

UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CARDIOLOGICHE, TORACICHE E VASCOLARI  
SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE MEDICHE, CLINICHE E SPERIMENTALI  
INDIRIZZO SCIENZE GERIATRICHE ED EMATOLOGICHE  
CICLO XXVII

L'OBESITA', LA FORZA MUSCOLARE, LA COMPOSIZIONE  
MUSCOLARE E LA PERFORMANCE FISICA IN UNA POPOLAZIONE  
ANZIANA

**Direttore della Scuola :** Ch.mo Prof. Gaetano Thiene

**Coordinatore d'indirizzo:** Ch.mo Prof. Fabrizio Fabris

**Supervisore :** dott. Luca Busetto

DOTTORANDO: DOTT. DE STEFANO FABIO

***Hertta, Edoardo, Perrito***

***per l'amore***

***il supporto,***

***che mi avete sempre regalato***

## INDICE

<b>RIASSUNTO</b>	<b>4</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUZIONE</b>	<b>8</b>
Definizione e caratteristiche dell'obesità nell'anziano	8
Epidemiologia dell'obesità	9
Relazione tra obesità e mortalità nei soggetti anziani	10
Relazione tra obesità, morbilità e disabilità nei soggetti anziani	12
Terapia dell'obesità nell'anziano geriatrico	15
<b>SCOPO DELLA TESI</b>	<b>16</b>
<b>MATERIALI E METODI</b>	<b>17</b>
Studio Pro.Va,(Progetto Veneto Anziani). Studio di Popolazione	17
Misura della performance fisica	18
Misure antropometriche	19
Misurazione della forza muscolare.	19
Misura della composizione muscolare	20
Stile di vita e caratteristiche cliniche	20
Analisi statistica	21
<b>RISULTATI</b>	<b>23</b>
<b>DISCUSSIONE E CONCLUSIONI</b>	<b>26</b>
<b>TABELLE</b>	<b>36</b>
<b>FIGURE</b>	<b>44</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>48</b>

## RIASSUNTO

**Obiettivo:** valutare l'associazione tra i livelli di BMI, forza muscolare, composizione muscolare e performance fisica, in un follow-up di  $4,4 \pm 1,1$  anni, in una popolazione anziana.

**Materiali e Metodi:** Sono stati analizzati 2.911 italiani soggetti di età > 65 anni appartenenti allo studio Progetto Veneto Anziani (Prova). Prova è uno studio di popolazione con focus sulle malattie croniche e limitazioni funzionali. In tutti i soggetti è stata misurata la performance fisica mediante la short physical performance battery (SPPB) e la forza del muscolo quadricipite mediante dinamometro. Tali misurazioni sono state eseguite sia al tempo 0 che al termine del follow-up. Inoltre, in un campione selezionato in modo random di 348 soggetti, durante le misurazioni basali è stata valutata la distribuzione del tessuto adiposo a livello addominale e la composizione del muscolo erettore spinoso della colonna mediante una singola slide di risonanza magnetica (RMN). La popolazione dello studio è stata stratificata in sei classi di BMI: sottopeso (BMI <18,5 kg / m<sup>2</sup>), normopeso (BMI 18,5-24,9), sovrappeso (BMI 25,0-29,9), obesità di I livello (30,0-34,9), l'obesità di II livello (35,0 -39,9), e l'obesità grave (BMI ≥40,0). Le associazioni tra i livelli di BMI, la forza muscolare, composizioni muscolari e la performance fisica sono stati analizzati in modelli multivariati.

**Risultati:** Nella popolazione dello studio Prova, è stata osservata un'associazione inversa tra i livelli di BMI e i risultati nella SPPB. I soggetti normopeso hanno evidenziato, in un modello aggiustato per sesso ed età, il migliore punteggio nel SPPB test ( $8,29 \pm 0,03$ ), con differenze significative rispetto ai soggetti sottopeso ( $7,50 \pm 0,15$ ,  $p < 0,001$ ), sovrappeso ( $8,12 \pm 0,02$ ,  $p < 0,001$ ), I ( $7,72 \pm 0,04$ ,  $p < 0,001$ ), II ( $6,67$

$\pm 0,09$ ,  $p < 0,001$ ) e III livello di obesità ( $5,88 \pm 0,24$ ,  $p < 0,001$ ). Tali risultati non venivano modificati da un ulteriore aggiustamento per status socio-economico, fumo, livello di attività fisica e comorbidità. Rispetto ai soggetti normopeso ( $22.9 \pm 0.1$  kg), la forza muscolare delle gambe è risultata essere più elevata nei soggetti sovrappeso ( $23,8 \pm 0,1$ ;  $p < 0.001$ ) e nell'obesità I livello ( $24.5 \pm 0.1$ ,  $p < 0.001$ ), ma è risultata ridotta, per i soggetti con obesità di II livello ( $21.4 \pm 0.3$ ,  $p < 0.001$ ) e III livello ( $19,8 \pm 0,9$ ;  $p < 0.001$ ). L'associazione tra inversa tra BMI e performance fisica, risultava ulteriormente rafforzata dopo un ulteriore aggiustamento per la forza muscolare delle gambe. In un'analisi di regressione logistica multipla, eseguita dopo l'esclusione di soggetti con al valore basale  $< 3$  nella prova SPPB, e aggiustata per età, sesso, fumo, reddito, istruzione, attività fisica e malattie croniche, si osservava un significativo aumento del rischio di riduzione della prova SPPB per i soggetti in sovrappeso e obesi. Nel sottogruppo di pazienti con risonanza magnetica addominale, al basale, è stata osservata un'associazione inversa tra i punteggi SPPB e il grado di infiltrazione grassa del muscolo scheletrico.

**Conclusioni:** Una scarsa performance fisica è stata osservata nei soggetti anziani in sovrappeso e obesi, mentre la forza muscolare delle gambe è risultata ridotta solo nei soggetti con obesità. La performance fisica è risultata influenzata negativamente dal grado di infiltrazione di tessuto adiposo del muscolo scheletrico. Inoltre, si è osservato, nei soggetti sovrappeso ed obesi rispetto ai normopeso, un aumento del rischio di peggiorare nella performance fisica durante gli anni. In conclusione alti valori di BMI influenzano negativamente la performance fisica della popolazione anziana ed espongono i soggetti ad un rischio ulteriore peggioramento negli anni con conseguente rischio di sviluppare disabilità.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the association between BMI levels, muscular strength, muscle composition and physical performance, in a follow-up of 6 years, in an elderly population.

**Materials and Methods:** 2911 Italian subjects aged  $\geq 65$  years from the Progetto Veneto Anziani (ProVA) study were analyzed. ProVA was a population study focused on chronic diseases and functional limitations. Physical performance with the Short Physical Performance Battery (SPPB) and leg muscular strength with dynamometry were measured in all subjects both at baseline and at the end of follow-up. Fat distribution and skeletal muscle composition were measured in an abdominal single-scan magnetic resonance (MRI) in a randomly selected sample of 348 subjects at baseline. Study population was stratified by six BMI classes: underweight (BMI  $< 18.5$  kg/m<sup>2</sup>), normal weight (BMI 18.5-24.9), overweight (BMI 25.0-29.9), obesity I level (30.0-34.9), obesity II level (35.0-39.9), and severe obesity (BMI  $\geq 40.0$ ). Associations between BMI levels, muscular strength, muscle compositions and physical performance were analyzed in multivariable adjusted models.

**Results:** In the ProVA population, an association between BMI levels and SPPB was observed. Normal weight subjects showed, in a sex and age-adjusted model, the best SPPB scores ( $8.29 \pm 0.03$ ), with significant differences compared to underweight ( $7.50 \pm 0.15$ ;  $p < 0.001$ ), overweight ( $8.12 \pm 0.02$ ;  $p < 0.001$ ), class I ( $7.72 \pm 0.04$ ;  $p < 0.001$ ), class II ( $6.67 \pm 0.09$ ;  $p < 0.001$ ) and class III obesity ( $5.88 \pm 0.24$ ;  $p < 0.001$ ). This pattern was not modified by further adjustment for socio-economic status, smoke, physical activity level and comorbidities. Compared to normal weight subjects ( $22.9 \pm 0.1$  kg),

leg muscular strength was higher in overweight ( $23.8 \pm 0.1$ ;  $p < 0.001$ ) and in class I obesity ( $24.5 \pm 0.1$ ;  $p < 0.001$ ), but it was reduced in class II ( $21.4 \pm 0.3$ ;  $p < 0.001$ ) and class III obesity ( $19.8 \pm 0.9$ ;  $p < 0.001$ ). The association between BMI and impaired physical performance was not significantly affected by adjustment for leg muscular strength. In a multiple logistic analysis, performed after the exclusion of subjects with at the baseline value  $< 3$  in the SPPB test, and adjusting for age, sex, smoking, income, education, physical activity and chronic disease, a significant increased risk of a statistically significant reduction in SPPB test was observed for overweight and obese subjects.

In the subgroup of patients with abdominal MRI, at the baseline, an inverse association between SPPB scores and the degree of fat infiltration of skeletal muscle was observed.

**Conclusion:** A poor physical performance was observed in overweight and obese elderly subjects, whereas leg muscular strength was reduced only in subjects with more severe obesity. The physical performance was negatively influenced by the degree of fat infiltration in skeletal muscle. Moreover, an increased risk of worsening in physical performance during the years was found in overweight and obese as compared to normal weight subjects. In conclusion high BMI values affect negatively physical performance and expose the elderly to a risk of a further decline in physical performance with consequent disability

## 1 INTRODUZIONE

### 1.1 Definizione e caratteristiche dell'obesità nell'anziano

La definizione di obesità e sovrappeso, riportata nelle ultime linee guida della WHO del 2004, non prevede l'utilizzo di criteri diagnostici distinti in base a sesso, razza ed età. In particolare vengono definiti come sovrappeso valori di BMI (body mass index, ovvero il rapporto tra il peso espresso in kg e l'altezza espressa in m<sup>2</sup>) compresi tra 25 e 29,9 Kg/m<sup>2</sup> e obesità, valori di BMI pari o superiori a 30 Kg/m<sup>2</sup> in tutti i soggetti dai 18 anni in su e senza particolari distinzioni tra le differenti fasce d'età (1).

Poiché alcuni studi hanno evidenziato come la prevalenza di obesità aumenta con l'aumentare dell'età, specialmente negli uomini (2), sono comparse controversie sui cut off da usare nella popolazione anziana.

Poiché se infatti vi è anche nell'anziano una chiara correlazione tra la presenza di valori elevati di BMI ed il rischio di sviluppare disabilità, questo non è altrettanto vero per quanto concerne la mortalità.

Infatti secondo alcuni studi per valori di BMI lievemente aumentati vi è una riduzione della mortalità nella popolazione anziana (3,4), mentre altri studi dimostrerebbero come, correggendo per fattori confondenti quali fumo, malattie croniche ecc., all'aumentare del BMI, aumenterebbe il rischio di mortalità nei successivi 10 anni (5).

Alla luce di queste considerazioni, la variazione di composizione corporea dell'anziano può alterare l'utilizzo del BMI, poiché nell'età geriatrica vi è una riduzione dell'altezza dovuta ad assottigliamento dei dischi intervertebrali, a deformità della colonna, quali importante cifo scoliosi, fratture vertebrali dovute a crolli osteoporotici o a difficoltà nell'anziano disabile a reperire tale misura antropometrica (6). Inoltre a parità di BMI il soggetto anziano è composto da una maggiore quantità di massa grassa dovuta alla perdita di massa magra (7).

## 1.2 Epidemiologia dell'obesità

L'obesità nella popolazione anziana sta diventando un serio problema socio economico nelle società occidentali, infatti il numero di persone obese negli Stati Uniti sta aumentando considerevolmente (8-9-10). Circa il 20% delle persone sopra i 65 anni di età sono obese e tale percentuale tende ad aumentare, man mano che i figli del baby boom diventano sempre più anziani. (10-11). . Dati del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, 1988-1992) mostrano negli USA la prevalenza di obesità nelle persone con età superiore agli 80 anni era 8% negli uomini e 15% nelle donne (2). Dati più recenti (1999-2000) invece evidenziano che il 31% delle donne e il 29% degli uomini con età tra i 70-79 anni erano obese. (12) evidenziando un incremento del 12,7% per le donne e del 13% per gli uomini. Poiché l'obesità è correlata ad un aumento di fragilità e disabilità, nel prossimo futuro il fenotipo di anziano più comune potrebbe essere obeso, fragile e disabile. (13-14). Anche in Europa si sono registrati risultati analoghi. (15) In particolare per quanto concerne la popolazione italiana uno studio effettuato tra il 1990 e il 1991 in una fascia di età compresa tra i 15 e superiore ai 75 anni, evidenziava una prevalenza di sovrappeso nei soggetti di età compresa tra i 65 e i 74 anni pari al 42,0% dei soggetti maschili e al 36,6% dei soggetti femminili. (16). In particolare, nella popolazione geriatrica delle regioni italiane del nord-est, la prevalenza di obesità nel sesso maschile era 11,3% fino ai 75 anni e del 6,3% nelle fasce di età superiori. Nelle donne è risultata essere rispettivamente del 10,7% e del 8,4% (16). Dati più recenti (2005) evidenziano una prevalenza di obesità nella popolazione italiana con età compresa tra i 65 ai 69 era del 16.3% negli uomini e del 15.2% nelle donne (17) Quindi, da quanto sopra descritto, si evince come la popolazione

geriatrica delle società occidentali sarà sempre più obesa e più disabile, comportando oltre alle problematiche sociali, legate all'anziano obeso e disabile, anche importanti problemi dal punto di vista sanitario con l'incremento dei costi dovuto ad un incremento di patologie aterosclerotiche e di diabete tipo 2.

### **1.3 Relazione tra obesità e mortalità nei soggetti anziani**

La relazione fra elevati valori di BMI in età geriatrica e mortalità è ampiamente dibattuta. Alcuni studi evidenzerebbero, come valori di Body Mass Index lievemente incrementati avrebbero un ruolo protettivo in età geriatrica (3, 4). D'altro canto altri studi, che considerano anche fattori confondenti, quali il fumo, avrebbero ottenuto risultati opposti (18-19-20). Un recente studio, considerato il peso all'età di 50 anni, avrebbe dimostrato come all'aumentare del BMI, aumenta il rischio di mortalità nei successivi 10 anni (5). D'altro canto una recente metanalisi (21) non ha evidenziato una chiara relazione tra sovrappeso lieve e moderato e una maggiore mortalità nell'anziano. Queste differenze riscontrate tra le popolazioni giovane, dove la relazione tra BMI e mortalità è evidente e la popolazione anziana, dove per lievi incrementi di BMI tale relazione non è del tutto chiara, potrebbero essere spiegate da vari fattori confondenti. In primis il fumo di sigaretta, che si associa maggiormente con un habitus magro (19), che potrebbe spiegare questa maggiore mortalità nei soggetti con peso inferiore. A sostegno di questa ipotesi, in uno studio che considerava solo i non fumatori, si è assistito ad una forte relazione tra incremento di peso e mortalità (20) Inoltre la tendenza delle persone anziane e di subire un incremento ponderale con il passare degli anni, incremento dovuto soprattutto a una riduzione dell'attività fisica, Tale incremento però verrebbe a

mancare nei soggetti che soffrono di malattie croniche, spiegandoci così la riduzione della aspettativa di vita dei magri. Un altro aspetto da considerare è la minor riserva di massa magra nei soggetti magri. Con l'età si assiste ad una naturale riduzione della massa magra e ad un incremento della massa grassa, le persone con meno riserve proteiche iniziali, potrebbero andare incontro ad un maggior rischio di fragilità e mortalità nel corso degli anni (22).

L'obesità è anche correlata ad un maggiore incremento di contenuto minerale osseo (23), per cui un maggior eccesso ponderale sembrerebbe ridurre il rischio di osteoporosi. Inoltre è ipotizzabile che individui in sovrappeso, che raggiungono l'età senile, possiedano delle caratteristiche in grado di proteggerli dagli effetti avversi associati ad un incremento ponderale. Tutte queste situazioni potrebbero spiegarci come mai un eccesso di peso, sembra protettivo nei confronti del rischio di mortalità, anche se in realtà potrebbe essere protettivo non l'eccesso di peso in sé ma la capacità di mantenere o incrementare il peso di fronte agli stress (malattie acute o croniche). Vari studi infatti avrebbero dimostrato, come vi sia una minore mortalità nelle persone con BMI stabile rispetto alle persone con oscillazioni di peso corporeo sia in incremento che in calo (24). Questi studi però non consideravano se la riduzione di peso avvenisse intenzionalmente o no. Un ulteriore lavoro, ha dimostrato un effetto benefico sulla mortalità del calo di peso intenzionale in un gruppo di donne obese, in cui erano presenti patologie associate all'obesità (25). Inoltre il rischio di mortalità potrebbe essere legato piuttosto che al solo BMI, anche alla distribuzione della massa grassa. Per valori elevati di circonferenza della vita si assiste a una maggiore mortalità, associandola al BMI, si hanno informazioni maggiori sul rischio di mortalità. E infine possibile che il significato dei tradizionali

fattori di rischio cardiovascolare si modifichino con l'aumento dell'età (4). Ad esempio alcuni studi hanno evidenziato, che elevati livelli di LDL-colesterolo o bassi livelli di HDL-colesterolo, non sono associati ad un aumento del rischio cardiovascolare o ad una maggiore incidenza di infarto del miocardio nei pazienti anziani (26,27).

#### **1.4 Relazione tra obesità, morbilità e disabilità nei soggetti anziani**

La associazione tra obesità e morbilità (ipertensione, dislipidemia, intolleranza glucidica, diabete mellito tipo 2 e malattie cardiovascolari) che si evidenzia nella popolazione adulta è mantenuta anche nella popolazione anziana. (28). Inoltre l'obesità è stata recentemente riconosciuta come un importante determinante di disabilità nell'anziano. (28-29). Un aumento dei valori di BMI nell'anziano si associa ad un peggioramento della performance fisica ad un aumento del rischio di fragilità (28-30). Nelle persone anziane l'obesità aggrava il declino fisico e funzionale legato all'età, peggiora la qualità della vita e aumenta le necessità assistenziali. (31-32). In particolare nell'anziano l'eccesso di peso è strettamente correlato con problemi di osteoartriti delle ginocchia e dell'anca, I meccanismi che spiegano questa correlazione potrebbero essere in primo luogo di tipo meccanico, (33-34) In secondo luogo qualche fattore metabolico associato all'obesità potrebbe danneggiare la cartilagine articolare e le altre strutture peri-articolari. (34). Da alcuni studi emerge infine che il BMI è associato in modo più significativo alla presenza di osteoartrosi, mentre non sono rilevate associazioni significative tra la distribuzione del tessuto adiposo e l'osteoartrosi (35). Nelle donne in menopausa l'eccesso di peso si correla maggiormente con il rischio di tumore alla mammella.

Inoltre l'obesità è maggiormente correlata con il cancro al colon, aumenta il rischio di malattie cardiovascolari e di diabete. Infatti vari studi evidenzerebbero come l'obesità e la distribuzione del tessuto adiposo, siano strettamente correlati con la sindrome metabolica. In particolare si è osservato, come una distribuzione di tipo viscerale correli, anche nell'anziano, con elevati valori di trigliceridi, iperglicemia e ipercolesterolemia. (36-37-38). E' stato ampiamente dimostrato come nell'anziano elevati valori di BMI si associno a maggiori livelli di disabilità (39). Inoltre un eccesso di massa grassa sembrerebbe peggiorare la qualità del muscolo e accelerarne la perdita (40). È ben noto come l'obesità sia correlata ad un peggioramento della compliance polmonare, probabilmente dovuta ad un effetto meccanico e ad una riduzione della risposta ventilatoria all'ipossia anche in assenza di sindrome delle apnee ostruttive notturne. Anche nell'anziano alterazioni dovute all'età, quali cambiamenti nella forma del torace, riduzione degli spazi intervertebrali e riduzione della forza, muscolare causano una riduzione della compliance polmonare e una riduzione della risposta ventilatoria (41-42). Quindi l'anziano obeso, potrebbe avere un maggior rischio di sviluppare complicanze polmonari e insufficienza respiratoria rispetto ai soggetti normopeso. Inoltre nel soggetto obeso, un maggior carico emodinamico ed alterazioni neuro-ormonale, causerebbero una dilatazione del ventricolo sinistro, un'ipertrofia eccentrica e una disfunzione sistolica e diastolica. Poiché anche l'età si correla ad un maggior rischio di aterosclerosi e scompenso cardiaco, l'obesità in età geriatrica potrebbe contribuire a peggiorare questa situazione. (43) Inoltre nel maschio, è stata anche trovata un'associazione tra obesità ed incidenza di malattia coronarica (44), tale associazione è particolarmente stretta nell'anziano diabetico (45) Per quanto concerne l'ictus ischemico, che è una

delle principali cause di disabilità nel mondo occidentale, uno studio finlandese ha evidenziato una correlazione significativa fra livelli crescenti di BMI ed ictus totali ed ischemici sia negli uomini che nelle donne. (46). Recentemente si è evidenziata una associazione tra livelli di BMI e rischio di sviluppare demenza, indipendentemente (47). Un recente studio, che ha coinvolto 45.000 persone, ha dimostrato come a maggiori livelli di BMI si associ un maggior rischio di sviluppare la malattia di Parkinson. (48). Nell'anziano la perdita di massa magra è correlata con il declino della funzione fisica e con un aumento del rischio di disabilità. Il paziente obeso e anziano può andare incontro ad una perdita di massa magra, nonostante un peso corporeo elevato, peggiorando ulteriormente il grado di disabilità. Tale tipo di obesità è chiamata sarcopenica. La riduzione di massa magra potrebbe essere in parte dovuta ad una inattività fisica tipica del soggetto anziano. Questa situazione causerebbe una riduzione degli stimoli trofici a livello muscolare e un ridotto consumo energetico, che favorirebbe l'accumulo di tessuto adiposo. (13;49). Tale tessuto adiposo viscerale accumulato faciliterebbe la comparsa di insulino resistenza e l'aumento di produzione di leptina, TNF alfa e IL 6. La leptina ridurrebbe il GH e TNF alfa e indurrebbe una azione catabolica del muscolo stesso, andando a crearsi col tempo una sostituzione di muscolo con tessuto adiposo(13;49). Questa situazione quindi aggrava i deficit funzionali del soggetto anziano obeso rispetto al soggetto normopeso di pari età, vari studi dimostrano come i soggetti obesi sarcopenici avrebbero, alle prove di forza, risultati peggiori rispetto ai pari età normopeso. (31). Comunque il meccanismo attraverso il quale l'obesità peggiori la performance fisica ed aumenti la disabilità è stato solo parzialmente studiato. La associazione tra obesità e disabilità si spiega solo in parte dalle comorbilità

associate al eccesso ponderale(21). Quindi la relazione tra obesità, scarsa performance fisica, forza muscolare e composizione muscolate dovrebbero essere ulteriormente investigate.

### **1.5 Terapia dell'obesità nell'anziano geriatrico.**

In letteratura ci sono pochi studi sul trattamento nei pazienti geriatrici (50-51) e anche il tipo di approccio terapeutico rimane controverso, poiché se vi è da una parte una forte relazione tra BMI e disabilità, dall'altra vi è la paura, che la perdita di massa magra associata al calo ponderale, possa accelerare l'abituale perdita di muscolo e precipitare una situazione di obesità sarcopenica. (13). In uno studio, che valutava gli effetti della sola dieta e della dieta più esercizio fisico, rispetto a un gruppo di controllo di 107 adulti con età maggiore di 65 anni e BMI maggiore di 30 kg/m<sup>2</sup>, è stato dimostrato come nel gruppo trattato con la dieta più esercizio fisico vi era un importante miglioramento della performance muscolare con una riduzione della sarcopenia relativa, ovvero del rapporto tra la massa muscolare e il peso corporeo. Quindi nel trattare il paziente anziano, bisognerebbe cercare di minimizzare la perdita di massa muscolare modificando lo stile di vita e riducendo l'introito calorico di 500 massimo 750 Kcal/die. Diete con riduzioni caloriche maggiori dovrebbero essere evitate (28). Per quanto riguarda la terapia farmacologica, un trial randomizzato e controllato è stato dimostrato come la terapia con Orlistat si efficace anche nella popolazione anziana (52).

## **2 SCOPO DELLA TESI**

Come ampiamente descritto nei paragrafi precedenti l'eccesso di peso nella popolazione anziana, è legato sia ad un incremento delle complicazioni mediche, che ad un peggioramento della qualità della vita, con un rischio maggiore di sviluppare negli anni disabilità con una necessità assistenziale maggiore. Inoltre l'obesità nella popolazione geriatrica si associa probabilmente anche ad un maggior rischio di mortalità. Purtroppo, come ampiamente descritto, nei paesi occidentali e anche in Italia la prevalenza di obesità, anche per le classi estreme di BMI, sta aumentando. Nell'anziano, inoltre l'obesità può specificamente accelerare il declino, età-dipendente, delle funzioni fisiche, con il rischio nel corso degli anni di ritrovarci con una popolazione di grandi anziani fragili. Comunque, come già spiegato nei capitoli precedenti, i meccanismi attraverso i quali l'eccesso ponderale riduca la performance fisica dei nostri soggetti è stato solo parzialmente spiegato, quindi lo scopo dello studio è valutare l'eventuale associazione tra i livelli di BMI, la forza muscolare e la performance fisica, in una popolazione di italiani anziani arruolati nel Progetto Veneto Anziani.

In un sottogruppo di pazienti, selezionati in maniera random abbiamo inoltre voluto valutare la relazione tra il grado di infiltrazione del muscolo scheletrico para vertebrale, misurata mediante una risonanza magnetica (MRI) e la performance fisica.

### **3 MATERIALI E METODI:**

#### ***3,1 Studio Prova, (Progetto Veneto Anziani). Studio di Popolazione***

Il *Progetto Veneto Anziani (Prova)* è uno studio osservazionale, che coinvolge una popolazione di soggetti italiani con età superiore ai 65 anni. La popolazione dello studio vive in due città dell'nordest italiano Camposampiero e Rovigo. Lo studio include 3099 soggetti di razza caucasica selezionati in maniera random tra il 1995-1997, il reclutamento si è avvenuto in maniera randomizzata e stratificata. (53) I soggetti sono stati selezionati presso le unità di valutazione geriatrica degli ospedali di Rovigo e Camposampiero. Lo studio è stato finanziato dalla cassa di risparmio di Padova e Rovigo, con il patrocinio della regione Veneto. Lo studio è stato disegnato per ottenere informazioni cliniche su malattie croniche e per valutare il loro impatto sulla performance fisica e sulla disabilità. Tutti i partecipanti dello studio venivano valutati da medici e infermieri professionisti. Lo studio si divideva in due fasi una trasversale e una longitudinale. Al basale in tutti i soggetti si valutava: il livello di scolarità, la situazione socio economica, dipendenza dal fumo di sigaretta, il livello di attività fisica, la presenza di malattie croniche venivano valutate dai medici durante la visita è caratterizzate come certa, possibile o assente presenza di malattia. Durante la visita venivano inoltre registrate le misure antropometriche, la forza muscolare e la performance fisica. (Vedi in seguito). In 65 soggetti dove non si avevano dati circa il BMI e lo status di disabilità alla valutazione basale, sono stati esclusi dal seguente studio. Il campione finale in esame era composto da 1,188 uomini e 1.723 donne. Nella fase longitudinale al termine del follow-up di  $4,4 \pm 1,1$  anni, veniva ripetuto il protocollo sopra descritto. Il follow-up è stato calcolato

mediante il tempo intercorso tra le due visite o dalla visita al decesso della persona. Per i pazienti deceduti veniva recuperata la causa della morte.

### ***3.2 Misura della performance fisica***

La performance fisica è stata valutata utilizzando la short physical performance battery (SPPB), che è uno test standardizzato per la valutazione della performance degli arti inferiori nei soggetti anziani (54). Comprendono una valutazione dell'equilibrio, della velocità del cammino e della abilità di alzarsi dalla sedia (55). Il test dell'equilibrio consiste nel mantenere per 10 secondi la postura in tre differenti posizioni progressivamente più difficili: a piedi appaiati, in semi-tandem (un piede avanti all'altro) ed in tandem (la punta di un piede tocca il tallone dell'altro) Il punteggio varia da un minimo di 0 a un massimo di 4. Nel test dell'abilità di alzarsi dalla sedia, si valuta la coordinazione e la forza del soggetto. Per l'esecuzione di tale test si chiede al soggetto di alzarsi 5 volte consecutivamente, a braccia conserte, si assegna il punteggio di 0 ai soggetti che non completavano il test. Il tempo impiegato dai partecipanti era diviso in quartili dando un punteggio da 1 a 4, i partecipanti che ricadevano nel quartile dei più veloci ottenevano un punteggio di 4. Nel test della velocità del cammino si richiedeva ai soggetti di camminare due volte un tragitto di 4 metri in linea retta, e veniva registrato il tempo migliore impiegato dal soggetto. Tale test prevede un punteggio da 0 a 4. Le tre misurazioni vengono infine sommate creando un punteggio totale, che varia da un minimo di 0 a un massimo di 12 .

### **3.3 Misure antropometriche,**

Il peso era misurato usando una bilancia calibrata a 0.1 kg. L'altezza era misurata in cm utilizzando una stadiometro Il BMI è stato calcolato come peso espresso in Kg diviso l'altezza espressa in metri al quadrato. La popolazione dello studio era divisa in 6 classi di BMI: (1)

- 1) sottopeso con BMI inferiore di 18.5 kg/m<sup>2</sup>,
- 2) normopeso con BMI da 18.5 a 24.9 kg/m<sup>2</sup>,
- 3) sovrappeso con BMI da 25.0 a 29.9 kg/m<sup>2</sup>,
- 4) obesità di I livello da 30.0 a 34.9 kg/m<sup>2</sup>,
- 5) obesità di II livello con BMI da 35.0 a 39.9 kg/m<sup>2</sup>,
- 6) obesità severa con BMI maggiore o uguale a 40.0 kg/m<sup>2</sup>

### **3.4 Misurazione della forza muscolare.**

Veniva valutata la massima forza espresso mediante la contrazione volontaria isovolumetrica (contro resistenza fissa) dei quadricipiti. La misura era presa mediante l'utilizzo di un dinamometro manuale (BK-7454, Fred Sammons, Inc.). Il test veniva ripetuto due volte e il miglior risultato ottenuto dalla gamba dominante veniva utilizzato per la analisi statistica. La forza muscolare veniva quindi misurata come Kilogrammi (kg) (56).

### ***3.5 Misura della composizione muscolare.***

Come già precedentemente spiegato in un gruppo di soggetti selezionati in maniera random (348 soggetti) è stata eseguita a livello addominale una risonanza magnetica per lo studio della massa grassa e la sua infiltrazione muscolare. Veniva quindi eseguita una singola slice di MRI a livello di L3-L4. Un solo ed esperto lettore analizzava le immagini mediante un software di imaging di pubblico dominio (ImageJ 1.45, Research Services Branch, National Institutes of Mental Health, Bethesda, Maryland). Quindi le differenti strutture anatomiche a livello addominale erano selezionate manualmente e le aree di tali strutture venivano misurate: in particolare sono state valutate l'area adiposa totale (TFA), viscerale (VFA), sottocutanea (SFA), a sinistra si valutava l'area totale del muscolo erettore spinoso (TMA), la infiltrazione adiposa del muscolo (IMFA), e l'area libera da adiposo (FFMA). In studi precedenti si è evidenziata una buona correlazione tra l'infiltrazione muscolare valutata mediante MRI e la sua valutazione mediante istologia (57).

### ***3.6 Stile di vita e caratteristiche cliniche***

il livello di scolarità, quantificata mediante il numero di anni scolastici minori o uguali a 5 o superiori, la situazione socio economica, categorizzata mediante un reddito inferiore a 500 euro o superiore, dipendenza dal fumo di sigaretta, valutato come presenza attuale di dipendenza al fumo di sigaretta, dipendenza in passato, nessuna esposizione al fumo di sigaretta, Presenza di malattie croniche, valutate dai medici durante la visita è caratterizzate come certa, possibile o assente presenza di

malattia, il livello di attività fisica valutato come ore di attività alla settimana e dicomizzate in <4 o superiore.

La presenza di malattie croniche al basale era determinata da medici certificati che esaminavano, le informazioni cliniche dei partecipanti allo studio, inclusa la raccolta anamnestica, sintomi riportati dai malati e tramite l'utilizzo di questionari standardizzati quali Mini-Mental Examination score (MMSE), Vanivano inoltre eseguiti esami del sangue, un esame obiettivo, veniva registrato l'uso di farmaci, presenza o assenza di dolore, ECG, x-rey, una densitometria ossea. Inoltre la presenza di malattie croniche erano definite se presenti almeno una delle seguenti condizioni:

Angina, Infarto del miocardio, scompenso cardiaco, arteriosclerosi periferica, stroke, ipertensione arteriosa, malattie renali croniche, diabete mellito, decadimento cognitive, bronchite croniche ostruttiva, malattie neoplastiche, osteoporosi, malattie osteoarticolari (incluse osteoartrosi delle anche, mani o ginocchia) e fratture di femore.

### **3.7 Analisi statistica**

- Per generalizzare la popolazione dello studio ProVa con la popolazione generale un set di pesi, definiti in accordo con la distribuzione della popolazione (età e sesso) di riferimento (Italia, Census 1991) è stato applicato all'analisi. I dati sono espressi, per le misure quantitative come media  $\pm$  la deviazione standard, e per le variabili categoriche come frequenze percentuali. Le differenze tra le medie sono state analizzate usando il test della t di Student per dati indipendenti, o mediante l'analisi della varianza (ANOVA), quando appropriata. Mentre le variabili categoriche sono

state analizzate usando il Chi-quadro. Aggiustamenti per età e sesso sono stati eseguiti mediante modelli lineari generalizzati, invece per analizzare l'associazione tra i livelli di BMI e la performance fisica è stato costruita una regressione logistica multivariata. Il punteggio ottenuto nella SPPB è stato categorizzato secondo il valore mediano ( $< 8$  vs  $\geq 8$ ) e considerato nel nostro modello come variabile dipendente, mentre le classi di BMI, sesso, età, stato socio economico, fumo, livelli di attività fisica, comorbilità e forza muscolari come variabili indipendenti. Infine è stato costruito un modello di regressione lineare per valutare l'associazione tra i risultati ottenuti nello SPPB considerate come variabile dipendente e i singoli valori ottenuti dalla RMN addominale. Al termine del follow-up è stato costruito un modello di regressione logistica multipla, utilizzando la variazione di SPPB (0 = SPPB stabile/migliorata; 1 = SPPB peggiorata) come variabile dipendente. Sesso, fumo reddito, studio, livelli di attività fisica e malattie croniche come variabili indipendenti. Sono stati esclusi i soggetti con valore di SPPB $<3$  al basale.

Tutte le analisi statistiche sono state eseguite usando il software IBM SPSS Statistics 19.0.

### **3 RISULTATI:**

Le caratteristiche basali del nostro campione (età sesso, scolarità, status economico, fumo, livelli di attività fisica, malattie croniche) sono mostrate per classi di BMI nella **Tabella 1**. La nostra popolazione ha un'età media di  $73.8 \pm 6.8$  anni, e si caratterizza per una alta prevalenza del sesso femminile, un basso grado di scolarità, un basso livello economico e una bassa prevalenza di fumatori con bassi livelli di attività fisica. Inoltre solo una piccola percentuale della popolazione in esame era libera da malattie croniche.

Abbiamo quindi costruito un modello lineare aggiustato per età e sesso (**Tabella 2**), e analizzato le differenze nella performance fisica, analizzata mediante i risultati ottenuti nella SPPB, tra le varie classi di BMI. In tale modello si evidenziava un declino nella performance fisica, rispetto ai soggetti normopeso per tutte le classi di BMI (sottopeso, sovrappeso e obesità di I, II, III livello), tale declino è più accentuato nelle classi di BMI più elevate.

Successivamente sono state analizzate, in un modello lineare generalizzato (**Tabella 3, figura 1**) aggiustato per età e sesso, le differenze tra la forza muscolare dei quadricipiti tra le varie classi di BMI. In tale modello abbiamo osservato, rispetto ai normopeso, un incremento della forza muscolare per i soggetti sovrappeso e obesi di primo livello, mentre si è osservato un declino significativo della forza muscolare dei quadricipiti per gli alti livelli di BMI.

Quindi, in un modello di regressione logistica multipla (**tabella 4**), costruito usando come variabile dipendente i risultati ottenuti nel SPPB test, categorizzati in accordo al valore mediano ( 0 se  $SPPB > 8$ , 1 se  $SPPB < 8$  e come variabili indipendenti sesso,

età, scolarità (0 se <5 anni e 1 se ≥5 anni.), reddito (0 se <500EU e 1 se ≥500EU); fumo (0 se non fumatori, 1 se ex fumatori e 2 se fumatori attuali); livelli di attività fisica (0 se <4 h/settimana; 1 e se ≥4 h/settimana); malattie croniche (0 se nessuna; 1 se almeno una malattia tra le seguenti: diabete, scompenso cardiaco, infarto del miocardio, angina, malattie vascolari periferiche, stroke, ipertensione arteriosa, bronchite cronica ostruttiva, cancro, declino cognitivo, osteoporosi, artriti, fratture di femore insufficienza renale cronica); classi di BMI (0 se BMI 18.5-24.5; 1 se BMI <18.5 ; 2 se BMI 25-29.9; 3 se BMI 30-34.9, 4 se BMI 35-39.9; 5 se BMI >40). In questo modello abbiamo osservato un significativo declino nelle performance fisica per tutte le classi di obesità e nei soggetti sottopeso. Successivamente, a tale modello aggiungendo come variabile indipendente i risultati della forza muscolare (**tabella 4**), si osservava un rafforzarsi dell'associazione tra declino della performance fisica e livelli di BMI. Questa associazione non cambia dopo aggiustamento per i livelli di vitamina D (**tabella 5**)

Successivamente in 348 soggetti, abbiamo determinato mediante una RMN addominale, l'area di tessuto adiposo totale (Total Fat Area, TFA), l'area di tessuto adipose viscerale (Visceral Fat Area, VFA), sottocutaneo (Subcutaneous Fat Area SFA), l'area del muscolo erettore spinoso (Total Muscular Area, TMA), l'area muscolare libera da grassi (Fat-Free Muscular Area FFMA) e l'infiltrazione adiposa di grassi (Intra-Muscular Fat Area IMFA). La **tabella 6** mostra le caratteristiche basali (sesso, età, scolarità, livelli di attività fisica malattie croniche, fumo e livelli di BMI) dei soggetti con e senza risonanza. I soggetti con RMN risultavano essere più giovani, in percentuale maggiore maschi, più magri, con livelli di scolarità inferiore più poveri, con percentuale maggiore di fumatori o ex fumatori, ma con meno

malattie croniche rispetto ai soggetti senza RMN. Inoltre nel gruppo dei pazienti con RMN risultavano esserci pochi soggetti con obesità di II livello (BMI 35.0- 39.9 kg/m<sup>2</sup>) e nessun soggetto con obesità di III livello (BMI maggiore o uguale a 40.0 kg/m<sup>2</sup>). Probabilmente tali differenze sono il risultato di difficoltà e limitazioni della strumentazione nel poter eseguire la RMN in tali classi di popolazione.

La **Tabella 7** mostra i parametri ottenuti dalla RMN addominale divisi per sesso e classi di BMI. In questa tabella si osserva un aumento del tessuto adiposo viscerale e sottocutaneo all'aumentare del BMI in entrambi i sessi, mentre solo nei soggetti maschi si osserva un aumento dell'area muscolare libera di tessuto adiposo (FFMA) all'aumentare dei valori di BMI .

L'associazione tra la performance fisica, valutata mediante i risultati ottenuti nello SPPB, e i singoli parametri ottenuti dalla RMN addominale è stata analizzata in un modello di regressione lineare multivariata (**Tabella 8**). Dopo aggiustamento per sesso, età e BMI, si è osservata un'associazione inversa tra il punteggio ottenuto nella SPPB test e l'area di tessuto adiposo totale, viscerale e il grado di infiltrazione adiposa del muscolo erettore spinoso. Invece si è evidenziata un'associazione positiva tra i risultati ottenuti nella SPPB e l'area muscolare totale e libera da infiltrazione adiposa.

Al termine del follow-up 4,4±1,1 anni si evidenziava un elevato livello di mortalità per tutte le classi di BMI (**figura 2**), e nella popolazione ancora in vita ad una riduzione statisticamente significativa dei risultati ottenuti nel SPPB e della forza muscolare (**figura 3**), la riduzione dei risultati della performance fisica era vera per

tutte le classi di BMI, mentre non si registrava una riduzione della forza statisticamente significativa nella classe più estrema di obesità. **(Figura 4).**

Per valutare la variazione nei risultati della performance fisica nelle varie classi di BMI, in un modello di analisi di regressione logistica multipla, **(tabella 9)** costruito considerando la variazione di SPPB (0 = SPPB stabile/migliorata; 1 = SPPB peggiorata) come variabile dipendente e il sesso, fumo reddito, studio, livelli di attività fisica e malattie croniche come variabili indipendenti ed escludendo dall'analisi i soggetti con valore di SPPB<3 al basale. Si è osservato un aumento del rischio di peggiorare nella performance fisica negli anni rispetto ai soggetti normopeso.

#### **4 DISCUSSIONE E CONCLUSIONI**

Come ampiamente discusso nell'introduzione, l'obesità in età geriatrica nei paesi occidentali sta aumentando (2-8-9-10-11-12) e in questa fascia di soggetti si affaccia un nuovo tipo di patologia: l'obesità sarcopenica. Infatti il soggetto anziano ed obeso va incontro ad una perdita di massa magra, nonostante un peso corporeo elevato, peggiorando ulteriormente il suo grado di disabilità. Come già ampiamente spiegato nell'introduzione la riduzione di massa magra potrebbe essere in parte dovuta sia ad una riduzione nell'attività fisica tipica del soggetto anziano con una riduzione degli stimoli trofici a livello muscolare, sia da un ridotto consumo energetico, che favorirebbe da una parte l'accumulo di tessuto adiposo e dall'altra la perdita di tessuto muscolare. (13-49). Quindi poiché come noto l'obesità è correlata ad un aumento di fragilità e disabilità, nel prossimo futuro il fenotipo di

anziano più comune potrebbe essere obeso, sarcopenico fragile e disabile. (13-14).

Questa nuova tipologia di anziano comporta quindi importanti problemi dal punto di vista sanitario, sia per l'incremento dei costi sanitari dovuti ad un incremento di patologie croniche quali: aterosclerotiche e di diabete tipo 2, sia per una difficoltà nel trattamento di tali soggetti vista la mancanza di vere e proprie linee guida per il trattamento degli anziani obesi. Inoltre sono presenti solo pochi studi che suggeriscono un approccio terapeutico in tali soggetti (9) e vi sono ancora meno studi che valutano il cambiamento della composizione corporea e l'infiltrazione adiposa del muscolo dopo calo ponderale volontario nella popolazione anziana. (58)

Quindi in questo studio abbiamo voluto valutare l'associazione tra la performance fisica, i valori di BMI, la forza muscolare e la composizione del muscolo scheletrico in una popolazione anziana arruolata nello studio ProVa, e valutare come si modificava la performance fisica e la forza muscolare al termine di un follow-up di 4.4 anni in relazione ai valori di BMI dei soggetti. Al basale paragonando i soggetti normopeso si osservava una riduzione dei livelli di performance fisica nei soggetti anziani sovrappeso e obesi, mentre si assisteva ad una riduzione della forza muscolare a livello dei quadricipiti soltanto nei soggetti anziani affetti da obesità severa (**figura 1**). Inoltre si osservava come l'associazione negativa tra i valori di BMI e i risultati ottenuti nella SPPB test non veniva modificata in modo significativo dalla forza muscolare degli arti inferiori (**Tabella 4**) o dai valori di vitamina d (**Tabella 5**).

Tale dato suggerisce come l'obesità per sé possa essere un predittore indipendente di scarsa performance fisica. Successivamente in un 10% circa dei soggetti, della popolazione appartenente allo studio ProVa, selezionati in maniera random è stata eseguita una RMN per la valutazione della composizione corporea a livello

addominale, in particolare per valutare la distribuzione adiposa e la composizione muscolare (**Tabella 6 e Tabella 7**). In questo piccolo sottogruppo si osservava una associazione inversa tra il grado di infiltrazione del muscolo erettore spinoso e i risultati ottenuti nei test di performance fisica. (**Tabella 8**).

Come più volte accennato in letteratura alcuni studi precedenti al nostro hanno riportato un'associazione tra obesità e grado di disabilità nelle popolazioni anziana. (59,60,61-62). Precedentemente a tale lavoro nella stessa popolazione geriatrica in esame è stato dimostrato un'associazione tra obesità e disabilità, e stato inoltre dimostrato che un aumento di peso dopo i 50 anni si associava ad un aumentato rischio di sviluppare disabilità in età anziana nella popolazione in esame (29). Tale associazione, tra i valori elevati di BMI e disabilità, è stata dimostrata essere indipendente dalle comorbilità associate alla obesità (29,59,63,64). Studi sulla composizione corporea evidenziano inoltre una associazione tra la percentuale di grasso corporeo e la disabilità fisica. (61,65). D'altronde pochissimi studi hanno investigato specificatamente l'eventuale associazione tra i livelli di BMI, la percentuale di grasso corporeo e la scarsa performance come determinanti di disabilità nella popolazione anziana. (22, 61,66). In uno studio italiano, InChianti, è stato dimostrato un declino della performance fisica, valutata mediante il test del cammino, nei soggetti obesi con bassa forza muscolare (22). Un altro studio finlandese conferma che un eccesso in massa grassa potrebbe causare un peggioramento nel test del cammino nei soggetti anziani (25). In questo studio è stata valutata la performance fisica mediante una metodologia ben standardizzata, utilizzando la SPPB test, che sono test mirati alla valutazione della performance fisica degli arti inferiori, ed è stata confermata il declino della performance fisica in

accordo con l'aumentare dei valori di BMI. E' stato inoltre evidenziato come questo declino persiste dopo aggiustamento per molteplici covariate confondenti quali: forza muscolare, età, sesso, fumo reddito, studio, livelli di attività fisica e malattie croniche, evidenziando come tale associazione fosse particolarmente forte per i livelli più alti di BMI, dove si evidenziavano risultati nei test di performance fisica comparabili o peggiori rispetto ai soggetti sottopeso (anziani cachettici). Poiché la bassa forza muscolare è considerata uno dei maggiori determinanti di scarsa performance fisica negli anziani, potrebbe essere utilizzato come termine alternativo rispetto alla bassa massa muscolare nella definizione di sarcopenia (24).

Pochi e rari studi nella popolazione anziana hanno valutato l'impatto dell'obesità sulla forza muscolare. Come precedentemente citato, è stato dimostrato nello studio InChianti, un effetto combinato dell'obesità e della forza muscolare degli arti inferiori, che agisce negativamente sulla mobilità negli anziani (67). L'associazione tra obesità e risultati scadenti nei test del cammino osservate in uno studio di coorte Finlandese potrebbe essere in parte mediata da una ridotta forza muscolare dovuta anche dalla presenza di un basso grado di infiammazione (68).

Nel presente studio, è stata dimostrata una buona forza muscolare a livello delle gambe in soggetti con obesità sovrappeso e moderata, però è stato anche evidenziato un calo importante nella forza muscolare della gamba nei pazienti anziani appartenenti alle classi di obesità più elevate, ovvero BMI > 35 kg / m<sup>2</sup>. Questo deterioramento della forza muscolare delle gambe, nei pazienti con obesità grave, è stato un risultato imprevisto, poiché in questi soggetti gli arti inferiori dovrebbero essersi adattati nel trasportare cronicamente un peso corporeo maggiore. Però a lungo termine uno stile di vita sedentario, complicato da una

difficoltà nella deambulazione, possono giocare un ruolo importante nel deterioramento della forza muscolare, però altri fattori, quali stato infiammatorio, infiltrazione adiposa muscolare dovrebbero essere sicuramente considerati. Purtroppo, nel nostro studio, nei soggetti con RMN, per le classi di BMI più elevate erano presenti pochissimi soggetti (**Tabella 7**) e nessun caso per le classe di BMI > 40, quindi non è stato possibile analizzare in tali classi il ruolo come la composizione del muscolo scheletrico possa giocare sulla forza e sulla efficienza del muscolo stesso. In ogni caso, l'associazione inversa tra performance fisica e valori di BMI osservata nella nostra popolazione di anziani si manteneva anche dopo aggiustamento per i valori della forza muscolare della gamba. Questi risultati suggeriscono che il peggioramento della performance fisica correlata con i valori di obesità, non può essere interamente spiegata con la riduzione della forza muscolare, almeno nella nostra popolazione presa in esame. Ormai è ampiamente nota la associazione tra BMI e disabilità, ma invece vi sono pochissimi studi che hanno valutato come la variazione nel tempo influisca sulla l'associazione tra BMI, performance fisica, composizione corporea o forza muscolare

Nel nostro studio, al termine del follow-up, si è visto come nei soggetti anziani in sovrappeso e obesi vi sia una riduzione nei risultati di performance fisica e nella forza muscolare, tale riduzione, per quanto concerne la SPPB, risultava statisticamente significativa per tutte le classi di BMI, mentre la riduzione della forza muscolare non risultava statisticamente significativa per valori di BMI > 40 (**figure 3 e 4**). Infine si è evidenziato nella nostra popolazione anziana obesa un rischio maggiore di peggiorare nella performance fisica negli anni rispetto ai soggetti normopeso (**tabella 2**) con un maggiore rischio quindi di sviluppare disabilità e di

perdere la propria indipendenza nel corso degli anni con un incremento dei costi sanitari.

Con i fenomeni dell'invecchiamento sono stati descritti significativi cambiamenti nella composizione del muscolo scheletrico. In particolare l'invecchiamento si associa a una progressiva perdita di massa magra e ad un incremento della percentuale di massa grassa, con una redistribuzione dei depositi di tessuto adiposo; da sottocutaneo a viscerale. La perdita della massa magra coinvolge principalmente il muscolo scheletrico con un significativo cambio nell'istologia muscolare con la perdita di fibre muscolari veloci (69) e con l'incremento dell'infiltrazione adiposa intramuscolare (70). L'accumulo di tessuto adiposo intra-muscolare si associa con la presenza di sindrome metabolica nei soggetti anziani normopeso e in sovrappeso (71), e inoltre produrrebbe alcune citochine pro infiammatorie che potrebbero influire sulla performance del muscolo (72). Inoltre, in alcuni studi l'infiltrazione adiposa si associa in maniera indipendente con una riduzione della performance fisica (73,74).

In questo studio, si è cercato di indagare il possibile ruolo dell'infiltrazione adiposa del muscolo e il calo dei risultati ottenuti nel SPPB test BMI-correlati. È stata quindi analizzata la composizione dei muscoli erettori spinali in un sotto-insieme di soggetti (circa il 10% selezionati in maniera random) dove è stata eseguita una risonanza magnetica addominale, per lo studio della distribuzione del tessuto adiposo. In precedenti studi è stato già evidenziato un buon grado di concordanza tra il tessuto adiposo inter-muscolare valutato con la risonanza magnetica e l'infiltrazione grassa rilevata mediante esame istologico (57).

Nel nostro campione in esame, è stata trovata una chiara associazione sia tra la superficie muscolare totale e sia tra la superficie muscolare libera da infiltrazione adiposa e il punteggio ottenuto nella SPPB test. Al contrario, il grado di infiltrazione adiposa del muscolo erettore spinoso si associa in maniera inversamente proporzionale alla performance fisica. Purtroppo i dati osservati non permettono alcuna conclusione circa la natura di questa associazione inversa.

Infatti nel nostro studio l'infiltrazione adiposa muscolare è stata determinata in un muscolo scheletrico non particolarmente coinvolto nell'esecuzione dei test di performance fisica ed inoltre non possiamo essere certi che il grado di infiltrazione adiposa sia uniforme per tutti i muscoli scheletrici. Inoltre alti livelli di infiltrazione adiposa nel muscolo erettore spinale erano in relazione con alti livelli di accumulo di grasso viscerale, che mostrava anche esso un'associazione inversa con i risultati della performance fisica. Inoltre alti livelli di infiltrazione adiposa muscolare e alti livelli di adiposità viscerale, invece di causare direttamente il declino della performance fisica, potrebbero essere una comune espressione di altri fattori con un impatto diretto sia sulla performance fisica sia sulla composizione corporea; tali fattori potrebbero essere un'infiammazione cronica, (68,72), e / o basso livello di testosterone e/o un basso livello dell'ormone della crescita (75).

Punti di forza del nostro studio sono il disegno dello studio basato su italiani anziani in comunità e il campione di grandi dimensioni, comprendente una proporzione di uomini e donne realmente rappresentativi di una popolazione anziana generale; l'accuratezza della diagnosi clinica delle malattie croniche, e la valutazione nell'analisi di diversi fattori, come il livello di istruzione, condizione socio-economica

e di stile di vita, che hanno permesso di considerare nell'analisi più variabili confondenti. Un ulteriore punto di forza è l'utilizzo di metodologie standardizzate quali la SPPB test per valutare la performance fisica dei soggetti anziani.

La prima importante limitazione metodologica di questo studio è l'uso di una classificazione di BMI basata sui valori di riferimento costruiti per una popolazione adulta e non per una popolazione anziana. Questo potrebbe essere fuorviante a causa dei cambiamenti nella composizione corporea e nella distribuzione del tessuto adiposo che si verificano con l'invecchiamento.

Tuttavia, a tutt'oggi non esiste nessuna classificazione definitiva, proposta dall'WHO per i valori di BMI per una popolazione con fascia di età di 60 anni o più e l'uso di qualsiasi altro valore di cut-off per il BMI non standardizzato potrebbe essere criticato per lo stesso motivo, abbiamo quindi deciso di mantenere la classificazione valida per la popolazione anziana. Inoltre poiché i soggetti in esame sono tutti anziani, quindi tutti soggetti alle stesse modifiche della composizione corporea età dipendete, l'utilizzo di tale classificazione non altera in maniera significativa i risultati osservati.

Un altro limite metodologico importante riguarda la selezione dei pazienti sottoposti a risonanza magnetica addominale.

Nel disegno dello studio ProVa, l'esecuzione di una risonanza magnetica addominale per lo studio della distribuzione del tessuto adiposo è stato originariamente pianificata per selezionare in modo casuale un sottoinsieme (il 10% circa) della popolazione.

Tuttavia, il peso e le dimensioni di alcuni soggetti, i limiti dello strumento utilizzato per l'esecuzione della RMN e il desiderio inconscio di evitare tale esame in soggetti

affetti da più problemi di salute o di mobilità, hanno probabilmente indotto un importante bias di selezione.

Come conseguenza, di questo la popolazione sottoposta allo studio della composizione corporea addominale valutata mediante RMN risultava essere più giovane, meno istruita, meno abbiente, più attiva fisicamente e con meno malattie al resto della popolazione. Come conseguenza di ciò, sono state eseguite RMN addominali in pochissimi pazienti con grave obesità e nessuno con un BMI > 40. La presenza di questo bias di selezione limita la capacità di studiare le relazioni tra la forza muscolare, performance fisica e la composizione muscolare nell'obesità grave e potrebbe influenzare la generalizzabilità dei nostri risultati. Infine il disegno trasversale del nostro studio non ci ha permesso di ipotizzare la causalità tra obesità e ridotta performance fisica.

In conclusione, il nostro studio ha fortemente dimostrato che l'obesità si associa significativamente ad una ridotta performance fisica nella popolazione anziana italiana. La scarsa performance fisica in questi soggetti non è del tutto spiegata dalla presenza di comorbidità o dalla riduzione della forza muscolare, osservata solo nella popolazione affetta da obesità grave, e potrebbe essere correlata con una distribuzione del tessuto adiposo viscerale e con l'infiltrazione adiposa del muscolo scheletrico.

Inoltre, al termine del follow-up nei soggetti anziani in sovrappeso e obesi si è osservato un rischio maggiore di peggiorare nella performance fisica negli anni rispetto ai soggetti normopeso.

Possiamo quindi concludere che l'obesità, nella popolazione anziana, è un predittore indipendente di scarsa performance fisica ed espone i soggetti ad un rischio maggiore di declino nei test di performance fisica esponendo i nostri anziani ad un rischio di sviluppare disabilità.

## TABELLE

**Tabella 1.** Caratteristiche basali della popolazione del Progetto Veneto Anziani stratificate per classi di BMI.

	TOTAL	BMI classes (kg/m <sup>2</sup> )						p-value
		<18.0	18.0-24.9	25.0-29.9	30.0-34.9	35.0-39.9	>40.0	
<b>n</b>	2911	43	813	1303	575	135	42	---
<b>Età anni</b>	73.8±6.8	79.5±8.0	75.0±7.5	73.6±6.6	73.0±6.2	72.8±5.9	71.9±6.4	<.001
<b>Sesso maschile (%)</b>	39.6	32.7	43.9	43.6	33.9	17.8	7.5	<.001
<b>Scolarità &lt; 5 anni</b>	83.4	92.1	79.3	84.1	84.7	89.0	90.1	<.001
<b>Reddito &lt; 500 €</b>	59.0	61.0	59.5	58.3	58.7	64.8	55.5	<.001
<b>Fumo:</b>								
<b>never</b>	60.2	57.7	56.6	57.8	65.8	77.9	62.8	<.001
<b>former</b>	29.6	23.3	30.3	32.7	25.7	15.7	34.1	
<b>current</b>	10.1	19.0	13.1	9.6	8.5	6.4	3.1	
<b>Attività fisica &lt; 4 h/settimana</b>	74.9	88.9	74.4	72.3	77.6	81.4	87.7	<.001
<b>No malattie croniche</b>	7.8	0.8	9.7	8.1	5.6	6.1	5.6	<.001

\*Malattie croniche: angina, infarto, scompenso cardiaco, arteriosclerosi, ictus, ipertensione, insufficienza renale cronica, diabete, decline cognitivo, bronchite cronica ostruttiva, cancro, osteoporosi, malattie osteoarticolari, fratture di femore.

**Tabella 2.** Performance fisica misurata con Short Physical Performance Battery, nelle diverse classi di BMI (kg/m<sup>2</sup> (dati pesati).

<b>BMI</b>	<b>Media* ± SD</b>	<b>Differenza rispetto ai normopeso</b>
<b>&lt; 18.5</b>	7.50±0.15	- 0.786±0.157 **
<b>18.5 - 24.9</b>	8.29±0.03	---
<b>25.0 - 29.9</b>	8.12±0.02	- 0.169±0.039 **
<b>30.0 - 34.9</b>	7.72±0.04	- 0.568±0.048 **
<b>35.0 - 39.9</b>	6.67±0.09	- 1.617±0.098 **
<b>&gt;40.0</b>	5.88±0.24	- 2.411±0.240 **

\*Dati aggiustati per sesso ed età. \*\* p<0.001 vs la classe dei normopeso.

**Tabella 3.** Forza muscolare dei quadricipiti(kg) nelle differenti classi di BMI dati pesati).

<b>BMI</b>	<b>Mean* ± SD</b>	<b>Differenza rispetto ai normopeso</b>
<b>&lt; 18.5</b>	21.55±0.55	- 1.342±0.558
<b>18.5 – 24.9</b>	22.90±0.11	---
<b>25.0 - 29.9</b>	23.79±0.08	+ 0.895±0.139 ***
<b>30.0 - 34.9</b>	24.51±0.13	+ 1.611±0.169 ***
<b>35.0 - 39.9</b>	21.37±0.33	- 1.526±0.353 ***
<b>&gt;40.0</b>	19.82±0.89	- 3.078±0.895 **

\*Dati aggiustati per sesso ed età. \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001 vs la classe dei normopeso

**Tabella 4.** Regressione logistica multivariate per valutare la associazione tra bassa performance fisica e le classi di BMI.

BMI	Odds Ratio (95% Intervallo di confidenza) <i>p-value</i>	
	Modello 1*	Modello 2**
< 18.5	1.859 (1.402-2.465) <0.001	1.729 (1.263-2.369) 0.001
18.5 – 24.9	1.000	1.000
25.0 - 29.9	1.051 (0.980-1.128) 0.165	1.152 (1.065-1.246) <0.001
30.0 - 34.9	1.442 (1.328-1.566) <0.001	1.620 (1.478-1.776) <0.001
35.0 - 39.9	3.084 (2.703-3.520) <0.001	3.329 (2.874-3.857) <0.001
>40.0	4.091 (3.302-5.070) <0.001	3.997 (3.165-5.048) 0.001

\* aggiustato per sesso,età,livelli educazionali, istruzione, fumo, attività fisica, e comorbilità (angina, infarto, scompenso cardiaco, arteriosclerosi, ictus, ipertensione, insufficienza renale cronica, diabete, declino cognitivo, bronchite cronica ostruttiva , cancro, osteoporosi, malattie osteoarticolari, fratture di femore.).

\*\* aggiustato per tutte le variabili del Modello 1 più la forza muscolare dei quadricepiti.

**Tabella 5** Regressione logistica multivariate per valutare la associazione tra bassa performance fisica e le classi di BMI e i livelli di vitamina D.

BMI	OR	95% CI	P
< 18,5	1.347	0.966 – 1.877	0.070
18,5-24,5	1.000		
25-29,9	1.263	1.162 – 1.372	0.000
30-34,9	1.764	1.598 – 1.946	0.000
35-39,9	3.640	3.117 – 4.250	0.000
>40	4.726	3.667 –6.091	0.000

\*aggiustato per sesso, età, livelli educazionali, istruzione, fumo, attività fisica, e comorbilità (angina, infarto, scompenso cardiaco, arteriosclerosi, ictus, ipertensione, insufficienza renale cronica, diabete, declino cognitivo, bronchite cronica ostruttiva , cancro, osteoporosi, malattie osteoarticolari, fratture di femore, forza muscolare dei quadricipiti, Valori di Vit D.

**Tabella 6.** Caratteristiche basali dei soggetti con e senza risonanza magnetica addominale

	<b>With MRI</b>	<b>Without MRI</b>	<b>p-value</b>
<b>n</b>	348	2750	---
<b>Età</b>	72.0±5.5	74.6±7.4	<0.001
<b>Sesso maschile (%)</b>	41.5	38.5	<0.001
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26.9±3.7	27.9±4.7	<0.001
<b>Scolarità &lt; 5 anni (%)</b>	90.9	82.6	<0.001
<b>Reddito &lt; 500 €</b>	69.9	57.4	<0.001
<b>Fumo status, mai</b>	56.5	61.7	<0.001
<b>ex</b>	32.4	28.7	
<b>attuali</b>	11.1	9.6	
<b>Attività fisica &lt; 4 h/sett.</b>	69.1	76.9	<0.001
<b>Assenza di malattie croniche</b>	11.1	7.1	<0.001

\*Malattie croniche: angina, infarto, scompenso cardiaco, arteriosclerosi, ictus, ipertensione, insufficienza renale cronica, diabete, decline cognitivo, bronchite cronica ostruttiva, cancro, osteoporosi, malattie osteoarticolari, fratture di femore.

**Tabella 7.** Parametri della RMN per sesso e classi di BMI

Sesso	TOTAL	BMI classi (kg/m <sup>2</sup> )				p-value
		18.5-24.9	25.0-29.9	30.0-34.9	35.0-39.9	
<b>Maschi</b>						
n	138	45	72	19	2	
TFA	360.5±92.3	289.6±69.1	365.5±66.7	461.4±72.1	587.4±59.7	<0.001
VFA	201.4±56.8	183.1±53.7	198.7±48.1	237.5±67.1	301.2±23.5	<0.001
SFA	159.1±56.4	106.5±34.4	166.8±38.6	223.9±42.5	286.2±36.2	<0.001
TMA	31.4±7.9	28.7±7.4	32.1±8.0	33.7±7.0	36.7±7.5	<0.001
FFMA	20.3±7.3	17.0±7.2	21.1±6.2	23.4±8.2	23.3±8.9	<0.001
IMFA	11.1±5.8	11.7±5.7	10.9±6.0	10.2±5.4	13.3±1.4	0.006
<b>Femmine</b>						
N	210	65	103	38	4	
TFA	357.3±87.0	285.0±64.0	366.7±58.8	465.8±62.2	373.5±13.7	<0.001
VFA	162.0±54.1	134.2±39.7	161.5±46.8	208.0±59.5	184.6±71.3	<0.001
SFA	196.0±61.4	150.8±52.6	204.4±49.1	257.6±43.6	187.6±64.4	<0.001
TMA	30.4±8.2	30.0±8.9	30.6±8.3	30.5±6.1	32.6±8.4	0.173
FFMA	18.6±7.4	17.7±7.1	18.8±7.9	20.0±6.1	15.6±5.2	<0.001
IMFA	11.8±6.0	12.3±6.6	11.7±5.9	10.5±4.9	17.0±5.3	<0.001

TFA: Area adiposa totale; VFA: Area adipose viscerale; SFA: Area adipose sottocutanea; TMA: Area muscolare totale; FFMA: Area muscolare libera dai grassi; IMFA: Area adipose intramuscolare.

**Tabella 8.** Regressione lineare multivariate per valutare la associazione tra la performance fisica (SPPB score) e i parametri della risonanza MRI (dati pesati).

	<b>Standardized Beta-Coefficient*</b>	<b>95% Confidence Interval</b>	<b>p-value</b>
<b>TFA</b>	-0.114	-0.004 / -0.002	<0.001
<b>VFA</b>	-0.144	-0.008 / -0.005	<0.001
<b>SFA</b>	0.041	0.000 / 0.003	0.067
<b>TMA</b>	0.031	0.000 / 0.019	0.044
<b>FFMA</b>	0.094	0.021 / 0.041	<0.001
<b>IMFA</b>	-0.071	-0.042 / -0.017	<0.001

TFA: Area adiposa totale; VFA: Area adipose viscerale; SFA: Area adipose sottocutanea; TMA: Area muscolare totale; FFMA: Area muscolare libera dai grassi; IMFA: Area adipose intramuscolare.

\*Modello aggiustato per età. Sesso e BMI come variabile continua.

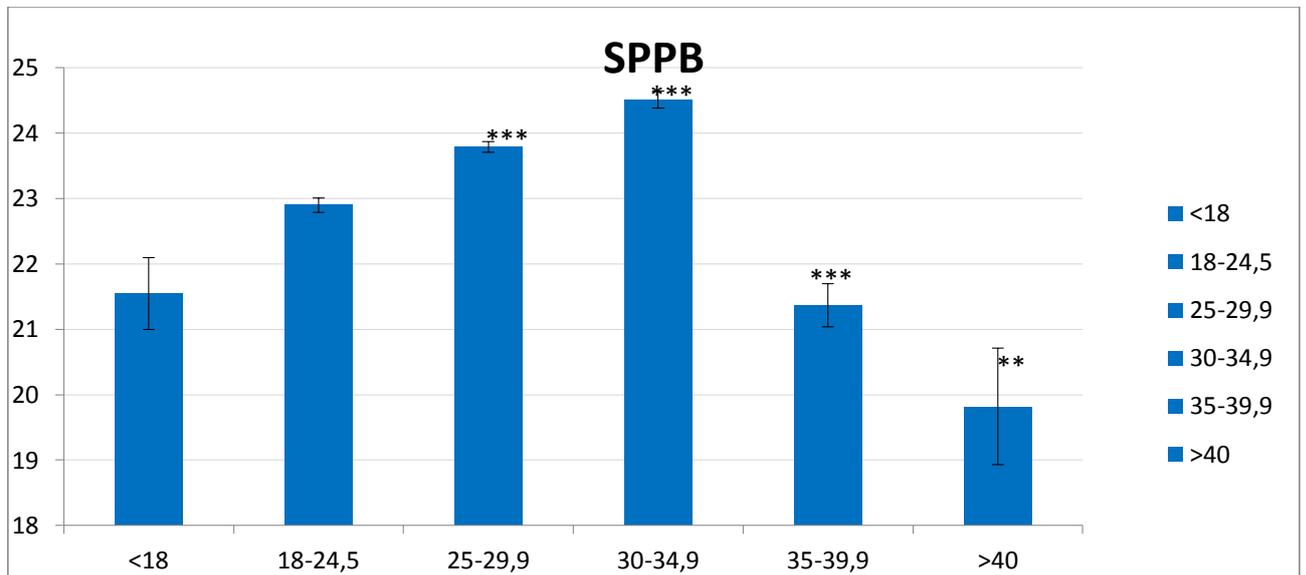
**tabella 9** Analisi di regressione logistica multipla, costruito considerando la variazione di SPPB (0 = SPPB stabile/migliorata; 1 = SPPB peggiorata) come variabile dipendente e il sesso, fumo reddito, studio, livelli di attività fisica e malattie croniche come variabili indipendenti ed escudendo dall'analisi i soggetti i con valore di SPPB<3 al basale.

<b>BMI</b>	<b>OR</b>	<b>95%CL</b>	<b>P</b>
<18,5	0.530	0.382-0.736	.000
<b>18,5-24,9</b>	1.000		
<b>25-29,9</b>	1.230	1.144-1.322	.000
<b>30-34,9</b>	1.272	1.167-1,385	.000
<b>35-39,9</b>	1.617	1.397-1.872	.000
>40	1.816	1.452-2.272	.000

\*I soggetti normopeso sono usati come classe di riferimento

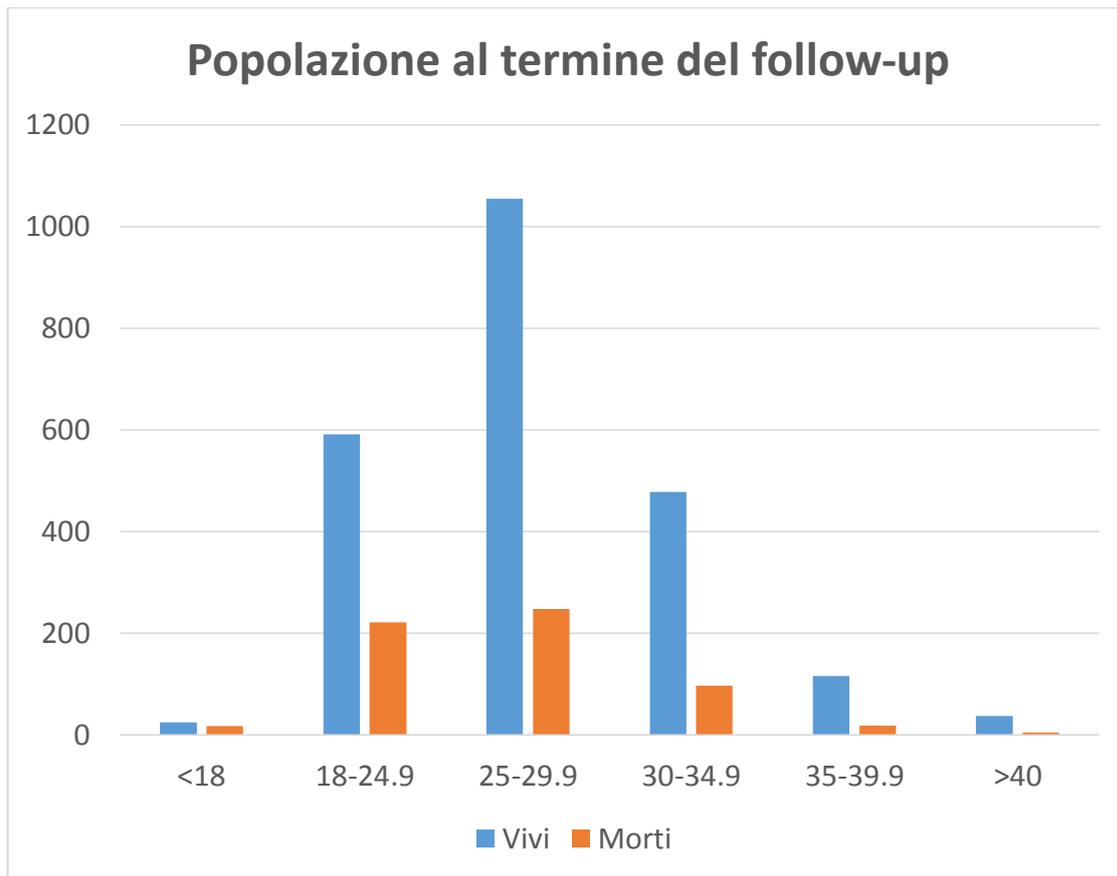
FIGURE

Figura 1

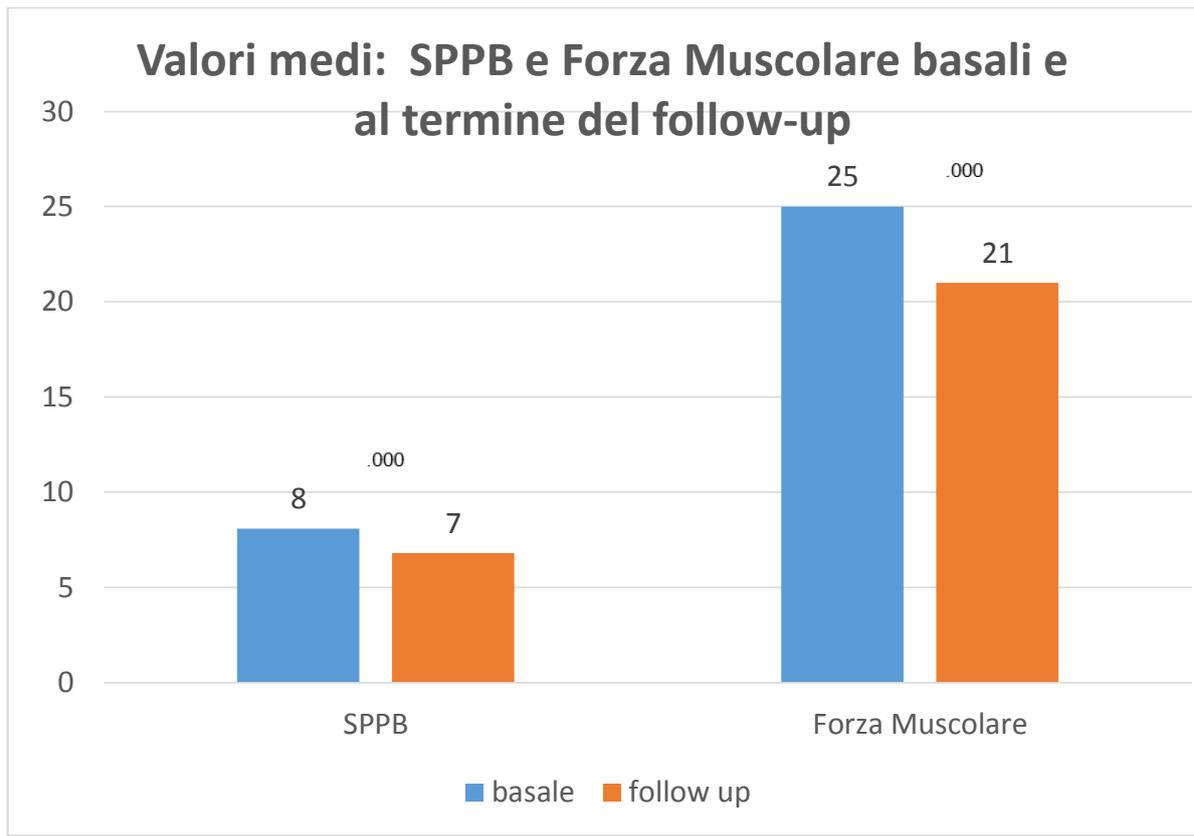


Medie aggiustate per sesso ed età \*\* =  $p < 0.01$ ; \*\*\* =  $p < 0.001$  vs normopeso

**Figura 2**

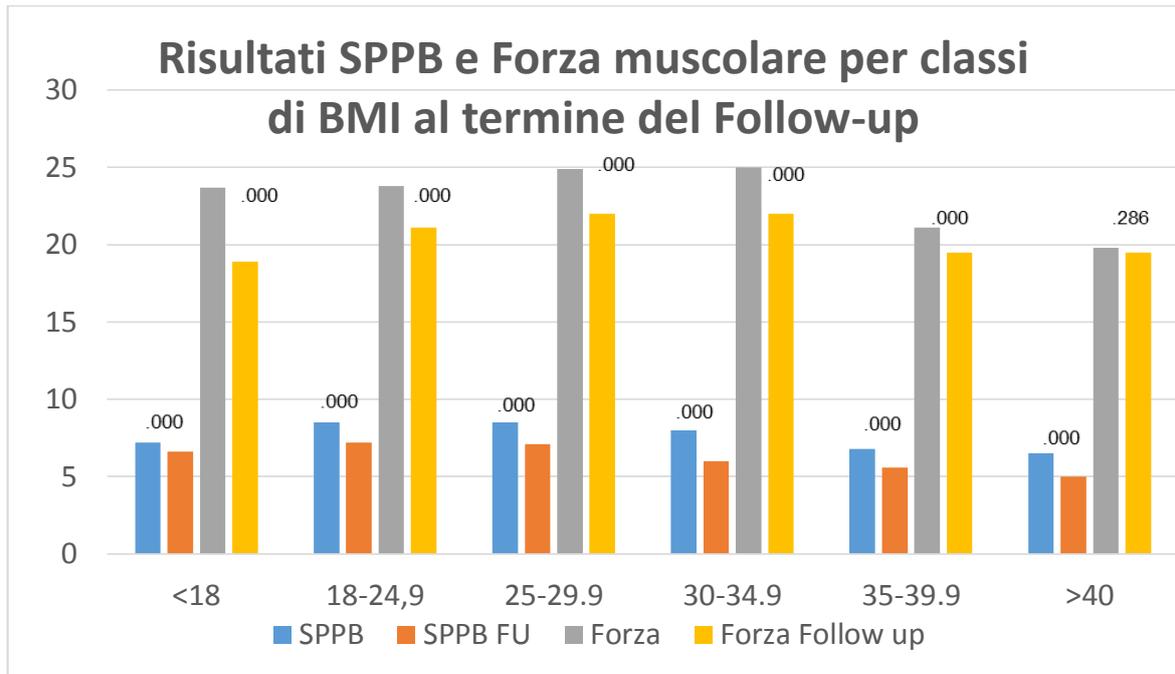


**Figura 3**



Confronto medie SPPB e Forza Muscolare al termine del follow-up con Test di Student per dati appaiati (solo VIVI)

figura 4



E' stato considerato il valore di forza dell'arto migliore. Test diella t di Student per dati appaiati per 6 classi BM

## BIBLIOGRAFIA

- 1) World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Geneva: World Health Organization, 1998
- 2) Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL. Increasing prevalence of overweight among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys 1960 to 1991 *JAMA* 1994;272:205-11.
- 3) Andres R, Elahi D, Tobin JD, Muler DC, Brant L. Impact of age on weight goals. *Ann Intern Med* 103:1030-1033. 1985.
- 4) Asefeh H, Vaccarino V, Krumholz KM. An evidence-based assessment of federal guidelines for overweight and obesity as they apply to elderly person. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1194-1203.
- 5) Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, Hollenbeck A, Leitzmann MF. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med*. 2006 Aug 24; 355:763-78.
- 6) Zamboni M, Mazzali G, Zoico E, Harris TB, Meigs JB, Di Francesco V, Fantin F, Bissoli L, Bosello O. Health consequences of obesity in elderly: a review of four unresolved questions. *Int J Obes* 29: 1011-1029, 2005.
- 7) Prentice AM, Jebb SA, Beyond body mass index. *Obes Rev* 2: 141-147 2001
- 8) Van Baak MA, Visscher TL. Public health success in recent decades may be in danger if lifestyles of the elderly are neglected. *Am J Clin Nutr* 2006;84:1257-8.
- 9) Villareal DT, Apovian CM, Kushner RF et al. American Society for Nutrition; NAASO, The Obesity Society. Obesity in older adults: Technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, The Obesity Society. *Obes Res*. 2005;13:1849-63.
- 10) Arterburn DE, Crane PK, Sullivan SD. The coming epidemic of obesity in elderly Americans. *J Am Geriatr Soc* 2004;52: 1907-12.
- 11) Li F, Fisher KJ, Harmer P. Prevalence of overweight and obesity in older U.S. adults: estimates from the 2003 Behavioral Risk Factor Surveillance System survey. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:737-9.
- 12) Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002;288:1728-32.

- 13) Roubenoff R. Sarcopenic obesity: the confluence of two epidemics. *Obes Res* 2004;12:887-8.
- 14) Alley DE, Ferrucci L, Barbagallo M, Studenski SA, Harris TB. A research agenda: the changing relationship between body weight and health in aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:1257-9
- 15) Seidell JC. Prevalence and time trends of obesity in Europe. *J Endocrinol Invest* 26: 816-822, 2002
- 16) Pagano R, La Vecchia C. Overweight and Obesity in Italy, 1990-91. *Int J Obes*, 1994. 18: 665-669
- 17) Condizioni di Salute, Fattori di Rischio e Ricorso ai Servizi Sanitari Anno 2005. Rome, Italy: Istituto Nazionale di Statistica, 2007.
- 18) Visscher TL, Seidell JC, Molarius A, van der Kuip D, Hofman A, Witteman JC. A comparison of body mass index, waist-hip ratio and waist circumference as predictors of all-cause mortality among the elderly: the Rotterdam study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 Nov;25:1730-5
- 19) Sempos CT, Durazo-Arvizu R McGee DL, Cooper RS, Prewitt TE. The influence of cigarette smoking on the association between body weight and mortality. The framinghamHeart Study revisited. *Ann Epidemiol* 8:289-300, 1998
- 20) Singh PN, Linsted KD Fraser GE. Body weight and mortality among adults who never smoked. *Am J Epidemiol* 150: 1152-1164, 1999
- 21) Heiat A, Vaccarino V, Krumholz HM. An evidence-Based assessment of federal guidelines for overweight and obesity as they apply to elderly persons. *Arch Intern Med* 161:1194-1203; 2001
- 22) Stenholm S, Alley D, Bandinelli S et al. The effect of obesity combined with low muscle strength on decline in mobility in older persons: results from the InCHIANTI Study. *Int J Obes* 2009;33:635-44.
- 23) Langlois JA, Harris T Looker AC, Madans J. Weight change between age 50 years and old age is associated with risk of hip fracture in white women aged 67 years and older. *Arch Intern Med* 1996; 156: 989-994.
- 24) Peters ET, Seidell JC, Menotti A, et al. Changes in body weight in relation to mortality in 6441 european middle-age men: the Seven Countries Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 19: 862-868, 1995

- 25) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39:412-23.
- 26) Fried LP, Kronmal RA et al. Risk factors for 5-years mortality in older adults: the cardiovascular health study. *JAMA* 1998; 279: 585-592
- 27) Psaty BM, Furberg CD et al. Traditional risk factors and subclinical disease majors as predictors of first myocardial infarction in older adults: cardiovascular health study. *Arch Int Med* 1999; 159: 1339-1347
- 28) Villareal DT, Apovian CM, Kushner RF, Klein S. Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, The Obesity Society. *Am J Clin Nutr* 2005;82:923-34
- 29) Busetto L, Romanato G, Zambon S et al. The effects of weight changes after middle age on the rate of disability in an elderly population sample. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:1015-21.
- 30) Lang IA, Llewellyn DJ, Alexander K, Melzer D. Obesity, physical function, and mortality in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:1474-8
- 31) Villareal DT, Banks M, Siener C, Sinacore DR, Klein S. Physical frailty and body composition in obese elderly men and women. *Obes Res* 2004;12:913-20. Elkins JS,
- 32) Whitmer RA, Sidney S, Sorel M, Yaffe K, Johnston SC. Midlife obesity and long-term risk of nursing home admission. *Obesity (Silver Spring)*14:1472-8.
- 33) Hartz AJ, Fisher ME, Bril G. The association of obesity with joint pain and osteoarthritis in the NHANES data. *J Chronic Dis* 1986; 39: 311-319.
- 34) Davis MA, Ettinger VH, Neuhaus JM. The role of metabolic factors and blood pressure in the association of obesity with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1988; 15: 1827-32.
- 35) Hochberg MC, Lethbridge-Cejku M, Scott WW Jr. The association of body weight, body fatness and body fat distribution with osteoarthritis of the knee: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging". *J Rheumatol* 1995; 22: 488-493.
- 36) Seidell JC, Andres R, Sorkin JD et al. The saggittal waist diameter and mortality in men: The Baltimore Longitudinal Study on Aging *Int J Obes Relat Metab Disrd* 18: 61-67, 1994

- 37) Haarlo J, Hassager C, Riis BJ et al, Relation of body fat distribution to serum lipids and lipoproteins in elderly women. *Atherosclerosis* 80;57-62, 1989
- 38) Folsom AR , Kushi LH, Anderson KE, Mink PJ, Olson JE, Hong CP, Sellers TA, Lazovic D, Prineas RJ. *Arch Intern Med* . 2000 July 24; 160:2117-28. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study
- 39) Galanos AN, Pieper CF, Cornoni-Huntley JC, Bales CW, Fillenbaum GG. Nutrition and function is there a relationship between body mass index and functional capabilities of community-dwelling elderly? *J Am Geriatr Soc*. 1994 Apr;42:368-73
- 40) Koster A, Ding J, Stenholm S, Caserotti P, Houston DK, Nicklas BJ, You T, Lee JS, Visser M, Newman AB, Schwartz AV, Cauley JA, Tylavsky FA, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Harris TB; for the Health ABC study. Does the Amount of Fat Mass Predict Age-Related Loss of Lean Mass, Muscle Strength, and Muscle Quality in Older Adults? *J Gerontol A Biol Sci med Sci*. 2011 May 13
- 41) Peterson DD, Pack AI, Silage DA, Fishman AP. Effects of aging on ventilatory and occlusion pressure responses to hypoxia and hypercapnia. *Am Rev Respir Dis*. 1981 Oct;124:387-91.
- 42) Zwillich CW, Sutton FD, Pierson DJ, Greagh EM, Weil JV. Decreased hypoxic ventilatory drive in the obesity-hypoventilation syndrome. *Am J Med*. 1975 Sep;59:343-8.
- 43) Nicklas BJ, Cesari M, Penninx BW, Kritchevsky SB, Ding J, Newman A, Kitzman DW, Kanaya AM, Pahor M, Harris TB. Abdominal obesity is an independent risk factor for chronic heart failure in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2006 Mar;54:413-20
- 44) Seeman T, Mendes de Leon C, Berkman L, Ostfeld A. Risk factors for coronary heart disease among older men and women: a prospective study of community-dwelling elderly. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 1037
- 45) Morisaki N, Kawano M, Watanabe S, et al. Role of obesity in development of ischemic heart disease in elderly diabetic patients. *Gerontol* 1992; 38: 167.
- 46) Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Sarti C, Männistö S, Jousilahti P. Body Mass Index, Waist Circumference, and Waist to Hip Ratio on the Risk of Total and Type-specific Stroke. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1420-1427.

- 47) Whitmer RA, Gunderson EP, Quesenberry CP Jr, Zhou J, Yaffe K. Body mass index in midlife and risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Curr Alzheimer Res.* 2007 Apr; 4: 103-9.
- 48) Hu G, Jousilahti P, Nissien A, Antikainen R, Kivipelto M, Tuomilehto J. Body mass index and the risk of Parkinson disease. *Neurology* 2006 Dec 12; 67 : 1955-59.
- 49) Roubenoff R. Sarcopenic obesity: does muscle loss cause fat gain? Lessons from rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2000 May;904:553-7. Review.
- 50) Witham MD, Avenell A. Interventions to achieve long-term weight loss in obese older people: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2010;39:176-84
- 51) Bales CW, Buhr G. Is obesity bad for older persons? A systematic review of the pros and cons of weight reduction in later life. *J Am Med Dir Assoc* 2008;9:302-12.
- 52) Li Z, Maglione M, Tu W, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005;142:532-46
- 53) Corti MC, Guralnik JM, Sartori L et al. The effect of cardiovascular and osteoarticular diseases on disability in older Italian men and women: Rationale, design, and sample characteristics of the Progetto Veneto Anziani (PRO.V.A.) study. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:1535-40.
- 54) Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med.* 1995;332:556-61.
- 55) Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol Med Sci.* 1994;49:M85-M94
- 56) Bandinelli S, Benvenuti E, Del Lungo I, et al. Measuring muscular strength of the lower limbs by hand-held dynamometer: a standard protocol. *Aging* 1999;11:287-93
- 57) Rossi A, Zoico E, Goodpaster BH et al. Quantification of intermuscular adipose tissue in the erector spinae muscle by MRI: Agreement with histological evaluation. *Obesity* 2010;18: 2379-84.
- 58) F. De Stefano, G. Pintore, F. Bolzetta, M. Marangon, G. Sergi, E. Manzato, L. Busetto the effects of weight loss on body composition, muscle strength and physical

- performance in elderly woman with morbid obesity. *Journal of Aging Research & Clinical Practice* Volume 2, Number 2, 2013
- 59) LaCroix AZ, Guralnik JM, Berkman LF et al. Maintaining mobility in late life: smoking, alcohol consumption, physical activity, and body mass index. *Am J Epidemiol* 1993;137:858–69.
  - 60) Alley DE, Chang VW. The changing relationship of obesity and disability, 1988–2004. *JAMA* 2007;298:2020-27
  - 61) Zamboni M, Turcato E, Santana H, et al. The relationship between body composition and physical performance in older women. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47:1403-8.
  - 62) Reynolds SL, Saito Y, Crimmins EM. The impact of obesity on active life expectancy in older American men and women. *Gerontologist* 2005;45:438-44.
  - 63) Himes CL. Obesity, disease, and functional limitation in later life. *Demography* 2000;37:73–82
  - 64) Jensen GL, Friedmann JM. Obesity is associated with functional decline in community-dwelling rural older persons. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:918-23.
  - 65) Visser M, Harris TB, Langlois J et al. Body fat and skeletal muscle mass in relation to physical disability in very old men and women of the Framingham heart study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1998;53:M214-21.
  - 66) Baumgartner RN, Wayne SJ, Waters DL et al. Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obes Res* 2004;12:1995-2004.
  - 67) Sallinen J, Stenholm S, Rantanen T, et al. Effect of age on the association between body fat percentage and maximal walking speed. *J Nutr Health Aging* 2011;15:427-32.
  - 68) Stenholm S, Rantanen T, Heliövaara M, Koskinen S. The mediating role of C-reactive protein and handgrip strength between obesity and walking limitation. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56: 462-9.
  - 69) Frontera WR, Hughes VA, Lutz KJ, Evans WJ. A cross-sectional study of muscle strength and mass in 45- to 78-yr-old men and women. *J Appl Physiol.* 1991;71:644-50
  - 70) Marcus RL, Addison O, Kidde JP, Dibble LE, Lastayo PC. Skeletal muscle fat infiltration: impact of age, inactivity, and exercise. *J Nutr Health Aging* 2010 ;14:362-6.
  - 71) Goodpaster BH, Krishnaswami S, Harris TB et al. Obesity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome in older men and women. *Arch Intern Med.* 2005;165:777-83

- 72) Hardin BJ, Campbell KS, Smith JD et al. TNF-alpha acts via TNFR1 and muscle-derived oxidants to depress myofibrillar force in murine skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 2008;104:694-9.
- 73) Visser M, Kritchevsky SB, Goodpaster BH et al. Leg muscle mass and composition in relation to lower extremity performance in men and women aged 70 to 79: the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:897-904.
- 74) Marcus RL, Addison O, Dibble LE et al. Intramuscular adipose tissue, sarcopenia, and mobility function in older individuals. *J Aging Res.* 2012;2012:629637.
- 75) Sattler F, Bhasin S, He J et al. Testosterone threshold levels and lean tissue mass targets needed to enhance skeletal muscle strength and function: the HORMA trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011;66:122-9.