento sul muscolo scheletrico. A: decremento della forza muscolare (da Borges 1989<sup>49</sup>). B: decremento della massa muscolare (da Lexell et al 1988<sup>50</sup>).



numero delle unità motorie funzionali<sup>6</sup>, le placche motrici presentano un ridotto numero di pliche subsinaptiche ed un ispessimento delle unità rimanenti<sup>7</sup>. Il rimodellamento dell'unità motoria sembra essere causato dalla selettiva denervazione delle fibre muscolari, in particolare delle fibre di tipo IIb (contrazione veloce), seguite da reinervazione con rami assonali di unità motorie vicine. Questo processo porta ad una netta perdita di fibre e unità motorie funzionali con una riduzione relativa delle fibre di tipo II (veloci) rispetto al tipo I (lente). Altri cambiamenti neurologici legati all'età che potrebbero contribuire a sviluppare la sarcopenia comprendono: a) riduzione dei terminali nervosi; b) frammentazione della giunzione neuromuscolare; c) riduzione del rilascio di neurotrasmettitore, e d) diminuzione del numero di recettori per l'acetilcolina<sup>8</sup>.

Insieme con i fattori neurologici anche il declino della sintesi, rilascio e livelli serici degli ormoni anabolizzanti, quali l'ormone della crescita GH e gli steroidi sessuali, potrebbero essere coinvolti nel processo eziopatogenetico della sarcopenia. Infatti, con l'età diminuisce sia il GH che il fattore di crescita correlato IGF-I (somatopausa) come pure l'attività del testosterone nell'uomo (andropausa) e/o la secrezione nella donna degli steroidi ovarici (menopausa). Alcuni studi hanno dimostrato che il livello di GH inizia a decrescere a partire dalla seconda/terza decade di età ed anche se questo dato è molto variabile, la conseguenza è un declino della massa muscolare, della forza muscolare e dello stato funzionale generale<sup>9</sup>. Tests clinici con somministrazioni di testosterone hanno dimostrato un incremento della

massa muscolare<sup>10</sup> ed un incremento nella forza nell'arto superiore<sup>11-12</sup> ed inferiore<sup>10</sup>; gli stessi effetti possono essere ottenuti, nei maschi, dopo somministrazione di 100 mg/die di deidroepiandrosterone<sup>13</sup>. Questi effetti sono potenziati quando viene praticata una terapia combinata con GH e testosterone. Il processo di invecchiamento probabilmente modifica alcuni aspetti del metabolismo proteico muscolare. Alcuni studi sui ratti suggeriscono che la captazione e utilizzazione di aminoacidi<sup>14-15</sup> è ridotta con l'avanzare dell'età ma, i dati sull'uomo sono incompleti. Sintesi e catabolismo proteico risultano simili nell'anziano e nel giovane in seguito ad ingestione di aminoacidi. Invece l'assunzione combinata di aminoacidi e carboidrati provoca una risposta anabolica più ridotta nell'anziano<sup>16</sup>. Questa osservazione suggerisce che nell'anziano la risposta muscolare alla secrezione di insulina indotta dai carboidrati è alterata ed è responsabile, almeno in parte, del deficit del metabolismo proteico (figura 2).

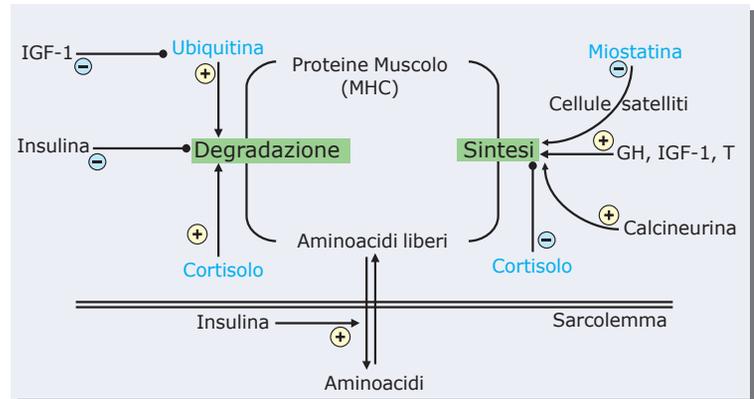
La perdita della massa corporea magra riduce la capacità funzionale, e quando questa perdita si

aggira approssimativamente intorno al 40% diventa invalidante<sup>17</sup>. La sarcopenia è distinta dalla perdita di peso conseguente ad una inadeguata alimentazione, alla malattia tumorale avanzata o alla sindrome di immunodeficienza acquisita. La sarcopenia differisce anche dalla cachessia, la cui perdita di massa magra corporea, legata alla presenza di alcune citochine, si può osservare in pazienti con artrite reumatoide, insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza renale<sup>18</sup>.

## Capacità rigenerativa del muscolo

La sostituzione delle fibre muscolari danneggiate è affidata a cellule denominate "satelliti"<sup>19</sup> che sono normalmente quiescenti e disposte sotto la lamina basale delle fibre del muscolo. Quando, per diverse cause (compresa la sarcopenia), vi è degenerazione di alcune fibre muscolari, queste vengono eliminate dai macrofagi e le cellule satelliti da silenti diventano attive, iniziano a proliferare e, seguendo il loro specifico programma genetico, si differenziano e si fondono insieme a for-

**Figura 2.** Rappresentazione schematica dei fattori autocrini (IGF-I e miostatina) ed endocrini (cortisolo e insulina) che controllano la capacità del muscolo scheletrico di regolare la sintesi di proteine specifiche.



mare i miotubuli che sostituiranno, in tutto o in parte, le cellule danneggiate. Alla fine del processo riparativo, le cellule satelliti che non sono andate incontro a questa trasformazione, tornano allo stato di quiescenza, disponibili per eventuali future attivazioni, garantendo la stabilità del programma riparativo durante la vita del muscolo. Questa capacità proliferativa non è illimitata ma il numero di divisioni cellulari è geneticamente determinato<sup>20-21</sup>. Se fosse possibile mantenere o addirittura aumentare la capacità proliferativa delle cellule satelliti, con l'avanzare dell'età, si potrebbe ipotizzare di ritardare o evitare la sarcopenia. Tutte le situazioni patologiche che determinano cicli frequenti di degenerazione-rigenerazione, fanno esaurire la capacità proliferativa di riserva della popolazione delle cellule satelliti e fanno perdere la capacità rigeneratrice dei muscoli scheletrici<sup>22</sup>. Ad esempio, alcuni studi<sup>23</sup> dimostrano che nella distrofia muscolare di Duchenne (DMD) le cellule satelliti messe in coltura presentano una capacità di replicazione ridotta. Infatti, in questa malattia le cellule subiscono *in vivo* un numero di divisioni superiore alla norma e perdono, ben presto, la capacità di rigenerare le fibre mancanti. Anche farmaci citotossici, la cachessia e l'immobilità possono, in aggiunta all'invecchiamento, provocare un esaurimento del potenziale ripetitivo delle cellule satelliti.

E' stato, inoltre, ipotizzato che un limitato potenziale di proliferazione delle cellule staminali potrebbe essere un fattore di limitazione del tasso di crescita di muscoli anziani, specialmente se il potenziale proliferativo dovesse essere stato consumato durante un lungo periodo di vita

da ripetuti cicli di atrofia e ricrescita.

Oggi sappiamo che l'attivazione delle cellule satelliti è essenziale per realizzare il processo di riparazione, ma non sono ancora ben definiti il segnale iniziale, i tempi e le caratteristiche dell'attivazione. Le cellule satelliti vengono attivate, anche in assenza di traumi, dopo esercizio fisico, stretching, compressione, esposizione al freddo, ipertrofia, denervazione, ecc.<sup>19</sup>.

Diversi gruppi di ricerca hanno ottenuto dati contrastanti riguardo all'azione dell'ossido nitrico (NO). Per alcuni, l'inibizione farmacologica dell'ossido nitrico sintetasi (NOS) impedirebbe il rilascio di cellule miogeniche indotte da un trauma e ritarderebbe l'attivazione delle cellule satelliti. Pertanto, l'ossido nitrico (NO) svolgerebbe azione di mediatore sull'attivazione delle cellule staminali. Altri ricercatori hanno, invece, escluso che la suscettibilità delle cellule muscolari agli attacchi ossidanti possa dipendere dal livello di NOS<sup>24</sup>.

### Radicali liberi e sarcopenia

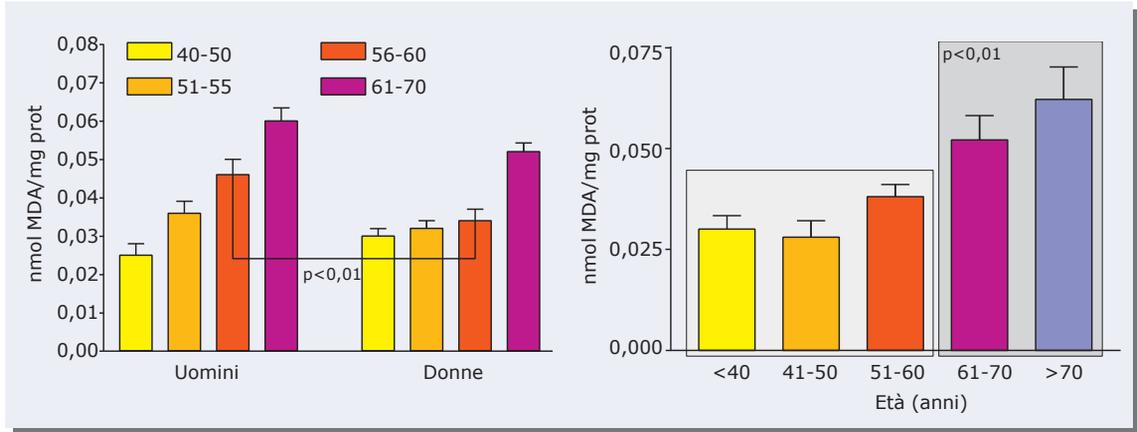
L'esercizio fisico produce molti benefici per la salute fisica e psichica di giovani ed anziani. L'esercizio può ridurre la perdita della massa magra corporea legata all'età ed evitare la comparsa di malattie croniche quali la coronaropatia, l'ipertensione, il diabete mellito non insulino dipendente, l'ansia, la depressione ed il declino funzionale<sup>25</sup>. L'esercizio, tuttavia, se effettuato energeticamente può associarsi ad una aumentata produzione di specie ossigeno reattive (ROS), in grado di consumare gli antiossidanti endogeni e di danneggiare molecole biologi-

che e componenti cellulari chiave. Di conseguenza, è necessario che vi sia equilibrio fra gli effetti benefici e quelli potenzialmente nocivi, prodotti dall'esercizio fisico che è comunque di particolare importanza per gli anziani, nei quali la deficienza nutrizionale e lo stile di vita sedentario concorrono allo svuotamento del serbatoio antiossidante dell'organismo e ad una maggiore sensibilità allo stress ossidativo. I ROS non sono soltanto corresponsabili del danno muscolare, ma possono anche modulare la funzione contrattile del muscolo scheletrico, anche se non sono ancora conosciuti i processi intracellulari da essi regolati. Esistono a riguardo varie teorie contrastanti che mettono in risalto i siti interessati dai meccanismi di regolazione attraverso i quali i ROS endogeni agiscono sull'accoppiamento eccitazione-contrazione<sup>26</sup>. Anche se i risultati recenti suggeriscono che l'esercizio di resistenza è un modo efficace per mantenere la massa muscolare nell'età avanzata, è stato dimostrato nel corso degli ultimi due decenni che l'esercizio pesante aumenta la produzione di radicali liberi ed il rischio di danno ossidativo per il muscolo scheletrico<sup>27</sup>.

Nel muscolo dell'anziano i danni ossidativi da esercizio pesante si sommano all'aumento, dovuto all'età avanzata, della quota basale di ROS prodotta. Inoltre, a parità di carico di lavoro, il muscolo invecchiato produce più ROS durante l'esercizio pesante. Pertanto, è importante che i muscoli giovani e vecchi si esercitino alla rispettiva quota di lavoro relativamente sicura (cioè alla stessa percentuale del loro rispettivo VO<sub>2</sub> max).

I radicali liberi ed il danno ossidativo delle molecole cellulari

**Figura 3.** Danno ossidativo dei lipidi nel muscolo vasto laterale umano correlato con l'età ed il sesso. È espresso come nmol di malondialdeide/mg di proteine e rappresenta un indice dello stato di perossidazione dei lipidi di membrana. Come si vede dal grafico la soglia del danno è più bassa nel sesso maschile (da Fanò et al 2001<sup>51</sup>).



sono stati indicati come concause importanti nel processo di invecchiamento. Nel muscolo anziano è presente un maggior contenuto di prodotti dannosi ossidativi per i lipidi e per il DNA<sup>28</sup> insieme al notevole aumento nel numero e nella varietà di riarrangiamenti del DNA mitocondriale<sup>29</sup>. In particolare, nel muscolo vasto laterale umano, il danno ossidativo delle molecole biologiche sembra più evidente nei muscoli scheletrici maschili rispetto a quelli femminili (figura 3). Questa differenza può essere dovuta ai livelli elevati di estrogeni che potrebbero contribuire a rinforzare le difese antiossidanti nei muscoli femminili. Il declino funzionale del muscolo scheletrico che si presenta con l'età sembra essere dovuto soprattutto ad una perdita delle fibre muscolari. La riduzione del numero delle fibre può essere dovuta ad una maggiore suscettibilità del muscolo invecchiato a danni indotti dalla contrazione e ad un tasso ridotto di rigenerazione dopo il danno. Gli studi eseguiti su animali di laboratorio, suggeriscono che lo stress ossidativo svolge un ruolo importante nel pro-

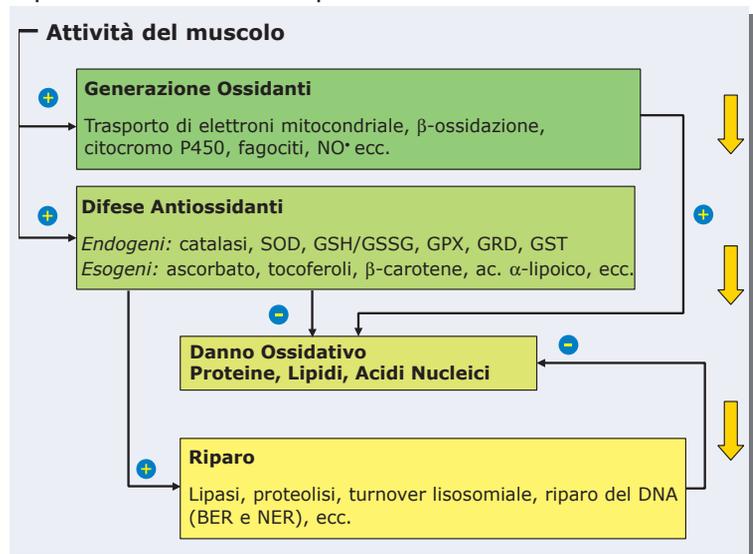
cesso di invecchiamento e che una sua diminuzione può ridurre la disfunzione del tessuto legata all'età (figura 4).

I mitocondri sono considerati la fonte principale delle specie ossigeno reattive (ROS) prodotte durante il metabolismo aerobico e per questo motivo sono anche i bersagli primari di danni ossidativi da ROS. Infatti, parecchi studi hanno indicato danni ossidativi aumentati in mitocondri senescenti ed in mi-

tocondri cui la produzione di ROS è stata spinta sperimentalmente<sup>30</sup>. Questi dati suggeriscono con forza che i mitocondri possono svolgere un ruolo critico nella senescenza dei tessuti, specialmente del muscolo scheletrico che, insieme al cervello, rappresentano gran parte del consumo totale dell'ossigeno corporeo.

Il muscolo che invecchia è sotto l'attacco costante dei ROS, come indicato dall'ossidazione

**Figura 4.** Schema sintetico delle relazioni tra produzione di ROS e capacità antiossidanti e di riparo del muscolo scheletrico.



umentata di varie biomolecole e dall'alterazione dello stato del glutatione; tuttavia pochi studi si sono occupati dell'uomo e del ruolo dello stress ossidativo nell'invecchiamento del muscolo dell'uomo e della donna. Il declino della forza e della massa muscolare sembra essere maggiore nell'uomo che nella donna. Gli ormoni sessuali sembrano essere un fattore importante nel mantenimento della massa e della forza nell'uomo ma non nella donna<sup>31</sup>.

## Terapia

### Esercizio

La sarcopenia, essendo caratterizzata da una progressiva perdita di forza, massa e qualità del muscolo, si associa ad un aumentato rischio di cadute e quindi ad un aumentato rischio di fratture che conduce inevitabilmente a disabilità fisica, debilitazione e perdita di autonomia. La perdita di forza rende l'esercizio fisico più oneroso ed è una delle principali cause di diminuzione dell'attività in tali soggetti, determinando un aumentato rischio cardiovascolare ed una predisposizione alla comparsa di patologie secondarie.

Il primo intervento terapeutico da considerare, consiste nell'introduzione di un corretto programma di allenamento. Non tutte le forme di esercizio hanno la stessa efficacia nel promuovere un aumento di forza muscolare. Gli esercizi di tipo aerobico sub-massimale (**endurance**), costituiti da numerose contrazioni muscolari, protratte nel tempo, contro resistenze relativamente basse, possono contribuire all'aumento della massa e della forza muscolare nei soggetti debilitati e dopo lunga immobilizzazione; tuttavia in soggetti sani, che pratica-

no una normale attività fisica, l'efficacia di questi esercizi ha effetto soprattutto sulla capacità cardiovascolare e sul metabolismo energetico. Allo scopo di ottenere un sostanziale miglioramento di forza, massa e performance muscolare, si rende necessaria l'introduzione di protocolli che comprendano esercizi anaerobici di potenza (**resistance**), ossia una serie, anche limitata, di contrazioni muscolari contro resistenze elevate, maggiori di quelle normalmente affrontate dai gruppi muscolari in questione. Tali esercizi di rinforzo muscolare possono essere isometrici, dinamici isotonici e dinamici isocinetici.

Un programma di esercizi mirato al miglioramento della performance muscolare deve prevedere una alternanza tra esercizi di **endurance** ed esercizi di **resistance**, come suggerito dal ACSM (American College of Sport Medicine) nelle linee guida redatte sull'attività fisica nella popolazione anziana. Tali linee guida sottolineano l'importanza di programmi di allenamento che includano sia attività aerobica, quali passeggiate, jogging o cyclette, sia esercizi di rinforzo muscolare, integrati con esercizi mirati per aumentare l'equilibrio e la stabilità posturale e con esercizi di stretching e mobilizzazione per migliorare i ROM (range of motion)<sup>32</sup>.

Nonostante numerosi studi presenti in letteratura sottolineino come gli esercizi di rinforzo muscolare costituiscano un efficace intervento allo scopo di ritardare, prevenire o trattare gli effetti della sarcopenia, non si è ancora giunti alla formulazione di un protocollo riabilitativo standard: ogni studio riporta differente frequenza, durata ed intensità del carico di lavoro. Al-

cuni Autori, riportano come, per aumentare la forza e la massa muscolare, sia necessario eseguire ripetizioni di esercizi ad alta intensità, sottolineando come programmi di lavoro a bassa intensità siano poco efficaci<sup>33</sup>. Altri Autori, invece, suggeriscono come, nelle persone anziane, anche un lavoro con carichi non troppo elevati, possa indurre un certo miglioramento nella forza muscolare. Un interessante lavoro<sup>34</sup> confronta due tipi di programma, ad alta e bassa intensità, evidenziando come entrambi i gruppi ottengano un significativo aumento della forza muscolare associato con ipertrofia di fibre di tipo I e II.

Altro punto da considerare nella programmazione di un intervento terapeutico efficace è l'entità della perdita di forza dopo l'interruzione dell'allenamento e l'opportunità di programmare una serie di esercizi di mantenimento. Si è evidenziato come una certa perdita di forza conseguente ad un periodo di inattività più o meno prolungato dopo la conclusione del programma di esercizi, può essere rapidamente recuperata ed ulteriormente incrementata riprendendo un regolare lavoro di rinforzo muscolare. Come già evidenziato da studi su soggetti giovani, alcuni Autori suggeriscono come, anche in soggetti anziani, un programma che preveda sedute di allenamento della frequenza di una o due alla settimana, siano ampiamente sufficienti per mantenere gli incrementi di forza ottenuti in un recente training di rinforzo muscolare<sup>35</sup>.

Data la maggiore suscettibilità nei soggetti anziani a danni da stress ossidativo, può persistere il dubbio sull'opportunità di prescrivere programmi di esercizi di **resistance** in tali soggetti: sono

maggiori i rischi o i benefici? Un'ipotesi che permetterebbe di sciogliere tale dubbio suggerisce come l'esercizio non solo aumenti la generazione di radicali liberi, ma moduli anche i sistemi di difesa antiossidanti cellulari. L'esercizio dunque indurrebbe un effetto antiossidante che riduce il danno da stress ossidativo nel muscolo dell'anziano.

Un'altra importante considerazione da fare riguarda l'opportunità di prescrivere programmi di rinforzo muscolare, che presuppongano un carico di lavoro di media-elevata intensità, in soggetti molto anziani (80-90 aa), debilitati o allettati. In letteratura sono presenti numerosi lavori che sottolineano come un approccio di questo tipo, se eseguito correttamente, non solo non comprometterebbe lo stato di salute generale del paziente, ma anzi indurrebbe numerosi benefici a livello della performance muscolare addirittura maggiori di quelli indotti in soggetti più giovani<sup>34,36,37</sup>.

### Terapia ormonale

Nella perdita in contenuto proteico del muscolo che caratterizza l'invecchiamento, sono implicati, come abbiamo detto, i bassi valori sierici di ormoni anabolizzanti quali GH, testosterone, DHEA ed estrogeni. Tali considerazioni hanno suggerito l'ipotesi che una terapia sostitutiva con GH possa stimolare l'anabolismo proteico e contrastare la perdita in massa musco-

lare che si associa con l'invecchiamento. Lavori condotti su terapia con rh-GH evidenziano come vi sia un aumento di massa magra ed una diminuzione di massa grassa, ma non aumento della forza muscolare<sup>34-38</sup>. Studi comparativi condotti sull'associazione di rh-GH ed esercizi di rinforzo muscolare non riportano ulteriori aumenti di forza muscolare rispetto a quelli normalmente attesi dopo la sola attività fisica<sup>39</sup>. Altri Autori<sup>38-40</sup> mettono in dubbio che l'incremento in massa magra avvenga effettivamente nel muscolo scheletrico suggerendo invece che possa essere, per una larga porzione, imputato a semplice ritenzione idrica. La ritenzione idrica non è il solo effetto collaterale riportato in letteratura, altri effetti collaterali che limitano l'utilizzo della terapia sostitutiva ormonale con rh-GH nelle persone anziane, sono mialgie, artralgie, rigidità articolari, sindrome del tunnel carpale e resistenza all'insulina<sup>41,42</sup>.

Gli studi condotti sugli effetti sulla forza muscolare della terapia sostitutiva ormonale con estrogeni in donne in post-menopausa, riportano differenti risultati. Alcuni Autori non riferiscono alcuna evidenza di effetti degli estrogeni sulla performance muscolare, altri Autori<sup>43,44</sup>, invece, sottolineano come la forza muscolare sia preservata nelle pazienti in trattamento sostitutivo con estrogeni rispetto a quelle non sottoposte a tale terapia.

Per quanto riguarda la terapia ormonale con testosterone, se da un lato appare indubbiamente efficace nel migliorare la performance muscolare in soggetti anziani con ipogonadismo, dall'altro, la somministrazione di tale terapia, in soggetti con deficit relativo di testosterone indurrebbe un certo aumento in massa e forza muscolare, suggerendo la possibilità di utilizzarla nella prevenzione e nel trattamento della sarcopenia<sup>45,46</sup>.

### Terapia nutrizionale

Accanto ad un protocollo di esercizi mirati di rinforzo muscolare, i soggetti anziani con sarcopenia, possono ottenere maggiori benefici adottando un corretto regime alimentare. Una dieta ipocalorica è indicata in soggetti anziani che presentano tendenza ad aumento di massa grassa e diminuzione di massa magra, per incrementare gli effetti positivi di un programma di esercizi di **resistance** quali aumento di tolleranza al glucosio, aumento di massa magra, aumento del metabolismo, prevenzione di accumulo di massa grassa<sup>47,48</sup>. D'altro canto in soggetti molto anziani con scorrette abitudini alimentari, inappetenza e/o patologie croniche, che presentano quindi un insufficiente apporto di nutrienti, si deve prendere in considerazione l'opportunità di introdurre supplementazioni dietetiche che includano vitamina B6, B12, Calcio, Vitamina D ed aminoacidi. **TiM**

### Bibliografia

1. **Staron RS.** Human skeletal muscle fiber types: delineation, development and distribution. *Can J Appl Physiol* 1997; 22:307-327.
2. **Doherty TJ, Vandervoort AA, Taylor AW, et al.** Effects of

- motor unit losses on strength in older men and women. *J Appl Physiol* 1993; 74:868-874.
3. **Vandervoort AA.** Aging of the human neuromuscular system. *Nerve & Muscle* 2002; 25:17-25.
4. **Evans WJ.** What is sarcopenia? *J Gerontol Med Sci* 1995; 50A:5-8.

5. **Carmeli E, Coleman R, Reznick AZ.** The biochemistry of aging muscle. *Exp Gerontol* 2002; 37(4):477-489.
6. **Sica RE, Sanz OP, Columbi A.** The effects of ageing upon the human soleus muscle. An electrophysiological study. *Medici-*

- na 1976; 36:443-451.
7. **Kelly S.** The effect of age on neuromuscular transmission. *J Physiol* 1978; 274:51-59.
  8. **Lexell J.** Human aging, muscle mass, and fiber type composition. *J Gerontol* 1995; 50A:11.
  9. **Perry HM III, Miller DK, Patrick P, et al.** Testosterone and leptin in older African-American men: relationship to age, strength, function, and season. *Metabolism* 2000; 49:1085-1091.
  10. **Snyder PJ, Peachery H, Hannonouh P, et al.** Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2647-2653.
  11. **Cook CG, Andrews JM, Jones KL, et al.** Effects of small intestinal nutrient infusion on appetite and pyloric motility are modified by age. *Am J Physiol* 1997; 273:R755-R761.
  12. **Morley JE, Perry HM III, Kaiser FE, et al.** Effects of testosterone replacement therapy in old hypogonadal males: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41:149-52.
  13. **Morales AJ, Haubrich RH, Hwang JY, et al.** The effect of six months treatment with a 100 mg daily dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women. *Clin Endocrinol* 1998; 49:421-432.
  14. **Mosoni L, Valluy MC, Serrurier B, et al.** Altered response of protein synthesis to nutritional state and endurance training in old rats. *Am J Physiol* 1995; 268:E328-E335.
  15. **Dardevet D, Sornet C, Balage M, et al.** Stimulation of in vitro rat muscle protein synthesis by leucine decreases with age. *J Nutr* 2000; 130:2630-2635.
  16. **Volpi E, Mittendorfer B, Rasmussen BB, et al.** The response of muscle protein anabolism to combined hyperaminoacidemia and glucose-induced hyperinsulinemia is impaired in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4481-4490.
  17. **Baumgartner R, Koehler K, Gallagher D, et al.** Epidemiology of sarcopenia among the elderly New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998; 147:755-763.
  18. **Roubenoff R, Heymsfield S, Kehayias JJ, et al.** Standardization of nomenclature of body composition in weight loss. *Am J Clin Nutr* 1997; 66:192-196.
  19. **Bischoff R.** The satellite cell and muscle generation. In *Myology* (2<sup>nd</sup> ed.), edited by Engel AG, and Franzini-Armstrong C. New York: McGraw-Hill 1994; 1:97-118.
  20. **Di Donna S, Renault V, Forestier C, et al.** Regenerative capacity of human satellite cells: the mitotic clock in cell transplantation. *Neurol Sci* 2000; 21:S943-S951.
  21. **Banavaud S, Agbulut O, Nizard R, et al.** A discrepancy resolved: human satellite cells are not preprogrammed to fast and Slow lineages. *Neuromuscul Disord* 2001; 11(8): 747-752.
  22. **Moore.** MAS Stem cell concepts. In: *Muscle Regeneration*. Mauro A (ed.). New York: Raven Press 1979: 1-7.
  23. **Wright WE.** Myoblast senescence in muscular dystrophy. *Exp Cell Res* 1985; 157:343-354.
  24. **Zhuang W, Eby JC, Cheong M, et al.** The susceptibility of muscle cells to oxidative stress is independent of nitric oxide synthase expression. *Muscle Nerve* 2001; 24(4):502-511.
  25. **Roubenoff R, Hughes V.** Sarcopenia: current concepts. *J Gerontol* 2000; 55:M716-M724.
  26. **Meydani M, Evans WJ.** Free radicals, exercise and aging. In: *Free Radicals in Aging*. Yu BP (ed).1993; 183-204. CRC Press Boca Raton, Florida.
  27. **Ji LL, Leeuwenburgh C, Leichtweis S, et al.** Oxidative stress and aging: role of exercise and its influences on antioxidants system. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 854:102-117.
  28. **Mecocci P, Fano G, Fulle S, et al.** Age-dependent increases in oxidative damage to DNA, lipids and proteins in human skeletal muscle. *Free Radic Biol Med* 1999; 26(3-4):303-308.
  29. **Melov S, Shoffner JM, Kaufman A, et al.** Marked increase in the number and variety of mitochondrial DNA rearrangements in aging human skeletal muscle. *Nucleic Acids Res* 1995; 23(20):4122-4126.
  30. **Reid MB.** Nitric oxide, reactive oxygen species and skeletal muscle contraction. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(3):371-376.
  31. **Jane A, Kent-Braun, Alexander V.** Ng. Skeletal muscle oxidative capacity in young and older women and men. *J Appl Physiol* 2000; 89:1072-1078.
  32. **Mazzeo RS, Cavanagh P, Evans WJ, et al.** ACSM position stand on exercise and Physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc* 1988; 30(6):991-1008.
  33. **Gettman LR, Pollock ML.** Circuit weight training: a critical review of its physiological benefits. *Phys Sports Med* 1981; 9:44-60.
  34. **Taaffe DR, Pruitt L, Pyka G, et al.** Comparative effects of high and low-intensity resistance training on thigh strength, fiber area, and tissue composition in elderly women. *Clin Physiol* 1996; 16:381-391.
  35. **Taaffe DR, Marcus R.** Dynamic muscle strength alterations to detraining and retraining in elderly men. *Clin Physiol* 1997; 17:311-324.
  36. **Foster-Burns SB.** Sarcopenia and decreased muscle strength in elderly woman: resistance training as a safe and effective intervention. *J Women Aging* 1999; 11(4):75-85.
  37. **Yarasheski KE, Pak-Loduca J, Hasten DL, et al.** Resistance exercise training increases mixed muscle protein synthesis rate in frail women and men  $\geq 76$ yr old. *Am J Physiol* 1999; 277:118-125.
  38. **Papadakis MA, Grady D, Black D, et al.** Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability. *Ann Intern Med* 1996; 124:708-716.
  39. **Taaffe DR, Pruitt L, Reim J, et al.** Effect of recombinant human growth hormone on the muscle strength response to resistance exercise in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1361-1366.
  40. **Moller J, Moller N, Frandsen E, et al.** Blockade of the rennin-

- angiotensin-aldosterone system prevents growth hormone-induced fluid retention in humans. *Am J Physiol* 1997; 272:803-808.
41. **Zachwieja JJ, Toffolo G, Cobelli C, et al.** Resistance exercise and growth hormone administration in older men: effects on insulin sensitivity and secretion during a stable label intravenous glucose tolerance test. *Metabolism* 1996; 45:254-260.
  42. **Taaffe DR, Pruitt L, Reim J, et al.** Effect of recombinant human growth hormone on the muscle strength response to exercise in elderly men. *J Clin Endocr Metab* 1994; 79:1361-6.
  43. **Skeleton DA, Phillips SK, Bruce SA, et al.** Hormone replacement therapy increases isometric muscle strength of adductor pollicis in post-menopausal women. *Clin Sci (Colch)* 1999; 96:357-364.
  44. **Greeves JP, Cable NT, Reilly T, et al.** Changes in muscle strength in women following the menopause: a longitudinal assessment of the efficacy of hormone replacement therapy. *Clin Sci (Colch)* 1999; 97:79-84.
  45. **Tenover JS.** Androgen replacement therapy to reverse and/or prevent age associated sarcopenia in men. *Baill Clin Endocr Metab* 1998; 12(3):419-425.
  46. **Anawalt BD, Merriam GR.** Neuroendocrine aging in men, andropause and somatopause. *Endocr Metab Clin North Am* 2001; 30(3):647-669.
  47. **Campbell WW, Crim MC, Young VR, et al.** Increased energy requirements and changes in body composition with resistance training in older adults. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:167-175.
  48. **Creig BW, Everhart J, Brown R.** The influence of high-resistance training on glucose tolerance in young and elderly subject. *Mech Ag Dev* 1989; 49:147-157.
  49. **Borges O, Essen-Gustavsson B.** Enzyme activities in type I and II muscle fibres of human skeletal muscle in relation to age and torque development. *Acta Physiol Scand* 1989; 136:29-36.
  50. **Lexell J, Taylor CC, Sjöström M.** What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. *J Neurol Sci* 1988; 84:275-294.
  51. **Fano G, Mecocci P, Vecchiet J, et al.** Age and sex influence on oxidative damage and functional status in human skeletal muscle. *J Muscle Res Cell Motil* 2001; 22:345-351.

