

Barichella, Michela et al. "Sarcopenia, low muscle strength, cognitive functions, and quality of life in parkinsonian syndromes." *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, vol. 128 112568. 29 Aug. 2024, doi:10.1016/j.nut.2024.112568

SARCOPENIA, BASSA FORZA MUSCOLARE, FUNZIONI COGNITIVE E QUALITÀ DELLA VITA NELLE SINDROMI PARKINSONIANE.

Introduzione

La malattia di Parkinson (PD) e, più in generale, le sindromi parkinsoniane sono malattie neurodegenerative progressivamente invalidanti [1-3]. Infatti, i sintomi motori (tremore, bradicinesia, rigidità, instabilità posturale e disturbi dell'andatura) sono la caratteristica predominante, che porta inevitabilmente a una ridotta funzionalità/prestazione muscolare e mobilità, che sono anche i principali fattori determinanti della sarcopenia, una malattia muscolo-scheletrica ben codificata, associata a disabilità e relativi esiti (es. cadute, fratture e mortalità) [4]. Una recente revisione sistematica ha riassunto la prevalenza della sarcopenia nel PD e nei disturbi correlati (range, 10,9%-31,4%) [5], sottolineando così l'importanza di affrontare questa condizione con procedure pertinenti, come screening e trattamento.

Tuttavia, le manifestazioni cliniche di questi disturbi potrebbero essere sistemiche e eterogenee, includendo un deterioramento delle funzioni cognitive [1-3], responsabile di ulteriore disabilità e conseguenze significative sulla salute e sui costi sanitari. Sebbene studi abbiano dimostrato un'alta prevalenza di sarcopenia nei pazienti con deficit cognitivo [6], e alcuni altri abbiano riportato un'associazione tra disfunzione muscolare e declino cognitivo negli adulti che vivono nella comunità [7-10], non sono ancora state fornite informazioni riguardanti le sindromi parkinsoniane. Inoltre, il deficit motorio e la disabilità sono stati associati a una ridotta qualità della vita (QoL) nei pazienti con PD [11,12]. Tuttavia, l'impatto della sarcopenia sulla QoL in questi pazienti non è mai stato indagato. Pertanto, gli obiettivi del presente studio erano di investigare l'associazione tra sarcopenia e le sue componenti con le funzioni cognitive, la fatica e la QoL nei pazienti affetti da sindromi parkinsoniane.

Disegno dello studio

Abbiamo condotto uno studio osservazionale trasversale su pazienti consecutivi ricoverati su base programmata (settembre 2019 - novembre 2023) presso l'Istituto Parkinson ASST G. Pini-CTO (Milano, Italia) per una rivalutazione periodica della malattia (rivalutazione del trattamento farmacologico ed eventuale esecuzione di procedure di neuroimaging), solitamente ogni 2,5-3 anni secondo il protocollo di follow-up locale.

Selezione dei soggetti e valutazioni

I pazienti affetti da qualsiasi tipo di sindrome parkinsoniana erano potenzialmente eleggibili se avevano ≥ 60 anni e fornivano consenso scritto. Abbiamo escluso pazienti con diagnosi di parkinsonismo indotto da farmaci, trattati con terapie assistite da dispositivi (infusione continua sottocutanea di apomorfina, infusione di gel intestinale di levodopa-carbidopa e stimolazione cerebrale profonda), affetti da malattie intestinali associate a malassorbimento, con pacemaker o defibrillatori impiantati o che presentavano edema periferico che potesse interferire con la valutazione della composizione corporea.

I dati sulle seguenti variabili sono stati raccolti dallo stesso operatore ben addestrato per evitare potenziali bias:

1. **Malattie correlate** – Diagnosi (tipo di parkinsonismo) e comorbidità, durata della malattia, gravità della malattia (stadio Hoehn-Yahr) [13], valutazione clinica dei sintomi motori (attraverso la Unified PD Rating Scale [UPDRS] parte III nella fase “ON” – maggiore è il valore, peggiore è la prestazione) [14]. In particolare, abbiamo distinto tra Parkinson idiopatico e altre sindromi parkinsoniane in accordo con i criteri della UK PD Society Brain Bank [15] e neuro-imaging. Inoltre, le terapie farmacologiche sono state riviste per calcolare la dose giornaliera totale di levodopa e le dosi giornaliere equivalenti di levodopa (LEDD) [16,17].
2. **Aspetti nutrizionali** – Peso corporeo (al più vicino 0,5 kg), altezza (al più vicino 0,5 cm), indice di massa corporea [18], circonferenza del polpaccio (al più vicino 0,1 cm), pratica regolare di fisioterapia negli ultimi 6 mesi (ore/settimana) e adesione a un regime dietetico a ridistribuzione proteica [19].
3. **Sarcopenia** – La sarcopenia è stata definita e diagnosticata secondo l'algoritmo rivisto del Gruppo di lavoro europeo sulla sarcopenia negli anziani (EWGSOP2) [4,20]. La forza muscolare è stata valutata nella migliore fase “ON” utilizzando un dinamometro digitale a mano (DynExTM, Akern/MD Systems - Firenze, Italia) secondo le procedure standard [21]. È stato considerato il valore medio di tre misurazioni e la sarcopenia probabile è stata definita con un valore <27 kg e <16 kg per uomini e donne, rispettivamente [4]. Nei pazienti con bassa forza di presa (HG), la diagnosi è stata confermata tramite la valutazione della massa muscolare scheletrica appendicolare (ASM), stimata tramite parametri di impedenza misurati (modello Akern/RJL, NutriLAB [Akern srl, Firenze, Italia]) utilizzando l'equazione validata da Sergi et al. [22]. L'ASM è stata standardizzata per altezza al quadrato ($ASM/height^2$; indice di ASM [ASMI]) e una quantità muscolare ridotta è stata definita da un ASMI inferiore a <7,0 kg/m² per gli uomini e <6,0 kg/m² per le donne [4]. Infine, la velocità di andatura (GS) è stata valutata mediante il test di camminata di 4 metri, estraendo la velocità normale di camminata confortevole (m/s) dalla parte centrale del test di camminata di 10 metri (per consentire accelerazione e decelerazione - il cronometro è stato avviato e fermato quando le dita del piede principale attraversavano rispettivamente il segno dei 3 metri e dei 7 metri). La bassa velocità è stata definita come un valore <0,8 m/s [4,23]. La coesistenza di tutte queste caratteristiche ha identificato i pazienti con sarcopenia grave [4,20].
4. **Funzioni cognitive** – I test sono stati eseguiti al mattino e nella condizione ON, e i punteggi grezzi sono stati aggiustati per età e istruzione, ove appropriato. Le funzioni cognitive globali sono state valutate utilizzando il Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [24], il Mini-Mental State Examination (MMSE) [25] e la Frontal Assessment Battery (FAB) [26]. La presenza di disfunzione cognitiva con questi test è stata definita come segue: MoCA <17,3; MMSE <24; FAB <13,4.
5. **Fatica correlata alla malattia e qualità della vita** – La fatica è stata misurata utilizzando la scala della fatica nel Parkinson a 16 item (PFS-16), uno strumento auto-valutativo che affronta l'impatto sulla funzione quotidiana [27], mentre la qualità della vita è stata valutata tramite il questionario sul Parkinson a 39 item (PDQ-39) [28]. La relazione è stata migliorata con l'aiuto del caregiver, se necessario.

Analisi statistiche

La dimensione del campione è stata calcolata tenendo conto di una prevalenza affidabile della sarcopenia che consentisse anche di confrontare i parametri continui tra i pazienti con e senza questa diagnosi. Basandoci sui dati di prevalenza precedentemente riportati utilizzando i criteri EWGSOP2 [5],

per un intervallo di confidenza bilaterale del 95% con una precisione del 5%, abbiamo calcolato che dovevamo arruolare almeno 264 pazienti per rilevare una prevalenza di sarcopenia fino al 22%. Per avere almeno 64 pazienti con sarcopenia - per rilevare una differenza clinicamente significativa nelle variabili continue (dimensione dell'effetto, 0,5; potenza statistica, 80%; errore di tipo I bilaterale, 5%) - erano necessari fino a 294 pazienti.

Le statistiche descrittive sono state fornite per variabili continue (media e deviazione standard [distribuzione normale] o mediana e intervallo interquartile [distribuzione non normale]) e variabili categoriche (conteggi e percentuali). I valori di prevalenza sono stati riportati insieme agli intervalli di confidenza al 95% (IC95%) secondo il metodo modificato di Wald.

In base alla distribuzione normale o non normale delle variabili continue, i confronti tra due gruppi sono stati effettuati utilizzando il test t di Student o il test U di Mann-Whitney, mentre i confronti tra più gruppi sono stati esaminati utilizzando l'ANOVA a una via o il test di Kruskal-Wallis. Il test esatto di Fisher è stato utilizzato per confrontare le variabili categoriche. Abbiamo poi condotto un'analisi di regressione lineare multivariata per indagare l'associazione indipendente della sarcopenia con i seguenti parametri di esito: MoCA, MMSE, FAB, PFS-16 e PDQ-39 (indice riassuntivo e gli 8 domini principali). Le seguenti variabili non collineari (verificate con la statistica di Pearson) sono state considerate per l'aggiustamento: età, sesso, durata della malattia, diagnosi (morbo di Parkinson vs. altre diagnosi), stadio Hohen-Yahr (≥ 3), comorbidità e attività fisica (≥ 3 ore/settimana). Infine, abbiamo indagato la rilevanza dei componenti della sarcopenia (bassa forza muscolare e basso ALMI) sulle misure di esito dello studio utilizzando l'analisi della varianza a due vie.

Tutte le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il software statistico STATA 18 (Stata Corporation, College Station, TX), impostando il livello di significatività a un valore P bilaterale $< 0,05$.

Dichiarazione di conformità etica

Lo studio è stato condotto secondo i principi della Dichiarazione di Helsinki. Il Comitato Etico istituzionale (Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico; Milano, Italia) ha approvato il protocollo dello studio. È stato ottenuto il consenso informato scritto da ogni paziente arruolato. Confermiamo di aver letto la posizione della rivista sulle questioni relative alla pubblicazione etica e affermiamo che questo lavoro è conforme a tali linee guida.

Risultati

In totale, abbiamo incluso 314 pazienti (frequenza di PD, 73,9%) su 462 esaminati (Figura 1). Secondo l'algoritmo EWGSOP2, 198 pazienti (63,0%) presentavano una ridotta forza muscolare e 68 (21,7%) avevano una diagnosi di sarcopenia (copresenza di basso ASMI). Tra questi, una sarcopenia grave (copresenza di bassa GS) è stata riscontrata in 55 pazienti (17,5%). La sarcopenia e la disfunzione muscolare erano meno frequenti nelle donne e nei pazienti con PD (18,3% contro 30,6%) ed erano associate a un BMI più basso e a una maggiore gravità della malattia (stadio Hoehn-Yahr). Non è stata osservata alcuna associazione con la gravità dei sintomi motori (UPDRS Parte III) e l'aderenza a un regime dietetico di redistribuzione delle proteine. Le caratteristiche cliniche e demografiche della popolazione in studio sono presentate nella Tabella 1. Specificamente per il gruppo diagnostico, i pazienti con PD erano caratterizzati da una maggiore forza muscolare (HG) e prestazioni (GS) e presentavano una migliore performance cognitiva e qualità della vita (Tabella 2).

Abbiamo quindi valutato l'associazione indipendente della sola ridotta forza muscolare e della sarcopenia mediante un'analisi di regressione multipla. Dopo aver aggiustato per molteplici fattori confondenti, abbiamo osservato un effetto significativo (punteggio peggiore) di entrambe le condizioni

su MoCA, MMSE e qualità della vita. Inoltre, la sola ridotta forza muscolare è stata associata a un punteggio PFS-16 peggiore (Tabella 3).

Infine, abbiamo indagato il contributo dei principali componenti della sarcopenia (ridotta forza muscolare e basso ASMI) e abbiamo scoperto che solo la ridotta forza muscolare aveva un impatto rilevante su tutte le misure di esito considerate (Figura 2). Interessante, e coerente con l'analisi multivariata, mentre la sarcopenia nel suo insieme non sembrava essere associata a una maggiore fatica (punteggio PFS-16), la ridotta forza muscolare si è rivelata un determinante importante.

Discussione

Nel presente studio, i pazienti con sindromi parkinsoniane e sarcopenia presentavano funzioni cognitive e qualità della vita peggiori. Tuttavia, affrontando l'impatto dei suoi componenti, abbiamo osservato che solo la ridotta forza muscolare sembrava avere un ruolo, anche per quei risultati che non erano associati alla sarcopenia nel suo insieme nell'analisi multivariata (ovvero FAB e PFS-16). La prevalenza della sarcopenia nella nostra coorte era coerente con studi precedenti che utilizzavano criteri diagnostici comparabili [5] e, sebbene nei pazienti con sindromi diverse dal PD idiopatico fosse risultata più alta e associata a esiti peggiori dello studio, una diagnosi di sarcopenia era indipendentemente associata ai punteggi MoCA, MMSE e PDQ-39. Questo è il primo rapporto sull'associazione con le funzioni cognitive e la qualità della vita correlata alla salute in questa popolazione di pazienti. Tuttavia, i risultati sono in linea con quelli di studi precedenti condotti nella comunità, sia trasversali che prospettici [6-10,29,30]. Interessante, tra i due componenti della sarcopenia, solo la ridotta forza muscolare è risultata essere un correlato rilevante del deterioramento delle funzioni cognitive, della fatica e della qualità della vita.

La riduzione della forza muscolare è attualmente considerata un elemento chiave della sarcopenia e assume un ruolo di primo piano nell'algoritmo operativo, essendo un miglior predittore di esiti e un importante determinante della ridotta mobilità, responsabile anche della perdita di massa muscolare [4]. Molteplici fattori contribuiscono alla loro origine, come l'invecchiamento, la qualità della dieta, la ridotta mobilità, le comorbidità e i trattamenti correlati [4]. Le analisi sono state aggiustate per diversi fattori e, anche se la dieta a ridistribuzione proteica era ben gestita nonostante un'assunzione proteica sub-ottimale [19], non è risultata un contributo rilevante. Nei pazienti con sindromi parkinsoniane, la disfunzione muscolare potrebbe essere ragionevolmente una conseguenza della progressione della malattia, come supportato dalla relazione con la gravità della malattia, con un impatto sostanziale sulla disabilità e la qualità della vita. In uno studio precedente, analizzando una coorte simile dello stesso istituto, abbiamo osservato un'associazione tra compromissione delle attività della vita quotidiana (UPDRS Parte II) e nessuna relazione con i sintomi motori (UPDRS Parte III), sebbene i pazienti con grave compromissione cognitiva fossero stati esclusi [21]. Possiamo ipotizzare che la disfunzione cognitiva, che è anche un correlato della gravità della malattia [31], possa influire sulla collaborazione e partecipazione del paziente alla valutazione della funzione muscolare tramite il dinamometro manuale. Tuttavia, la disfunzione muscolare è stata anche associata alla qualità della vita e alla fatica. È plausibile che tutti i domini siano interconnessi. Tuttavia, queste osservazioni potrebbero avere importanti implicazioni pratiche, considerando che la frequenza della ridotta forza muscolare, in linea con la letteratura [5], era circa tre volte superiore rispetto alla sarcopenia e che la disfunzione muscolare solitamente precede la perdita di massa muscolare. Sebbene il disegno trasversale del nostro studio non consenta di dedurre una relazione causa-effetto, e l'associazione tra queste due sindromi geriatriche sia probabilmente bidirezionale [30,32], altri ricercatori hanno già riportato nella popolazione anziana generale un aumento del rischio di declino cognitivo in presenza di sarcopenia e disfunzione muscolare [6,10,29,30]. In effetti, nei pazienti con sindromi parkinsoniane, questo rischio deve essere confermato da studi prospettici, ma possiamo

ipotizzare che la misurazione della forza muscolare tramite procedure semplici – come il dinamometro manuale – permetterebbe di identificare pazienti idonei a interventi appropriati mirati a migliorare la funzione/prestazione fisica e prevenire il declino cognitivo, responsabile di ulteriore disabilità, perdita di indipendenza e aumento dei costi. Attualmente, non esiste una strategia di trattamento efficace per la demenza. Gli interventi, in particolare quelli che riguardano lo stile di vita, potrebbero avere un impatto solo se proposti nelle fasi iniziali, al fine di evitare il declino o persino prevenirlo o ritardarne l'insorgenza in popolazioni ad alto rischio [33,34]. Interessante, nei pazienti con sarcopenia, un supporto nutrizionale mirato ai muscoli in combinazione con un programma di riabilitazione fisica ha dimostrato di migliorare, anche nel breve termine, anche le funzioni cognitive (ad esempio MMSE e test del trail making) [35] e gli effetti sembravano essere maggiori sulle misure di esito della funzione/prestazione fisica rispetto alla massa muscolare, anche nei pazienti con sindromi parkinsoniane [22]. In particolare per il PD, un recente studio su modelli animali di malattia sperimentale ha mostrato che l'attività fisica intensiva può comportare un miglioramento del controllo motorio e dell'apprendimento visuospatiale insieme alla plasticità sinaptica attraverso la modulazione del principale recettore del fattore neurotrofico derivato dal cervello [36]. In effetti, i meccanismi chiari che collegano i domini muscolari e cognitivi (infiammazione cronica, disfunzione mitocondriale e stress ossidativo) devono ancora essere chiariti, ma non può essere escluso un effetto positivo anche sulle vie neuro-infiammatorie [32,37], poiché l'intervento fisico e nutrizionale combinato per la sarcopenia è stato associato a una riduzione dell'infiammazione sistemica di basso grado [35,38].

Oltre al disegno trasversale, devono essere riconosciuti altri limiti dello studio, in particolare quelli relativi sia all'esposizione che alla determinazione degli esiti. La massa muscolare appendicolare è stata valutata tramite impedenza, una preziosa procedura al letto del paziente, semplice e non invasiva. Questa metodologia è raccomandata dalle attuali linee guida e sono disponibili valori soglia stabiliti [4], ma possono verificarsi lievi errori di stima, anche in presenza di deformità del midollo spinale o problemi posturali (ad esempio camptocormia), sebbene siano rari (<10%) [39] e parzialmente limitati dall'uso di un protocollo standardizzato per la misurazione dell'altezza. Le funzioni cognitive sono state indagate con semplici test cognitivi e non è stata eseguita una valutazione completa di più domini. Se questa scelta può essere accettabile a livello epidemiologico, una valutazione più accurata delle diverse abilità cognitive consentirebbe di progettare interventi più mirati. Inoltre, alcune misure degli esiti si basano su auto-segnalazioni o valutazioni con l'aiuto del caregiver, quando necessario. Infine, riconosciamo che non si può escludere completamente un bias di inclusione legato al contesto sanitario. Uno studio condotto a livello di cure terziarie potrebbe aver portato all'inclusione di pazienti meno compromessi, poiché entrambe le condizioni trattate sono responsabili dell'istituzionalizzazione. Tuttavia, questo esito, almeno in Italia, sembrava essere raro poiché i pazienti vengono solitamente assistiti a casa per lunghi periodi, anche in caso di malattia in fase avanzata [40], e i dati sul livello di disfunzione cognitiva sono simili al nostro precedente rapporto su una vasta popolazione (>6500 soggetti) [31]. Tuttavia, presso una clinica di riferimento è possibile un livello di assistenza medica più elevato rispetto a un contesto di cure primarie.

In conclusione, la sarcopenia è stata indipendentemente associata a peggiori funzioni cognitive e qualità della vita nei pazienti con sindromi parkinsoniane. Tuttavia, considerando i suoi componenti, la riduzione della massa muscolare non sembrava essere un contributo rilevante e solo la disfunzione muscolare sembrava giocare un ruolo importante. Sono chiaramente necessari ulteriori studi in questo ambito. In particolare, l'impatto prognostico della sarcopenia e dei suoi componenti – in particolare la ridotta forza muscolare – deve essere affrontato in studi prospettici, poiché potrebbe rappresentare un valido stimolo per interventi mirati.