

La sindrome da adiposità sarcopenica

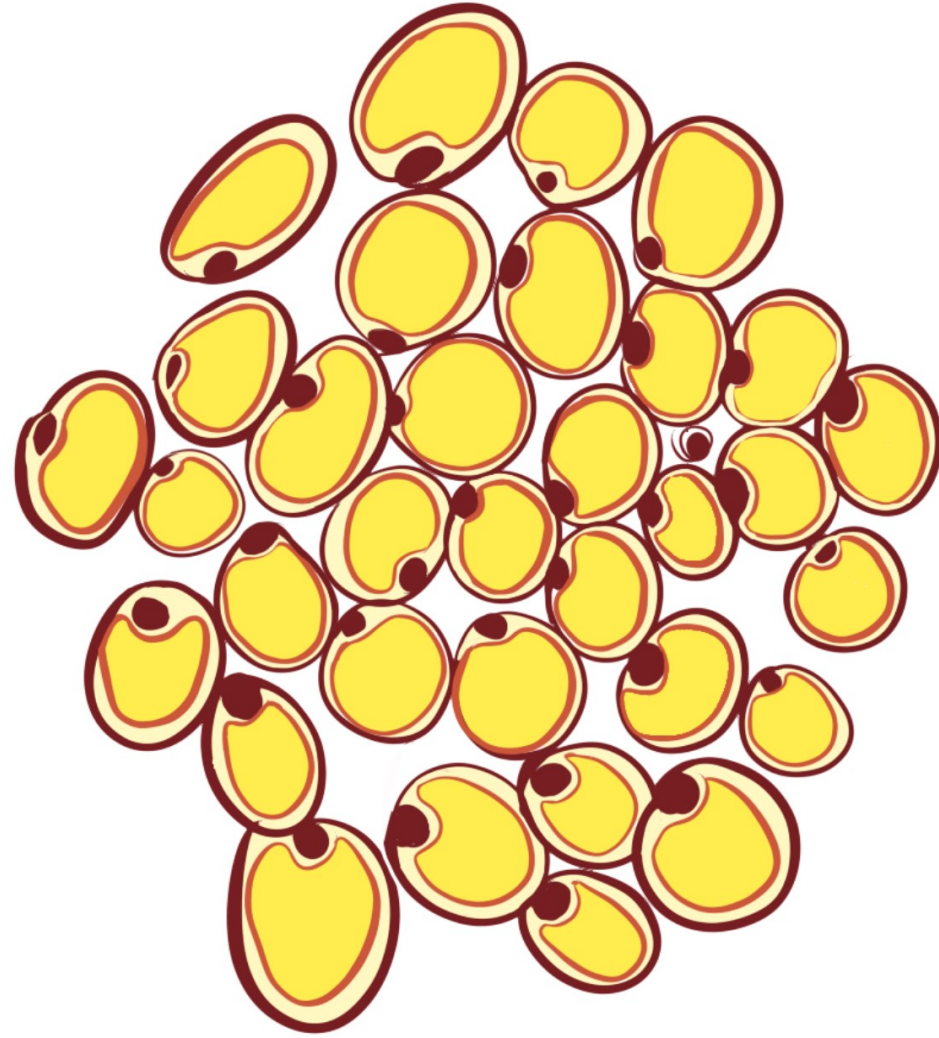
Una minaccia silente per il benessere della donna



DOTT.SSA GIULIA MARIA
PONTESILLI

Medicina Interna
Ospedale Santa Maria della
Misericordia
Rovigo

Tessuto adiposo



Tessuto adiposo

Adipociti

**Cellule
staminali**

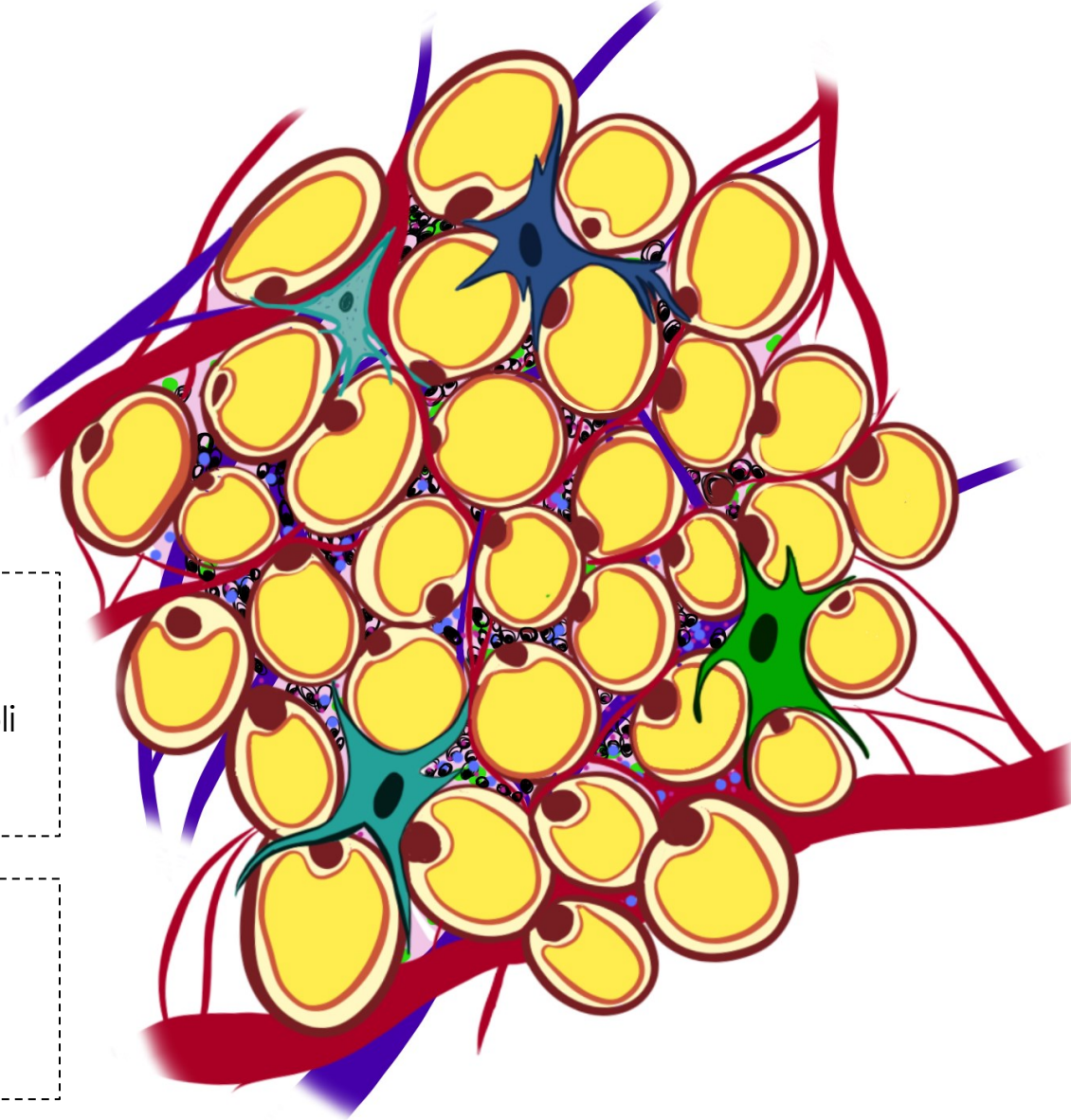
**Progenitori
adipocitari**

Adiponectina

↑ ossidazione acidi grassi nei muscoli
↓ apporto grassi al fegato
↓ produzione di glucosio epatica

Leptina

Anoressigenica
↑ dispendio energetico



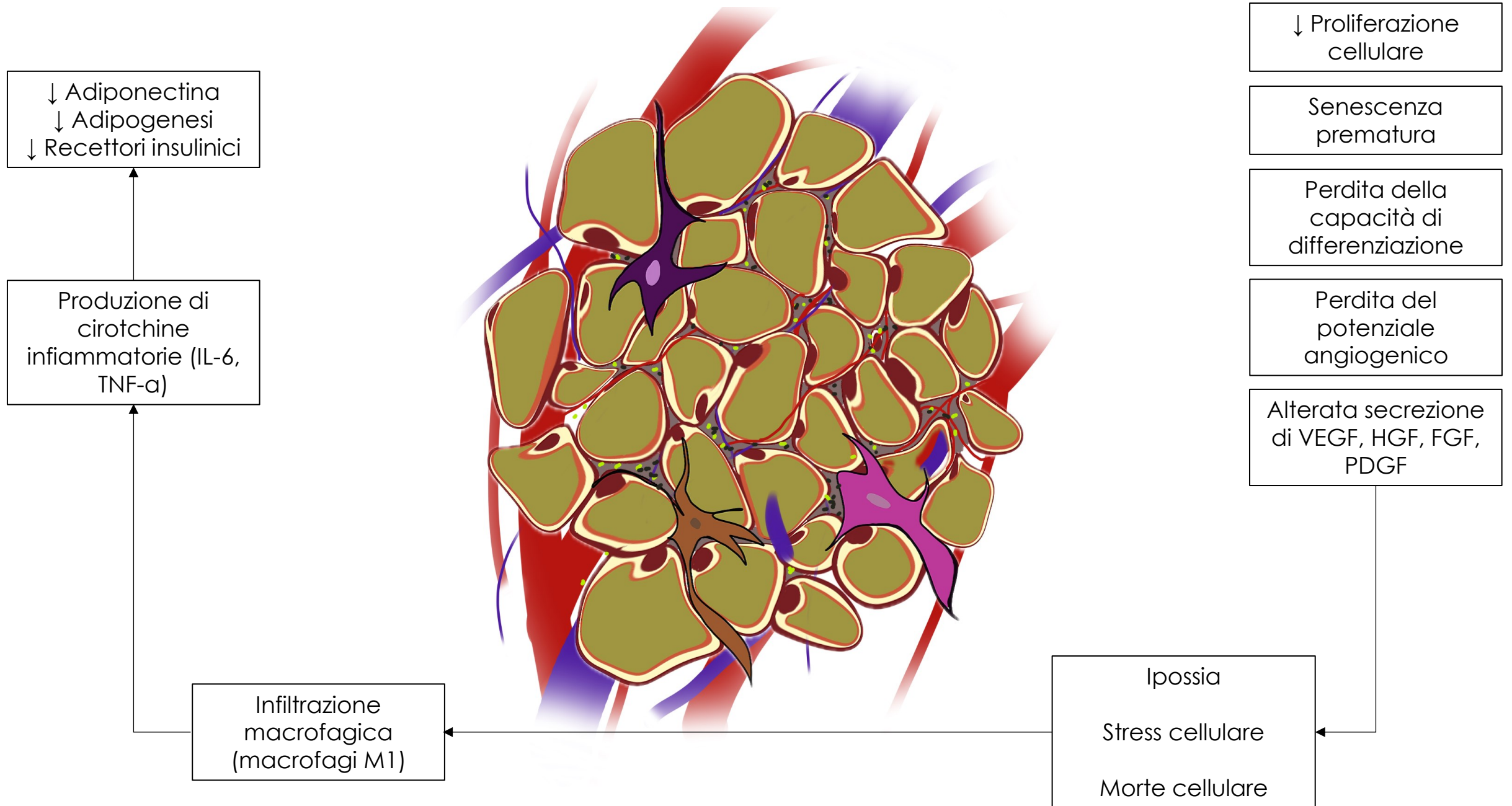
**Macrofagi
antinfiammatori
(M2)**

Migliorano la
sensibilità all'insulina

Mantengono il pool di
precursori adipocitari,
prevenendone
l'esaurimento

Bloccano
l'iperproliferazione
non necessaria

Adiposopatia



Tessuto adiposo

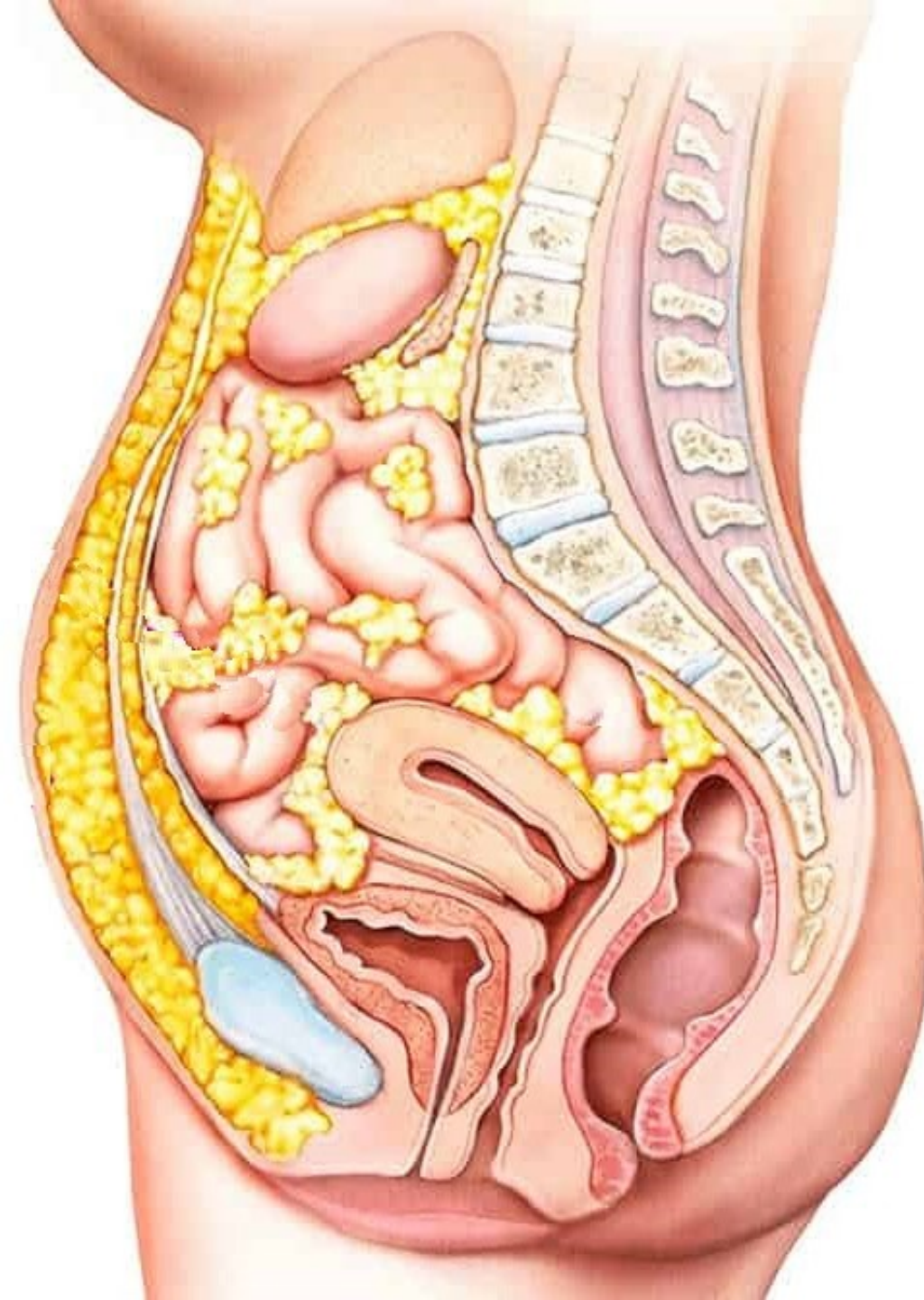
Adiposopatia

Tessuto adiposo (TA) malato in sovrappeso e obesità viscerale

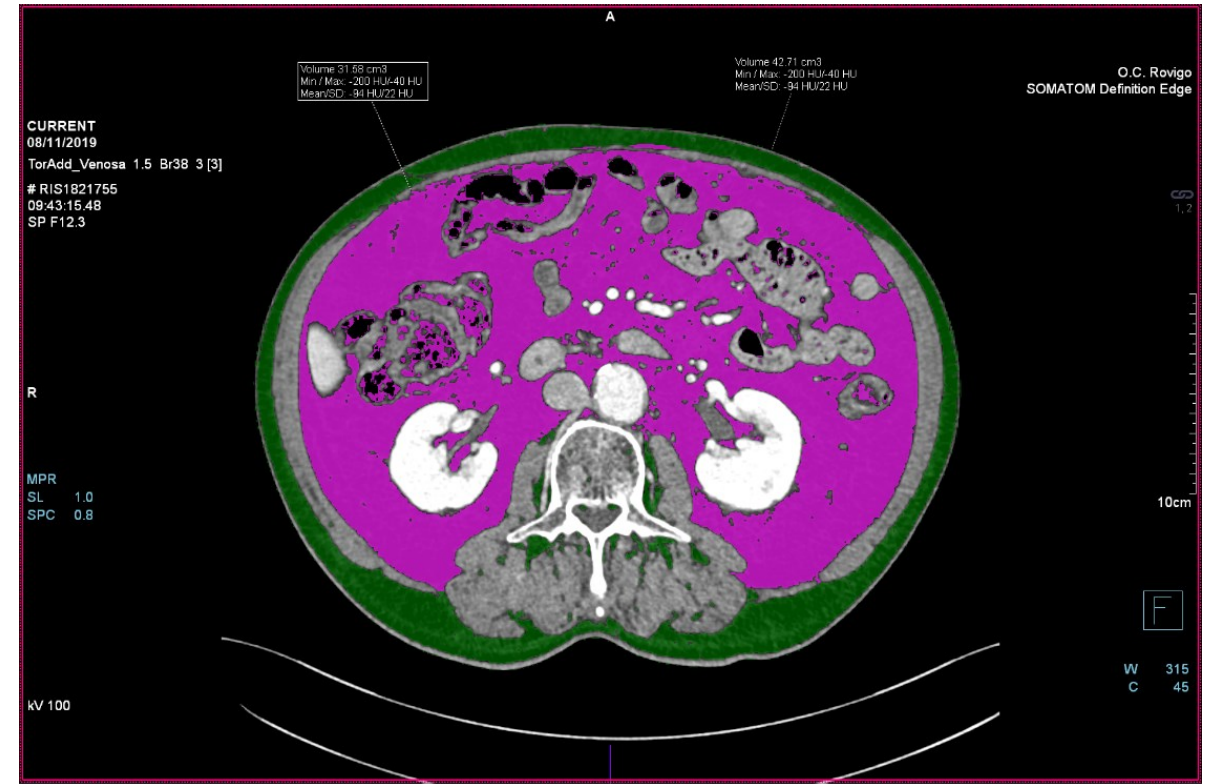
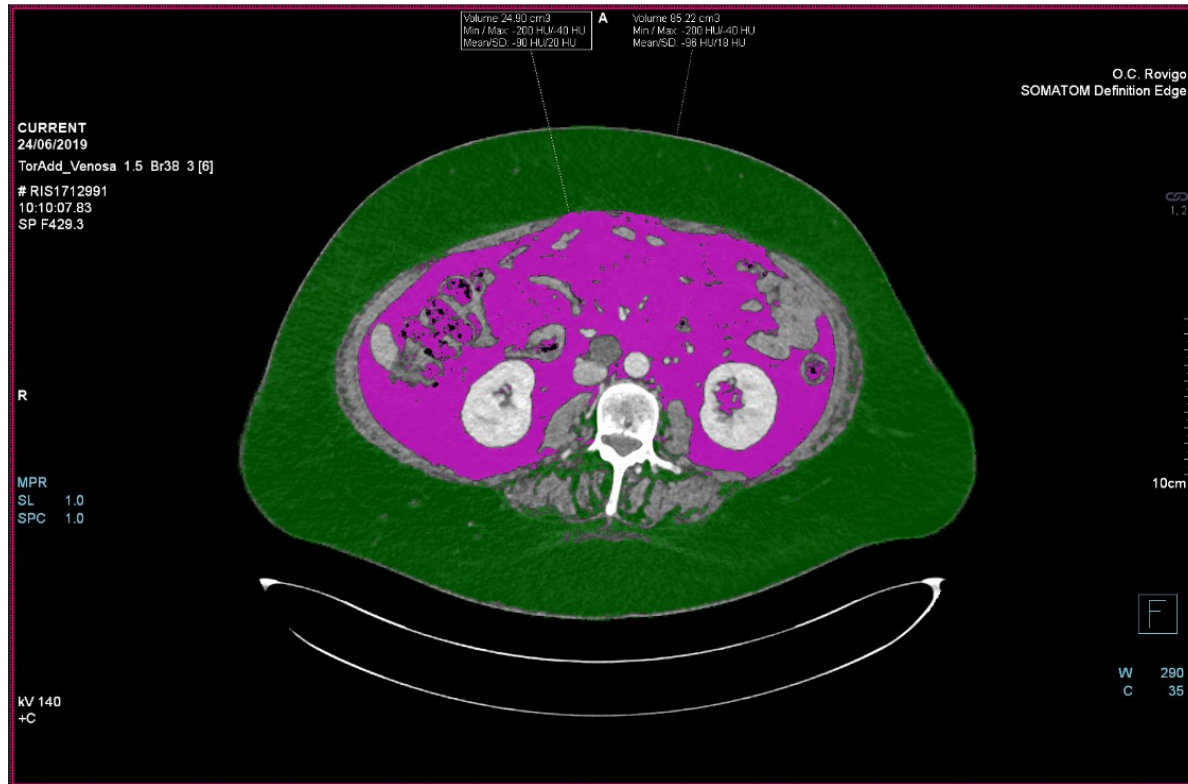
Produce adipochine pro-infiammatorie (PAI-1, TNF- α)
con riduzione di quelle antinfiammatorie (adiponectina)

↓ sensibilità insulinica
↓ flusso sanguigno e tono vascolare
Ipossia

Infiammazione cronica



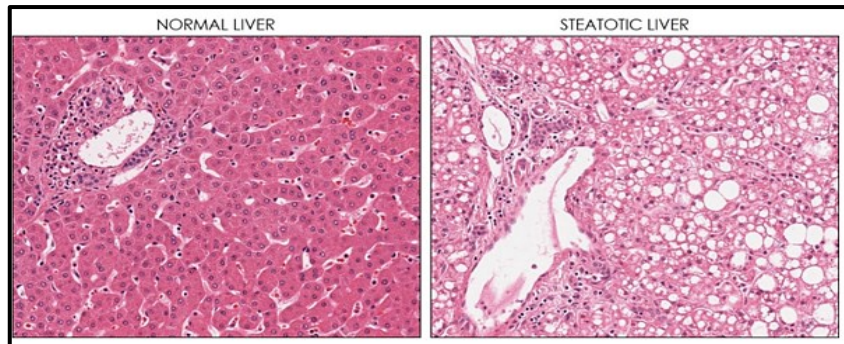
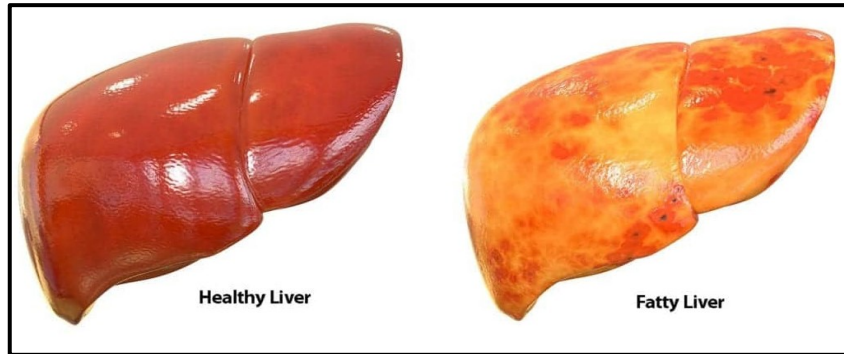
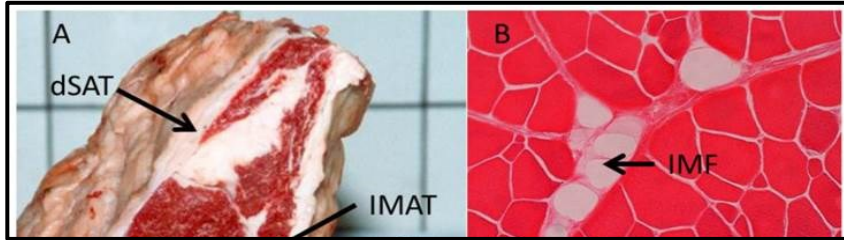
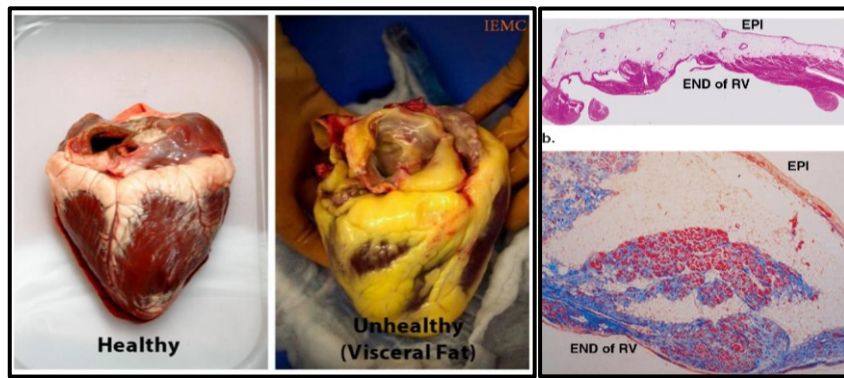
Distribuzione adiposa



SAT (Tessuto Adiposo Sottocutaneo)



VAT (Tessuto Adiposo Viscerale)



Overflow lipidico

Infiltrazione in organi non adiposi
Lipotossicità, insulino-resistenza e infiammazione



Sindrome metabolica, diabete, iperlipidemia,
 ipertensione e aterosclerosi

**Tessuto adiposo
 viscerale (VAT)**

dislipidemia, ipertensione, aterosclerosi

Steatosi epatica

epatopatie e cirrosi

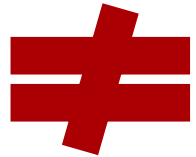
**Grasso epicardico
 e intramiocardico**

disfunzione microcircolo miocardico,
 aterosclerosi, ischemie, aritmie

Miosteatosi

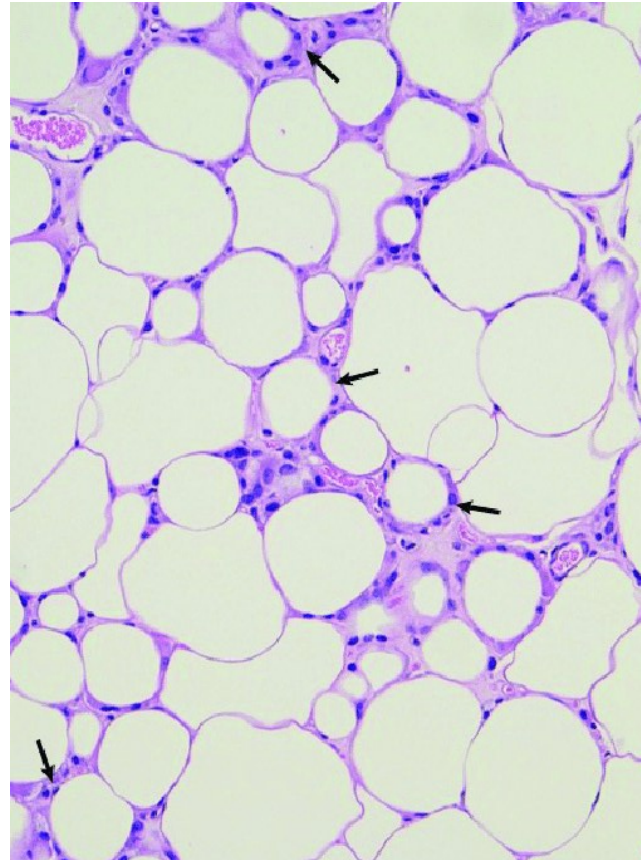
resistenza insulinica e diabete

BMI



Qualità e
distribuzione del TA

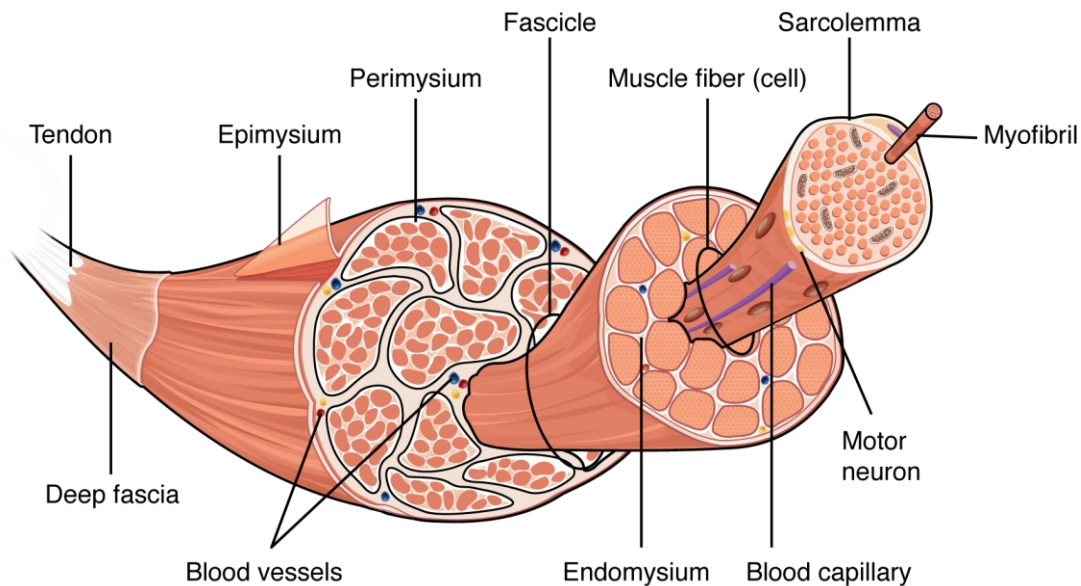
**Obesity
Paradox**



Il tessuto adiposo viscerale (VAT) di un paziente con obesità mostra un accumulo aumentato di cellule immunitarie che si concentrano attorno agli adipociti morenti, formando strutture a corona (crown-like structures, CLS).
Ghazarian et al., Immunopathology of Adipose Tissue during Metabolic Syndrome. 2015, Turk patoloji dergisi.

L'**obesità** in età avanzata non protegge dalla mortalità correlata a patologie croniche **quando associata a sarcopenia** (obesity paradox NON VALIDO)

Muscolo scheletrico



Miochine

Miostatina

Inibisce la crescita muscolare

Decorina

Antagonista della miostatina, aumenta con l'esercizio

IL-6

Stimola proliferazione muscolare, influenza metabolismo lipidico e glucidico, aumenta sensibilità insulinica.

Favorisce l'attività delle cellule NK e T, promuovendo la risposta immunitaria antitumorale

BDNF

Stimola ossidazione lipidica e attiva AMPK

Muscolina

Promuove biogenesi mitocondriale e contrasta atrofia muscolare

Oncostatina M e Irisina

Inibiscono la vitalità delle cellule di cancro al seno in vitro.

Muscolo scheletrico

Sarcopenia

(10%-27% oltre i 70 anni)

- ↓ forza muscolare
- ↓ massa/qualità muscolare
- ↓ performance fisica

Cause: invecchiamento, processi infiammatori cronici, inattività fisica, apporto proteico inadeguato, deficit ormonali (es. estrogeni), disfunzioni mitocondriali, ridotta capacità di riparazione muscolare, senescenza immunitaria.

Conseguenze: rischio di cadute, fratture, disabilità, malattie cardiovascolari e cognitive; impatto negativo sulla qualità della vita e aumento dei costi sanitari.

Obesità Sarcopenica

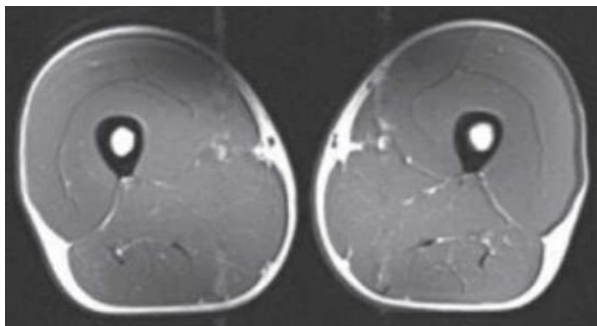
(possibile anche nei giovani)

Cause: stress ossidativo, infiammazione, insulino-resistenza.

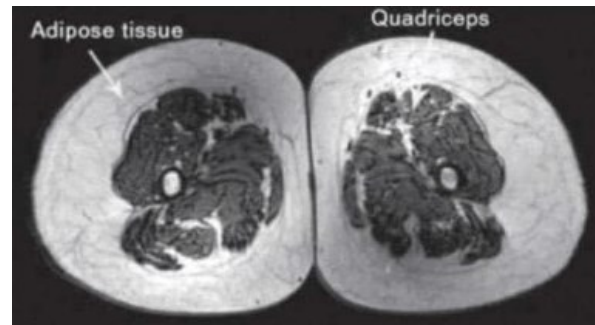
Conseguenze:

- Ridotta mobilità e disabilità dovute a sarcopenia e obesità.
- Perdita muscolare dovuta a interventi di perdita di peso senza supervisione nutrizionale.

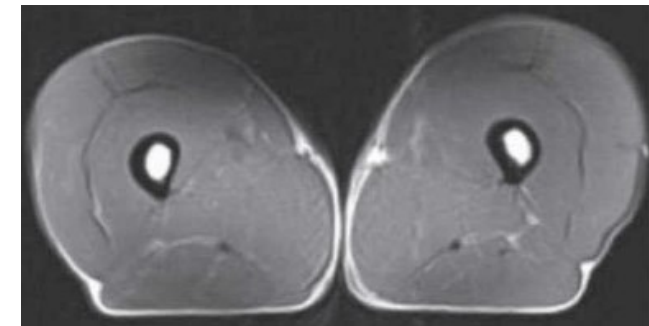
Circolo vizioso: perdita di massa muscolare riduce il dispendio energetico, facilitando l'accumulo di grasso.



Triatleta, 40 anni



Persona sedentaria, 74 anni



Triatleta, 74 anni

Cachexia

Sindrome sistemica caratterizzata da **squilibrio tra anabolismo e catabolismo**, con perdita di massa grassa e muscolare.

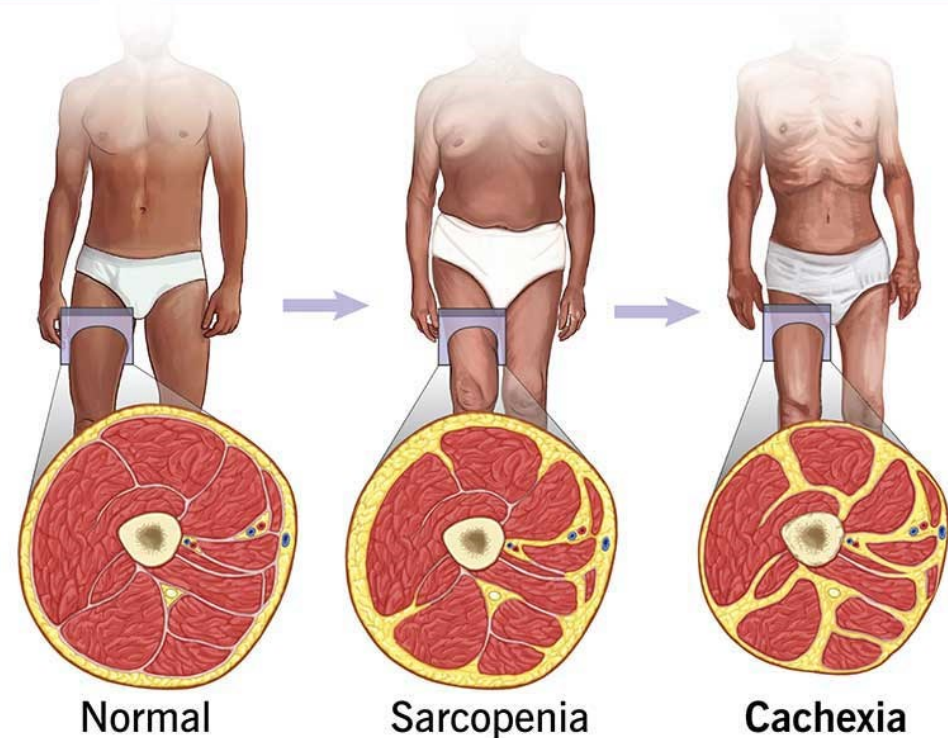
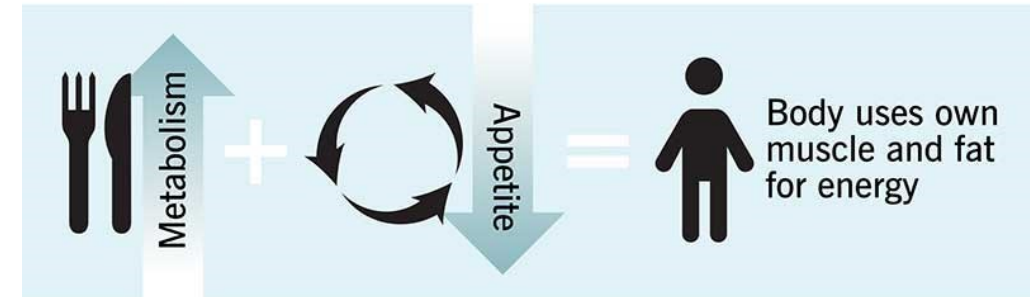
Tipica delle patologie croniche e oncologiche.

Perdita di peso >5% in 6 mesi o >2% nei soggetti sottopeso o con sarcopenia. Deplezione muscolare significativa (7%-30%).

Conseguenze:

- peggiora la qualità di vita
- riduce l'efficacia dei trattamenti
- diminuisce l'aspettativa di vita
- aumenta il rischio di complicanze chirurgiche, tossicità da chemioterapia.

Cachexia Wasting syndrome



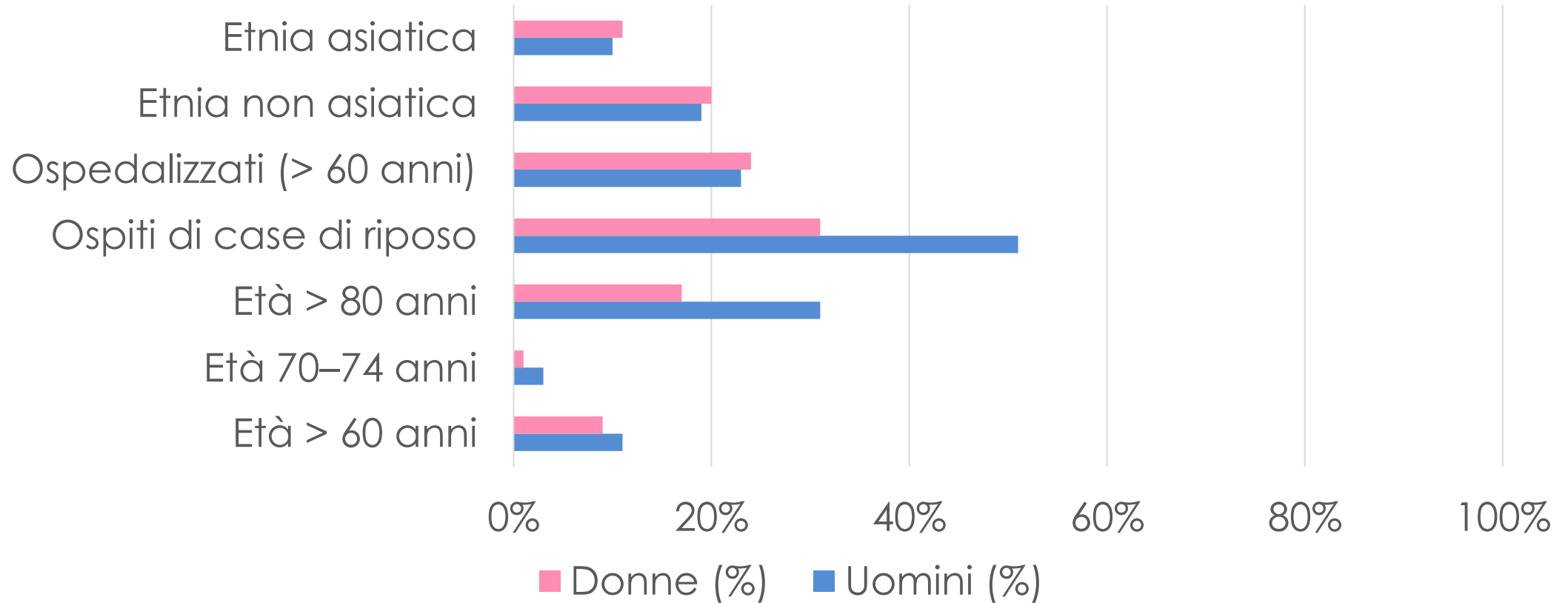
Muscle wasting

Fat and bone loss

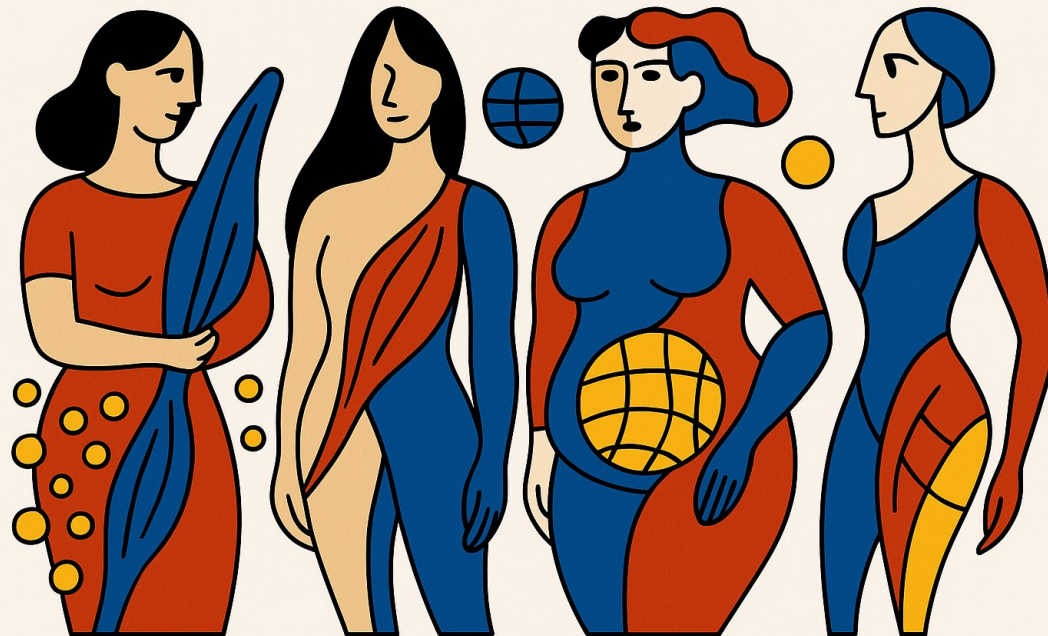
Epidemiologia della sarcopenia

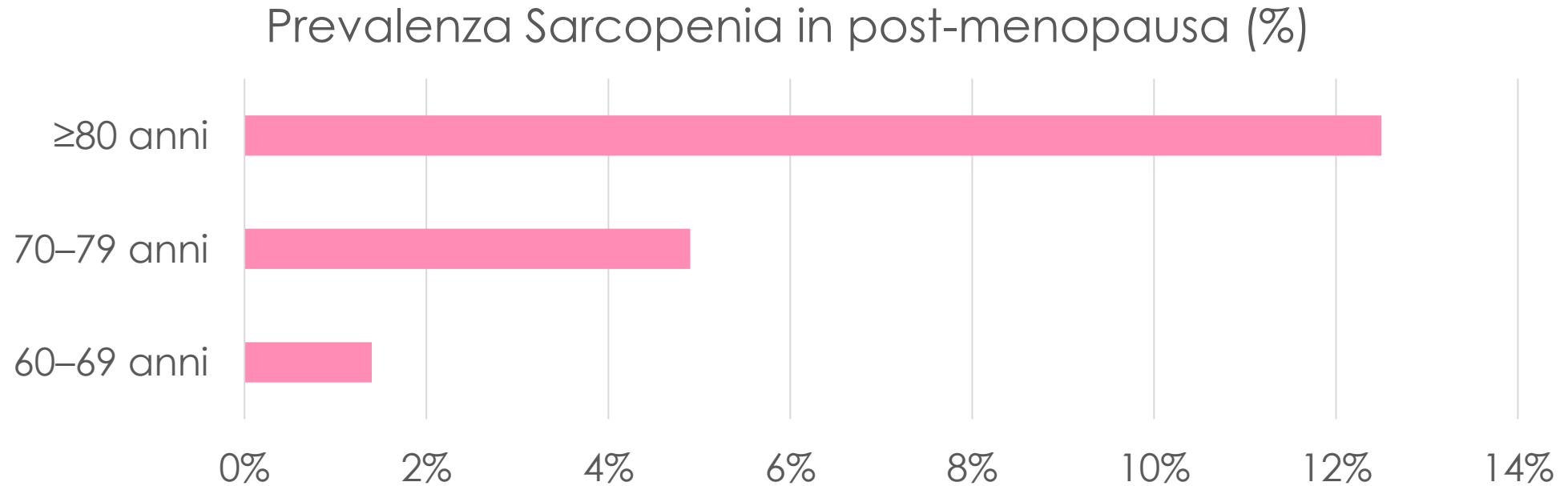
- Dai **30 anni** la massa muscolare si riduce del **3-8% ogni decade**
- Dai **70 anni** si riduce del **0,5-1% ogni anno**
- PCOS prevalenza maggiore di obesità sarcopenica (53%)

Prevalenza di sarcopenia



Composizione corporea post-menopausa





Cause:

- Fattori non specifici del sesso (basso apporto di **proteine**, **ipovitaminosi D**, **scarsa attività fisica**)
- **Cambiamenti ormonali** che si verificano durante la menopausa
- Gli effetti della **menopausa chirurgica** sono simili alla menopausa naturale, ma più acuti.

Recettori muscolari per gli ormoni sessuali

Recettori Androgeni (AR), Recettore Estrogeno- α (ER- α) e Recettore del Progesterone sono presenti in diversi tipi di cellule muscolari scheletriche.

I **muscoli legati alla riproduzione** esprimono più recettori androgeni rispetto ai muscoli di supporto e sono più sensibili agli androgeni.

Up-regulation dei recettori androgeni avviene con aumenti di concentrazione di androgeni o allenamenti di resistenza.

Detected receptors of sex steroids on different cell types of skeletal muscle.

Cell types	Androgen receptor	Estrogen receptor- α	Estrogen receptor- β	Progesterone receptor
Mesenchymal stem cells	+	ND	ND	ND
Satellite cells	+	+	+	ND
Myoblasts	+	+	+	ND
Myocytes	+	+	+	+
Fibroblasts	+	+	+	ND

ND: there is no available data.

La **sintesi** o la **degradazione muscolare** è regolata da diversi **percorsi di segnalazione, mediatori paracrini e bersagli genici** nei muscoli scheletrici e lisci, che sono regolati da androgeni, estrogeni e progesterone.

Recognized physiological effects of sex steroids on signaling pathways, paracrine mediators, and gene targets in the skeletal and smooth muscles.

Signaling pathways/molecules	Skeletal muscle			Smooth muscle		
	Androgen	Estrogen	Progesterone	Androgen	Estrogen	Progesterone
Akt/mTOR	Stimulation [94]; inhibition [88]	Stimulation [103,106]	ND	Stimulation [95]	Stimulation [108,260]	Inhibition [110,143]
FoxO3	Inhibition [88,119]; no effect [120]	No effect [120]; stimulation [106]	No effect [120]	ND ^a	ND	ND
MAPK1/3 (ERK1/2)	Stimulation [135]	No effect [103]; stimulation [139]	ND	Stimulation [137]	stimulation [140,142]	Stimulation [114,142,143]
Wnt	Stimulation [149]	ND	ND	ND	Stimulation [157]	Stimulation [157]
Notch	Stimulation [152]; inhibition [149]	ND	ND	No effect [261]	ND	ND
NF-κB	Inhibition [166,169]	ND	ND	Inhibition [170]	Inhibition [171,262]	Inhibition [175]; stimulation [143]
TNF-α	ND	Inhibition [188]	ND	Inhibition [170]	Inhibition [190]	Inhibition [176,192]
Interleukins	Inhibition [88]	Stimulation [188]; no effect [263]	Inhibition [192]	Inhibition [186]	No effect [264]; inhibition [265]	Inhibition [193]; no effect [175]
MRF (MyoD and myogenin)	Inhibition [119]; no effect [266]	Stimulation [203]; Inhibition [202]	Stimulation [50,120]	ND ^b	ND	ND
CDK	Stimulation [154]	ND	ND	Inhibition [212]	Inhibition [217]	Inhibition [112,143]
Myostatin/AcIib/Activin	Inhibition [224,267]; no effect [120]	No effect [120]	No effect [120]	ND ^c	Inhibition [227]	Inhibition [227]

ND: there is no available data, although ^aFoxO3 [121], ^bCRFs [201] and ^cmyostatin [227] are detected in smooth muscles.

Akt, serine/threonine-specific protein kinase; CDK, cyclin-dependent kinase; ERK1/2, extracellular-signal-regulated kinases 1/2; FoxO3, Forkhead box O3; MAPK1/3, mitogen-activated protein kinase 1/3; MRF, myogenic regulating factors; mTOR, mechanistic target of rapamycin; NF-κB, nuclear factor-κB; TNF-α, Tumor necrosis factor.

Estrogeni

ESTROGENI

In particolare **E2 (estradiolo)**

- Si legano ai **recettori estrogenici** presenti nel **muscolo scheletrico**
- Modificano la secrezione di **GH** e **IGF-1**
- Regolano il metabolismo di carboidrati e di lipidi
- favorendo il rilascio del **glicogeno muscolare**
- inducendo l'**ossidazione dei lipidi**

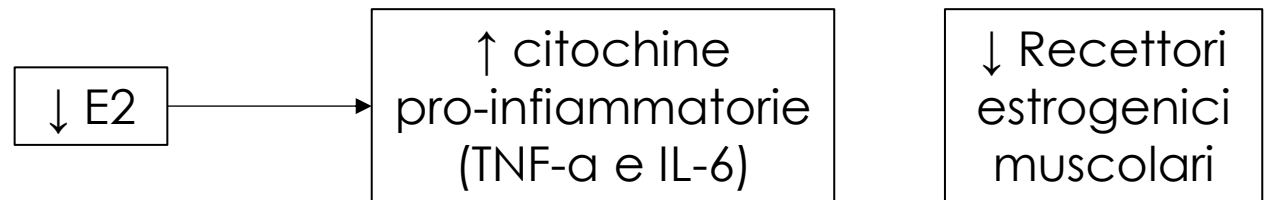


MENOPAUSA

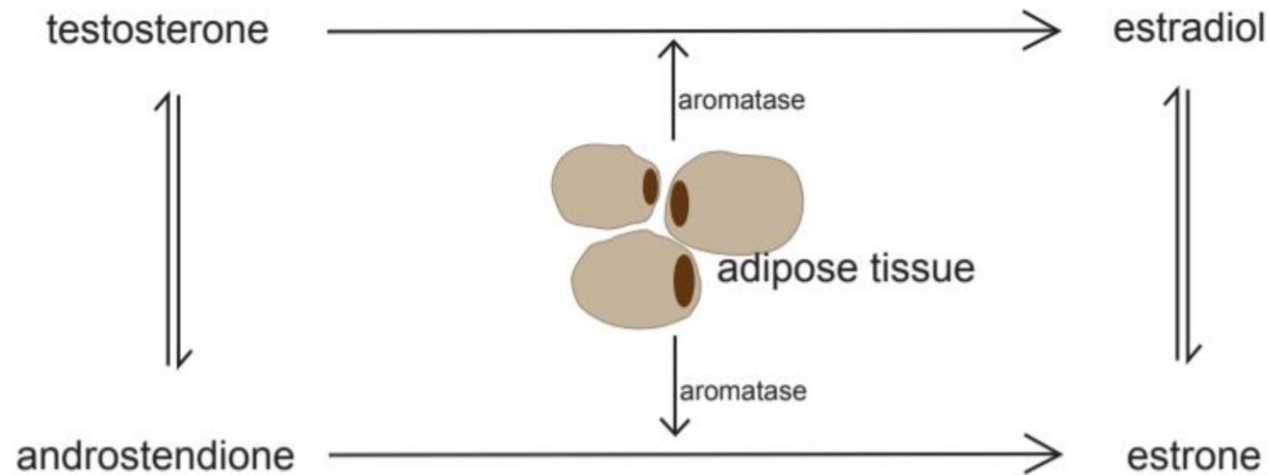
- Shift da **distribuzione del grasso ginoide ad androide**
- Tre volte più predisposte a sviluppare **obesità e sindrome metabolica** rispetto alle donne in premenopausa.

TOS → riduzione del grasso viscerale
→ miglioramento del profilo cardiometabolico

Pazienti transgender M to F → distribuzione adiposa da androide a ginoide dopo 12 mesi di terapia con E2.



Estrogeni e adiposità

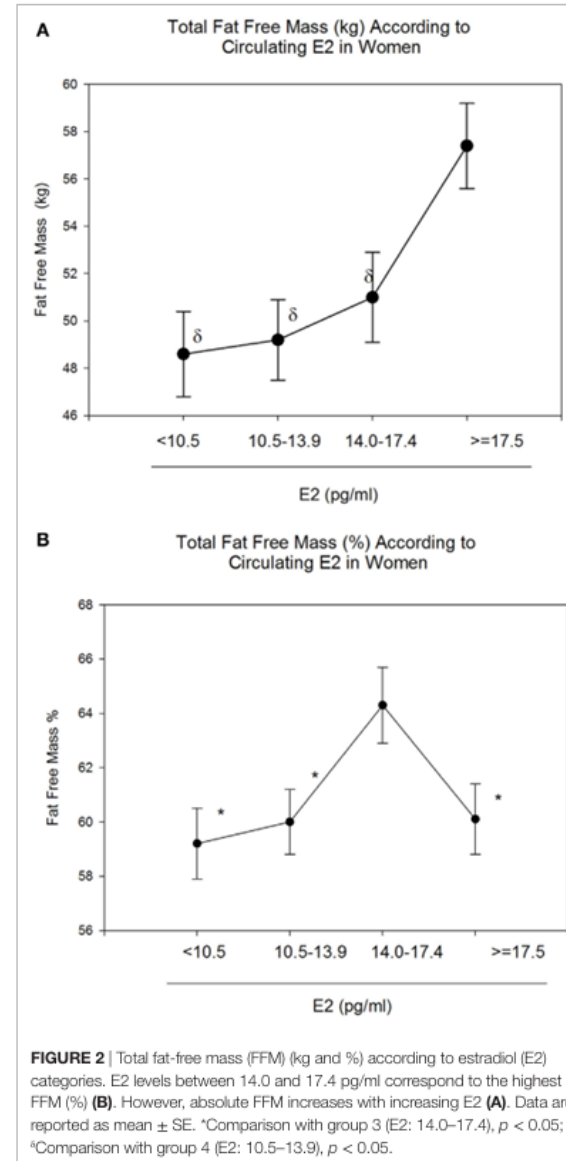
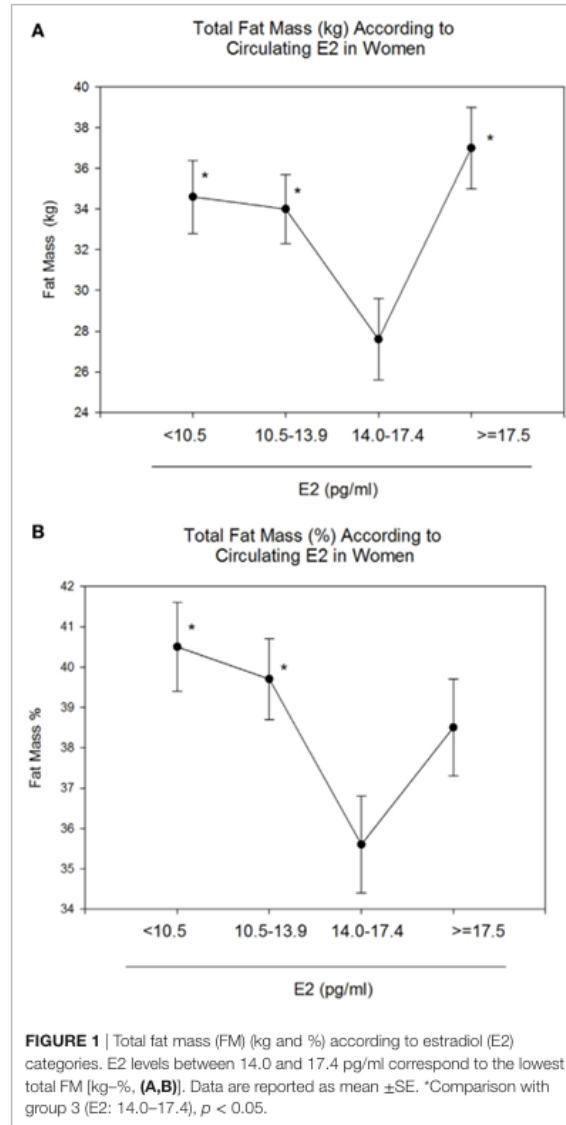


L'**obesità** è spesso accompagnata da uno stato di **iperestrogenemia relativa**, a causa dell'elevata **espressione/attività dell'aromatasi** negli adipociti.

Considerando il **ruolo positivo degli estrogeni** sulla massa e distribuzione adiposa, la **coesistenza di elevato grasso viscerale e alti livelli di estrogeni** nelle persone con obesità può sembrare **contraddittoria**.

- **Resistenza agli estrogeni.**
- L'obesità ha **cause multifattoriali, indipendenti dai livelli estrogenici**
- L'obesità stessa (con l'aumentata attività aromatasica) **genera livelli elevati di estrogeni**, contribuendo alla **resistenza all'E2**.

E2 e composizione corporea



Testosterone

TESTOSTERONE (T)

- Ormone pleiotropico con effetti su **crescita e mantenimento muscolare**
- **Effetto anabolico** sul muscolo scheletrico

Forme circolanti:

- Legato a **SHBG** (strettamente) e ad **albumina** (debolmente)
- **T libero**, la frazione **metabolicamente attiva**

Calo del testosterone con l'età:

- Uomini: declino parallelo a perdita di massa e forza muscolare
- Donne: calo marcato **nei primi anni dopo la menopausa**

T e adiposità

Donne sovrappeso (pre- e postmenopausa) hanno **livelli più alti di T libero** rispetto a donne normopeso

CIRCOLO VIZIOSO:

- T libero associato all'adipe **viscerale**
- Influenza la distribuzione regionale del grasso:
↓ **grasso** → ↓ **T** → ↓ **massa muscolare**



DHEA e DHEA-S

Deidroepiandrosterone

Precursori della sintesi di **testosterone** ed **estrogeni**

- Adrenarca
- **Estrogeno debole** (può trasformarsi in estradiolo nei tessuti)
- **Neurotrofina**
- Il muscolo converte **DHEA** in androgeni/estrogeni
- Stimola la produzione di **IGF-1**

Produzione massima tra i 25 e i 35 anni

Diminuzione progressiva con l'età, **drastica in menopausa** (solo il **10-20%** dei livelli giovanili)

Calo di DHEA:

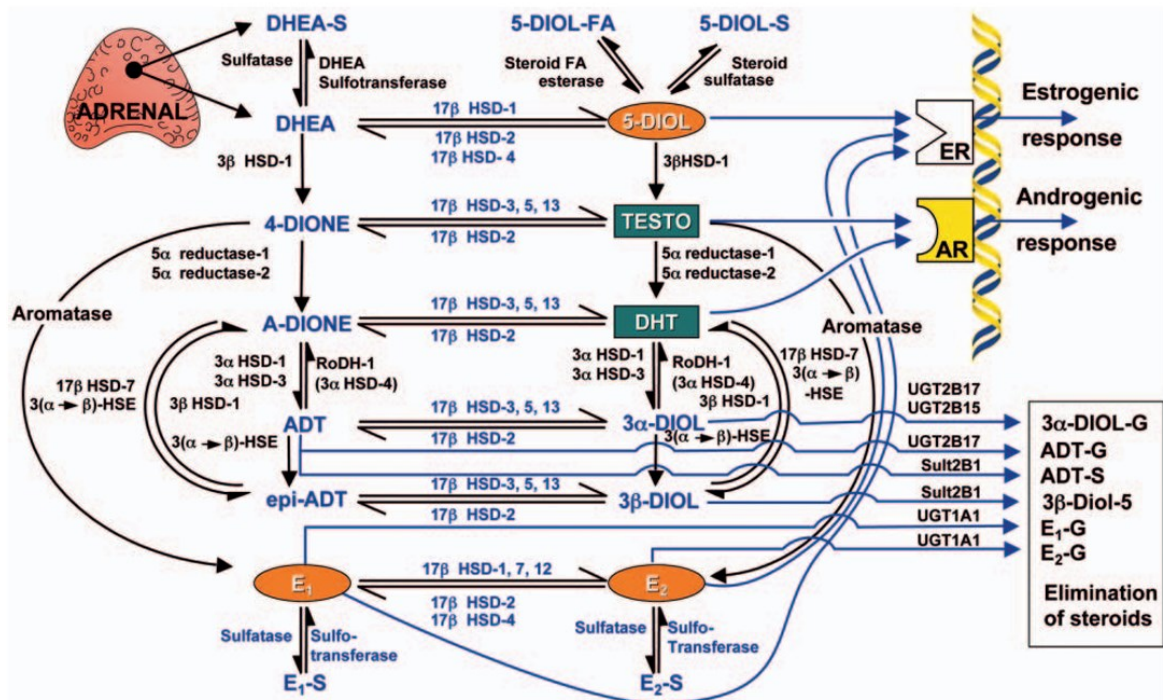
- ↓ **massa muscolare**
- ↓ **performance fisica**

Obesità:

Incapacità di aumentare la produzione surrenalica di DHEA

Clearance ormonale più rapida dovuta all'**aumento della massa grassa**

Accumulo progressivo di grasso (viscerale ed ectopico).



GH e IGF-1

GH (ormone della crescita)

Regola **crescita, metabolismo, composizione corporea e capacità aerobica.**

Massa muscolare

IGF-1 (fattore di crescita insulino-simile 1)

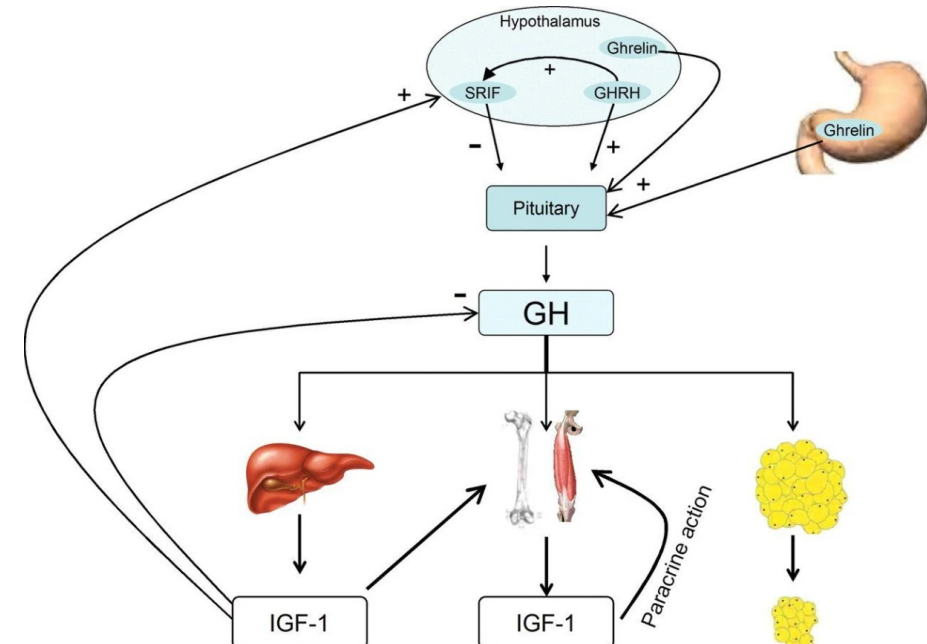
Stimolato da GH, ha effetti **anabolici** in età adulta.

**Capacità aerobica
Resistenza muscolare**

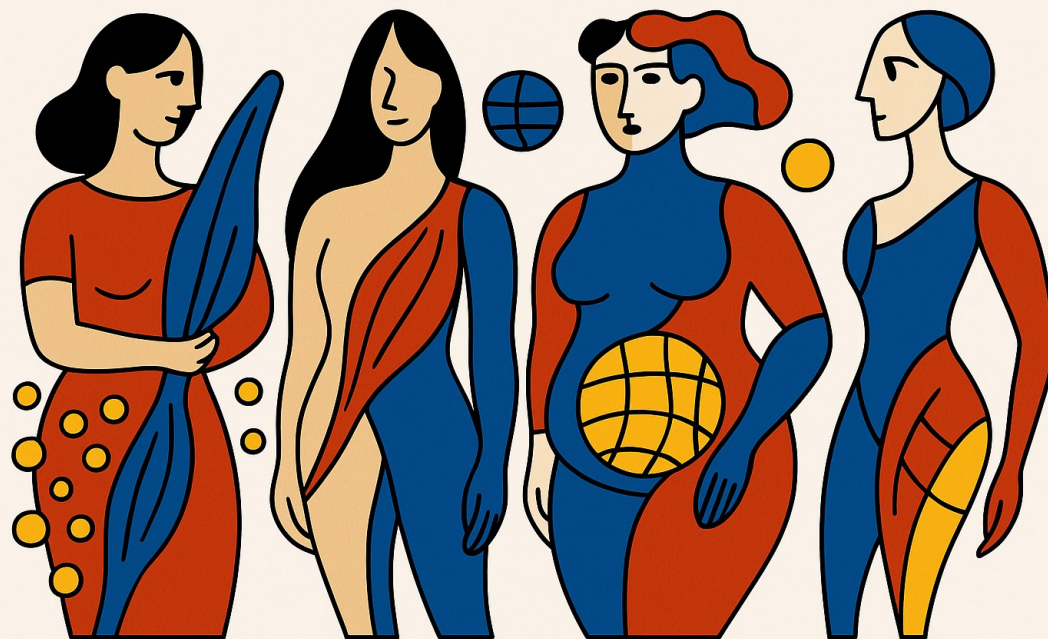
GH e IGF-1 sono **inversamente correlati con la quantità di tessuto adiposo**, in particolare viscerale.

Diminuiscono **con l'età**, con calo marcato **dopo la menopausa**

↓ **massa magra e ↑ massa grassa totale**, soprattutto **grasso viscerale**



Strategie preventive e terapeutiche



Dieta Mediterranea

Alta proporzione di **grassi monoinsaturi** rispetto ai grassi saturi
 Acido **alfa-linolenico**, **fibre alimentari**, **vitamine**, **minerali**, **antiossidanti**, **polifenoli**, **carotenoidi** e **flavonoidi**.
 Consumo moderato di alcol, carne e latticini.

Mediterranean diet pyramid: a lifestyle for today
 guidelines for adult population

Serving size based on frugality
 and local habits



Wine in moderation
 and respecting social beliefs

Gli **omega-3** PUFAs
 (acidi grassi
 polinsaturi)
 possono ridurre la
 perdita muscolare
 e migliorare la
 composizione
 corporea.



© 2010 Fundacion dieta mediterranea the use and promotion of this pyramid is recommended without any restriction

Riduzione del rischio di fragilità fisica e sarcopenia.

Migliora stress ossidativo, infiammazione e insulinoresistenza, fattori di rischio per il catabolismo muscolare.

Riduzione del sovrappeso/obesità.



Fundación
 Dieta Mediterránea

ICAF
 International Commission on the
 Anthropology of Food and Nutrition



Ciiscam



FENS
 Federation of European Nutrition Societies



Predimed
 Prevención con Dieta Mediterránea



Proteine

RDA = 0.8 g/kg/d.

Assunzione < RDA → ↑ massa grassa e ↓ funzione muscolare.

Assunzione > RDA → non aumenta significativamente la massa muscolare.

In **diete ipocaloriche**, l'assunzione congrua di proteine riduce il declino della massa muscolare, ma non promuove guadagni significativi di massa magra senza esercizio fisico.

L'**allenamento di resistenza** combinato con un'assunzione proteica **~1.2 g/kg/d** può migliorare leggermente la capacità funzionale, ma non la forza o la massa muscolare.

Distribuire l'assunzione di proteine durante la giornata:
25 g di proteine ad ogni pasto principale.

La TOS non influenza la sintesi proteica, quindi l'assunzione di proteine dovrebbe essere simile per donne con o senza TOS.



Vitamina D

La carenza di vitamina D è associata a perdita di massa muscolare, forza muscolare e prestazioni fisiche ridotte.

La supplementazione di vitamina D migliora la **forza muscolare**, le **prestazioni** fisiche e aiuta a **prevenire cadute e fratture**.

Vitamina D **800-1000 IU/d** → mantenere i livelli di 25(OH)D >35 nmol/L.
Calcio **1000 mg/d**



Terapia Ormonale

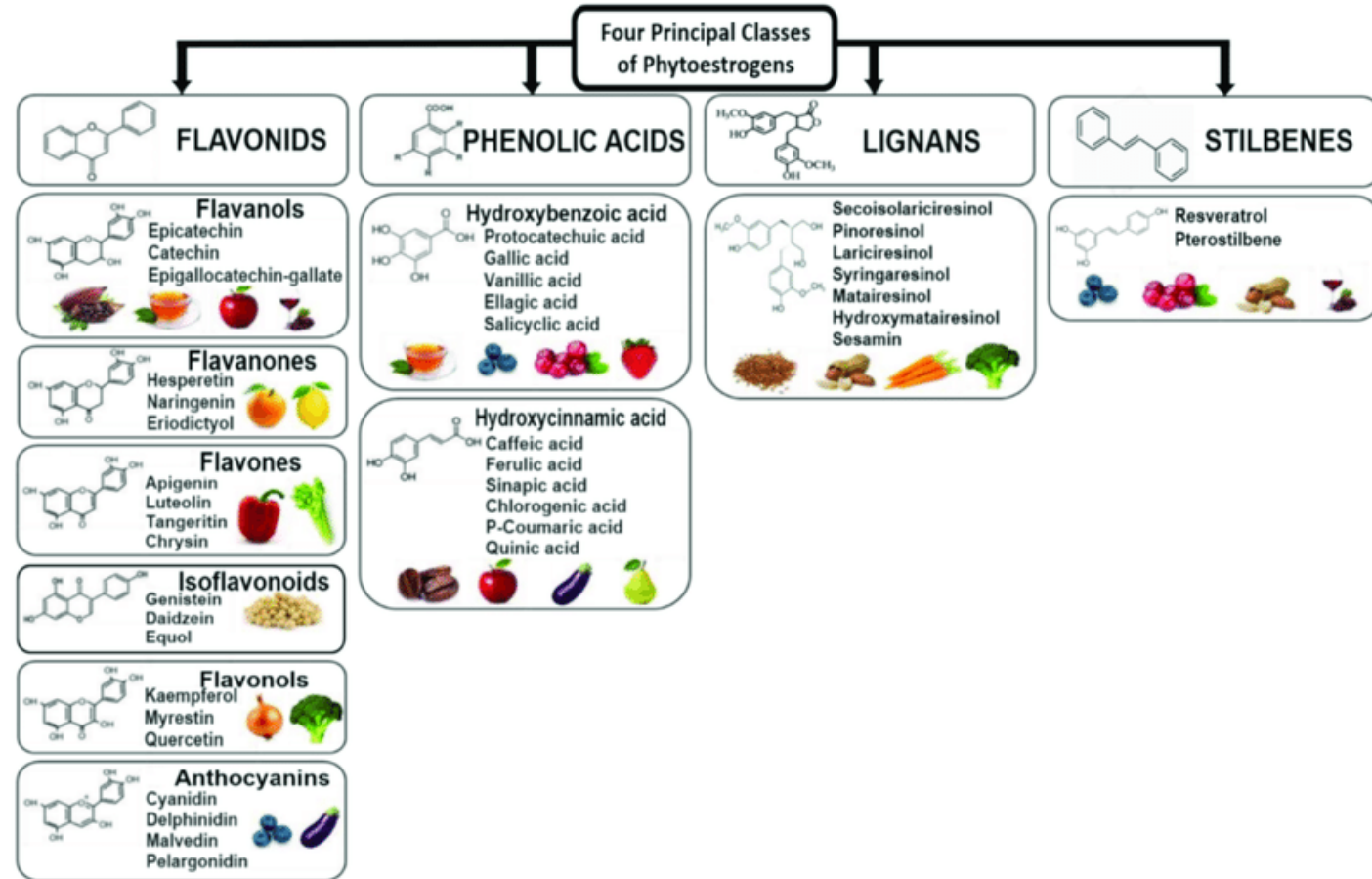
- **Anabolizzante**
- Migliora la funzione della **miosina** e la **forza muscolare**
- **Riduce la quota adiposa.**

I maggiori benefici si riscontrano nelle donne più giovani e in quelle che iniziano la terapia vicino alla menopausa.

- A dosi ultra-basse non ha effetti significativi sulla massa muscolare, il grasso corporeo o le prestazioni fisiche.
- Donne attive fisicamente mostrano una maggiore massa magra totale e muscolare rispetto a quelle meno attive, senza alcun beneficio aggiuntivo dalla HT.

Fitoestrogeni

I fitoestrogeni come i lignani e gli isoflavoni della soia possono avere effetti positivi sulla regolazione del peso corporeo e sulla sintesi proteica muscolare.



Creatina

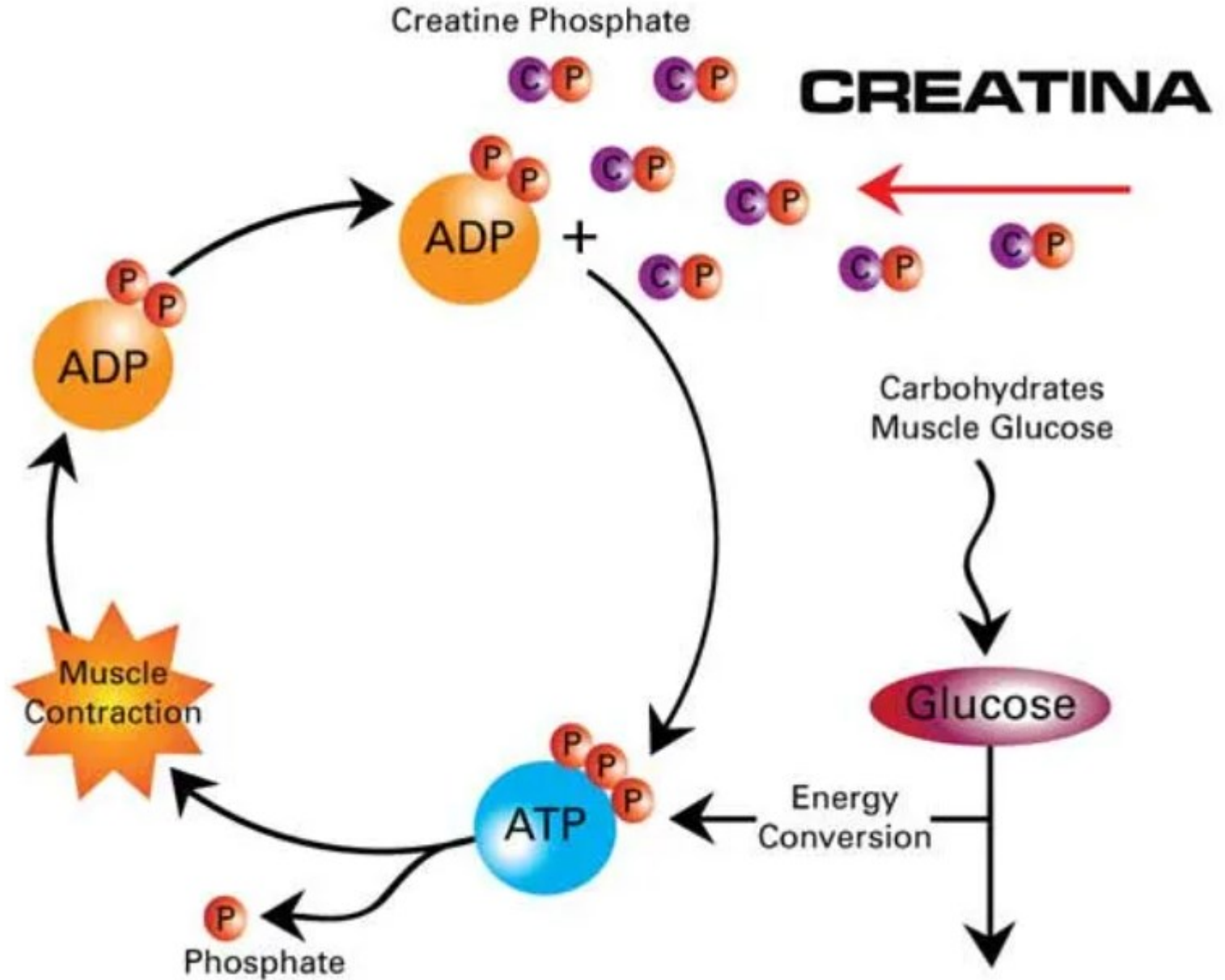
Meccanismo di Azione:

Migliora l'integrità muscolare, aumentando l'attività delle cellule satellite, dei fattori di crescita (come IGF-1), delle chinasi proteiche e dei fattori di trascrizione miogenici.

Dosi elevate di creatina (0.3 g/kg/d) possono migliorare la dimensione e la funzione muscolare

La supplementazione a bassa dose (1 g/d per 52 settimane) non ha effetti su massa magra, densità ossea o funzione muscolare.

Creatina (5 g/giorno) + allenamento di resistenza (2 sessioni/settimana per 24 settimane)



Esercizio fisico

Esercizio Fisico Strutturato (EFS)

Programmi di attività fisica pianificata, personalizzata e prescritta da un medico per **condizioni croniche stabilizzate** o altre situazioni specifiche.

Modalità:

- Prescrizione medica (MMG, pediatra, specialista).
- Definizione di frequenza, intensità, tipo e durata esercizio.

Palestre della Salute, con supervisione di un chinesiologo A.M.P.A.

Laureato magistrale in **Scienze Motorie Preventive e Adattate** (con percorso DGR 549/2023).

Attività Fisica Adattata (AFA)

Esercizi standardizzati e ripetuti per **disabilità croniche lievi-moderate** (es. lombalgia, osteoporosi, fibromialgia).

Modalità:

- Prescrizione medica (MMG, pediatra, specialista).
- Gruppi omogenei per caratteristiche fisiche.

Laurea in Scienze Motorie triennale (o diploma ISEF) o Laurea in Fisioterapia triennale (o diploma di Terapista della Riabilitazione).

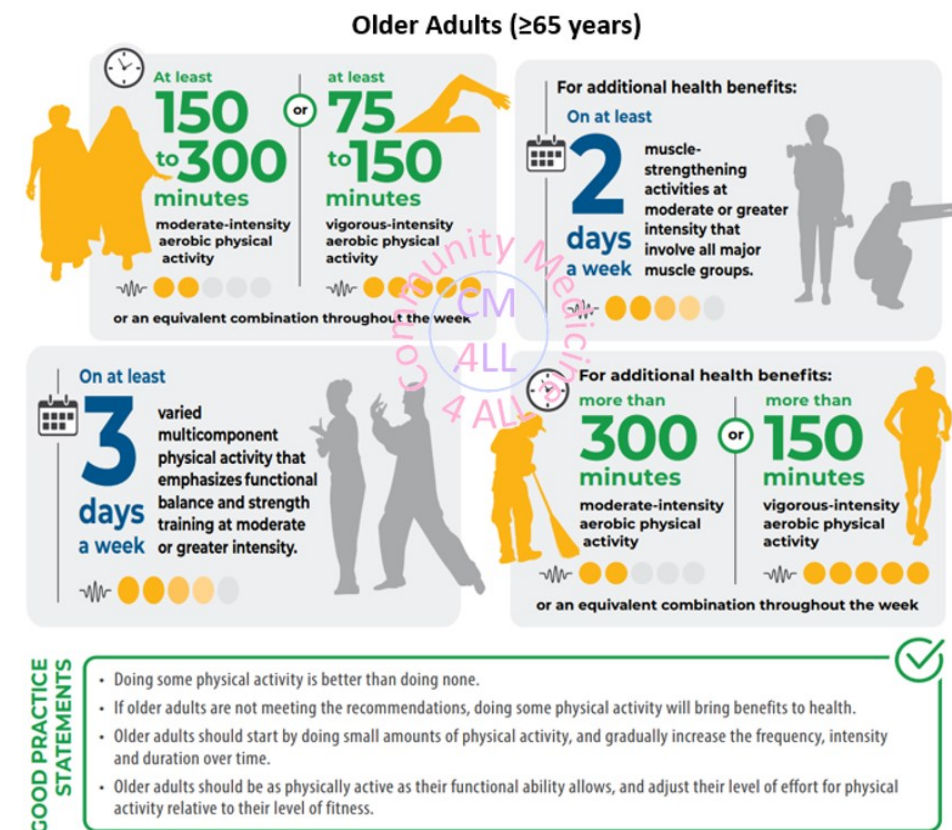
Attività Fisica Adattata per Disabilità Acquisite (AFA-D)

Esercizi adattati per **postumi di patologie disabilitanti moderate-severe** (es. ictus, Parkinson, protesi articolari).

Modalità:

- Prescrizione medica specialistica, basata su valutazione clinica e funzionale.
- Attività di "mantenimento" delle capacità motorie e sociali.

Laurea Magistrale in Scienze Motorie Preventive e Adattate (chinesiologo A.M.P.A) o Laurea in Fisioterapia triennale (o diploma di Terapista della Riabilitazione).



Grazie



AULSS 5 Polesana
Ospedale Santa Maria della Misericordia di Rovigo



giulia.pontesilli@aulss5.veneto.it



[@giuliamariapontesilli.md](https://www.instagram.com/giuliamariapontesilli.md)



AULSS 5 Polesana
U.O.C. Medicina Generale