

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS - UFSCAR
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE - CCBS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA - PPGGERO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE MARCADORES INFLAMATÓRIOS E
OBESIDADE SARCOPÊNICA EM IDOSOS EM CONTEXTO
DE VULNERABILIDADE SOCIAL**

JULIO CESAR RIBEIRO

São Carlos
2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS - UFSCAR
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE - CCBS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA - PPGGERO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE MARCADORES INFLAMATÓRIOS E
OBESIDADE SARCOPÊNICA EM IDOSOS EM CONTEXTO
DE VULNERABILIDADE SOCIAL**

JULIO CESAR RIBEIRO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gerontologia da Universidade Federal de São Carlos, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Gerontologia

Orientação: Prof^ª Dr^ª Márcia Regina Cominetti

São Carlos
2019

Ribeiro, Julio Cesar

ASSOCIAÇÃO ENTRE MARCADORES INFLAMATÓRIOS E
OBESIDADE SARCOPEÂNICA EM IDOSOS EM CONTEXTO DE
VULNERABILIDADE SOCIAL / Julio Cesar Ribeiro. -- 2019.
53 f. : 30 cm.

Dissertação (mestrado)-Universidade Federal de São Carlos, campus São
Carlos, São Carlos

Orientador: Marcia Regina Cominetti

Banca examinadora: Fabiani Beal, Carla M. C. Nascimento

Bibliografia

1. Obesidade Sarcopênica. 2. Marcadores Inflamatórios. 3.
Envelhecimento. I. Orientador. II. Universidade Federal de São Carlos. III.
Título.

Ficha catalográfica elaborada pelo Programa de Geração Automática da Secretaria Geral de Informática (SIn).

DADOS FORNECIDOS PELO(A) AUTOR(A)

Bibliotecário(a) Responsável: Romildo Santos Prado – CRB/8 7325



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Gerontologia

Folha de Aprovação

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Dissertação de Mestrado do candidato Julio Cesar Ribeiro, realizada em 16/12/2019:

Prof. Dra. Márcia Regina Cominetti
UFSCar

Prof. Dra. Fabiani Lage Rodrigues Beal
USP

Prof. Dra. Carla Manuela Crispim Nascimento
UFSCar

Certifico que a defesa realizou-se com a participação à distância do(s) membro(s) Fabiani Lage Rodrigues Beal e, depois das arguições e deliberações realizadas, o(s) participante(s) à distância está(ão) de acordo com o conteúdo do parecer da banca examinadora redigido neste relatório de defesa.

Prof. Dra. Márcia Regina Cominetti

DEDICATÓRIA

Aos meus Pais João Francisco Ribeiro e Aparecida de Jesus Nunes Ribeiro.

Pai e Mãe, palavras pequenas de significado com magnitudes infinitas. O agradecimento acaba sendo ínfimo diante da grandeza do meu sentimento. Vocês me deram mais que a vida, ensinaram-me a viver com dignidade, respeito e altruísmo. Renunciaram muitas vezes de seus próprios sonhos em prol de minha felicidade. Vocês são meus eternos mestres, os responsáveis pela minha educação, do aprender ao caminhar ao escolher qual caminho trilhar. Palavras seriam pouco para expressar tanto significado. O olhar que compreende é o mesmo que repreende, e a lágrima que hoje escorre simboliza a emoção de ser seu filho. Saibam que não há ciência, mestrado ou doutorado que ensine os valores e os princípios que vocês me ensinaram, sem dúvida um conhecimento que jamais será esquecido. Amo vocês! Obrigado.

A minha Esposa Ester M. Almeida Ribeiro e meu Filho João Otávio Almeida Ribeiro, que com seu sorriso diário, foi o principal “combustível” para que eu jamais desistisse, eu amo vocês.

Amor, obrigado por sempre acreditar em mim e jamais desistir dos meus sonhos, e melhor ainda, sonha-los junto comigo. Agradeço a você por toda compreensão nos momentos em que estive ausente na caminhada para que este sonho se concretizasse, obrigado por todo por todo apoio e incentivo. Ao meu filho amado João Otávio ao qual mesmo sendo ainda um bebê de três meses, me ensinou tanto em tão pouco tempo, saiba que é por você filho, é por vocês! Amo vocês.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Professora Marcia Regina Cominetti

Uma pessoa que dispensa elogios e que me faltam palavras para expressar meu sentimento de tamanha gratidão em poder aprender com seus ensinamentos. Obrigado por acreditar em mim, obrigado pela paciência, pela dedicação e pelo empenho de passar seus conhecimentos, obrigado pela confiança, pelo respeito. Obrigado por me proporcionar meios de concretizar mais uma etapa em minha formação e em minha vida.

Professora Carla M. C. Nascimento

Exemplo de profissional. Obrigado por todo ensinamento. Sem dúvida sua contribuição para a construção desse trabalho foi essencial, foi um privilégio de ser seu aluno, e poder compartilhar da sua presença e de seus ensinamentos, porém em pouco tempo em que dividiu toda a sua atenção comigo fui capaz de criar uma admiração e gratidão pela sua paciência e destreza em conduzir uma pesquisa.

Professora Marisa Silvana Zazzetta

Obrigado por toda atenção e boa vontade que sempre teve comigo, por acreditar desde o início que esse sonho pudesse ser realizado. Obrigado pelas oportunidades em participar do seu grupo de pesquisa e das práticas acadêmicas em que tive o prazer de estar presente, sem dúvidas foram essenciais para meu crescimento acadêmico.

Ao LABEN - Laboratório de Biologia do Envelhecimento

Obrigado pelo auxílio nas coletas de sangue, processamento e geração dos dados. Apesar do pouco contato com todos os profissionais do laboratório, sou eternamente grato pelo empenho e profissionalismo de vocês.

AGRADECIMENTOS

A todos os participantes do Projeto Ferramentas para o monitoramento de níveis de fragilidade e fatores associados em idosos atendidos pelo núcleo de apoio a saúde da família (NASF) no município de São Carlos.

Pelo consentimento em participar das avaliações e por acreditarem que o nosso trabalho apresenta benefícios à sua saúde.

Aos Amigos José Marques e Leandro Biseto

Obrigado pelo convívio, tornando o ambiente de aula mais suave e divertido. Obrigado pelas risadas, pela troca de experiências pessoais e profissionais. Histórias pra contar não vão faltar.

À Vila Vicentina em Brotas e APAE de Torrinha

Agradeço a compreensão por todos os momentos em que estive ausente, e sendo meu local de trabalho, sempre pude ter a liberdade de poder contar com a colaboração de meus superiores para que essa jornada se concretizasse.

EPIGRAFE

“Quem é rico em sonhos não envelhece nunca, pode até ser que morra de repente, mas morrerá em pleno voo”.

Rubem Alves

RESUMO

O envelhecimento da população mundial é resultante de fatores ambientais e avanços técnico-científicos, que proporcionaram uma maior longevidade. Dentre as alterações decorrentes do processo de envelhecimento, modificações na composição corporal são frequentemente observadas. Ao longo do processo de envelhecimento, observa-se uma acentuada perda progressiva de massa muscular e força, chamadas sarcopenia e dinapenia, respectivamente. Podemos citar também as alterações fisiológicas e na composição corporal que ocorrem durante o envelhecimento, que afetam o sistema muscular podemos incluir o aumento do tecido não contrátil (gordura e tecido conectivo) no músculo. Portanto, o objetivo do presente estudo foi verificar se existem diferenças com relação a fatores antropométricos, metabólicos e inflamatórios entre idosos com obesidade e sarcopenia, isolados ou em conjunto, comparado com idosos que não apresentam essas condições. Foram selecionados 852 idosos registrados no banco de dados do sistema de saúde da Unidade de Saúde da Família (USF) localizado em um local de alta vulnerabilidade social da cidade de São Carlos, São Paulo, Brasil, denominado “Cidade Aracy”. Destes, foram alocados 342 participantes que foram separados em quatro grupos, sendo eles: obesos, sarcopênicos, obesos sarcopênicos e participantes eutróficos (não obesos) e não sarcopênicos. Os resultados indicaram diversas diferenças em relação às variáveis estudadas entre todos os grupos. Em destaque, observamos que indivíduos com obesidade sarcopênica eram predominantemente mulheres, com menores níveis de atividade física, maiores níveis glicêmicos, de hemoglobina glicada, insulina, colesterol VLDL, triglicérides e hormônio de crescimento (GH). Estes participantes também apresentarem menores níveis de vitamina D e maiores níveis da citocina pró-inflamatória TNF α , comparados aos demais grupos do estudo. Os resultados deste estudo poderão auxiliar a melhor caracterizar a condição de obesidade sarcopênica e propor ações preventivas para esta condição em idosos que vivem em condições de alta vulnerabilidade social.

PALAVRAS-CHAVE: Envelhecimento, obesidade sarcopênica, obesidade, sarcopênia.

ABSTRACT

The aging of the world population is the result of environmental factors and technical and scientific advances, which have provided greater longevity. Among the changes resulting from the aging process, changes in body composition are frequently observed. Throughout the aging process, there is a marked progressive loss of muscle mass and strength, called sarcopenia and dynapenia, respectively. We can also mention the physiological changes and body composition that occur during aging, which affect the muscular system, we can include the increase of non-contractile tissue (fat and connective tissue) in the muscle. Therefore, the aim of the present study was to verify whether there are differences in relation to anthropometric, metabolic and inflammatory factors between elderly people with obesity and sarcopenia, alone or together, compared with elderly people who do not have these conditions. A total of 852 older adults registered in the health system database of the Family Health Unit (USF) located in a place of high social vulnerability in the city of São Carlos, São Paulo, Brazil, called “Cidade Aracy”, were registered in a databank. Of these, 342 participants were allocated and divided into four groups, namely: obese, sarcopenic, obese sarcopenic and eutrophic (non-obese) and non-sarcopenic participants. The results indicated several differences in relation to the variables studied between all groups. In highlight, we observed that individuals with sarcopenic obesity were predominantly women, with lower levels of physical activity, higher glycemic levels, glycosylated hemoglobin, insulin, VLDL cholesterol, triglycerides and growth hormone (GH). These participants also had lower levels of vitamin D and higher levels of the pro-inflammatory cytokine TNF α , compared to the other study groups. The results of this study may help to better characterize the condition of sarcopenic obesity and propose preventive actions for this condition in the older adults who live in conditions of high social vulnerability.

KEYWORDS: Aging, sarcopenic obesity, obesity, sarcopenia.

LISTA DE ABREVIATURAS

AF: Atividade Física

AGE: Produto final de glicação avançada

DHEA: Dehidroepiandrosterona

DM2: Diabetes Mellitus Tipo 2

GH: Hormônio de Crescimento Humano

IGF-1: Fator de crescimento semelhante à insulina-1

IMC: Índice de massa corpórea

IRRI: Resistência à insulina

IRS: Receptor de insulina

NF- κ B: Fator nuclear kapa - β

NONS: Não Obesos – Não Sarcopênicos

NPY: Neuropeptídio Y

OS: Obesidade Sarcopênica

P13K: Fosfatidinositol 3

PGC-1 α : Fator proliferador 1- α

S-DHEA: Sulfato Dehidroepiandrosterona

SM: Síndrome Metabólica

MM: Massa Muscular

TNF α : Fator de necrose tumoral alfa

TNF β : Fator de necrose tumoral beta

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - DADOS SOCIO-DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS DOS SUJEITOS PARTICIPANTES DA PESQUISA.....	23
---	-----------

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Associação entre massa corporal total e massa muscular apendicular estimada a	30
---	----

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	14
REVISÃO DA LITERATURA.....	18
Sarcopenia	18
Sarcopenia e inflamação	21
MÉTODOS.....	25
Determinação da obesidade sarcopênica	26
Análise de Biomarcadores	26
Análise Estatística	27
RESULTADOS.....	28
TABELA 1 - DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS DOS SUJEITOS PARTICIPANTES DA PESQUISA.....	29
DISCUSSÃO.....	34
REFERÊNCIAS.....	47

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2015), a fase da velhice se inicia aos 60 anos em países subdesenvolvidos, e aos 65 anos em países desenvolvidos. O envelhecimento da população mundial é resultante de fatores ambientais e avanços técnico-científicos, que proporcionaram uma maior longevidade (SILVA, PASSOS, BARRETO, 2012). Trata-se de um processo dinâmico, progressivo, irreversível e universal, caracterizado pela ocorrência de alterações bioquímicas, morfológicas e psicológicas que geram mudanças fisiológicas e funcionais no organismo (MOREIRA, VILLAS BOAS, FERREIRA, 2014).

Dentre estas alterações decorrentes do processo de envelhecimento, modificações na composição corporal são frequentemente observadas. Ao longo desse processo pode surgir situações de dinapenia e sarcopenia, o que afeta dramaticamente o estado de saúde e qualidade de vida (BEAUDART *et al.*, 2014; CESARI *et al.*, 2014; EVANS *et al.*, 2010). A sarcopenia é uma síndrome caracterizada por alterações musculares adversas que se acumulam ao longo da vida, sendo comum em idosos. Essa síndrome aumenta o risco de efeitos adversos desfechos como incapacidade física, progressão de doenças crônicas, baixa qualidade de vida e risco de morte em idosos (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010; CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019). Já a dinapenia é a perda de força muscular associada à idade e não é causada por doenças neurológicas ou musculares (CLARK E MANINI, 2008).

A perda de massa livre de gordura é outra alteração que ocorre com o avançar da idade, o que afeta importantes funções realizadas pelo sistema muscular, como a geração de força para sustentação postural, locomoção, respiração, bem como a produção de calor, em especial durante períodos de exposição ao frio (POWERS & HOWLEY, 2000). Dentre as alterações fisiológicas e na composição corporal que ocorrem durante o envelhecimento e que afetam o sistema muscular podemos incluir ainda a infiltração de gordura no músculo, situação conhecida como mioesteatose, redução na área de secção transversa, redução do número e do tamanho das fibras musculares, notadamente as do tipo II, bem como o aumento

na rigidez dos tendões e o encurtamento dos fascículos musculares (FIELDING *et al.*, 2011). Além da perda de massa magra, podemos destacar o declínio na quantidade total de água, diminuição da massa óssea, redução da estatura corporal, degeneração do sistema cardiovascular e outras alterações sistêmicas. As referidas alterações costumam resultar em uma redução significativa no consumo energético por meio do metabolismo basal (SANCHEZ-GARCIA *et al.*, 2007). Outras alterações fisiológicas que ocorrem com grande frequência no envelhecimento estão relacionadas à diminuição da produção hormonal, aumento do estresse oxidativo, dificuldade em fornecer uma demanda adequada de oxigênio para as células, e deficiência das funções físicas. Essas alterações estão diretamente relacionadas ao risco de sarcopenia na população idosa (NASCIMENTO *et al.*, 2019).

Dependendo dos critérios usados para sua definição, as estimativas da prevalência da sarcopenia são relatadas entre 10% e 70% em indivíduos com mais de 60 anos (BATSIS *et al.*, 2013; DAM *et al.*, 2014; CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019). Mesmo com uma estimativa conservadora da prevalência, avalia-se que a sarcopenia afete em torno de 50 milhões de indivíduos idosos no mundo e este número poderá chegar a 200 milhões nos próximos 40 anos (SANTILLI *et al.*, 2014).

Por outro lado, a obesidade, uma condição que apresenta etiologia multifatorial, está atingindo altas prevalências ao longo das últimas décadas, tanto em países desenvolvidos, como nos países em desenvolvimento (ALAM E LARBI, 2012). O aumento da massa gorda (obesidade) está é um dos fatores de risco da síndrome metabólica (SM), que também é caracterizada por resistência à insulina (RI), dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica (HAS). Estes fatores, juntos, podem resultar no aumento do risco de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), problemas cardiovasculares e distúrbios do sono, bem como apneia do sono, artrite e alguns tipos de câncer (ALLOTT E HURSTING, 2015). Sendo assim, uma das maiores preocupações de saúde pública nos países desenvolvidos e em desenvolvimento é o envelhecimento da população, bem como o aumento da incidência e prevalência de obesidade

no mundo (KAEBERLEIN *et al.*, 2015). Atualmente é notório que tanto o número de idosos, quanto o de pessoas obesas tendem a aumentar. Tais condições deverão impor um grande desafio para o sistema de saúde em um futuro próximo. Tanto obesidade quanto o envelhecimento têm efeitos importantes na composição corporal, incapacidade funcional, morbidade e mortalidade (FABBRI *et al.*, 2015).

Geralmente, pouca atenção é direcionada à concomitante elevação na gordura corporal e redução na massa muscular com manutenção do peso corporal estável. Esse comportamento se dá comumente devido ao fato de que o diagnóstico ou a preocupação ocorre em situações nas quais o tecido adiposo encontra-se elevado com conseqüente elevação do peso corporal total, ou seja, quadro clínico de obesidade passível de medidas terapêuticas para redução do peso corporal. Tradicionalmente o tecido adiposo é alvo das condutas de atenção à saúde, porém a integridade morfo-funcional da massa muscular esquelética apresenta relação direta com a saúde e qualidade de vida do indivíduo e o entendimento de seus mecanismos fisiopatológicos se faz imprescindível na manutenção da homeostase orgânica de forma importante no decorrer do processo de envelhecimento (BENTON *et al.*, 2011).

Independente do quadro inicial pode-se observar que a obesidade e a sarcopenia podem atuar mutuamente promovendo alterações metabólicas e funcionais sobre o envelhecimento. Neste cenário, vem sendo definido a caracterização de um quadro patológico: a obesidade sarcopênica (DUVIGNEAUD, MATTON, WIJNDAELE, *et al.*, 2008). A obesidade sarcopênica se caracteriza por uma redução significativa da massa livre de gordura, combinada com o aumento na quantidade de gordura corporal geral ou localizada. Stenholm *et al.*, (2008) citam a terminologia “*obesity/muscle impairment geriatric syndrome*” como alternativa para definição desse fenômeno.

A etiologia da obesidade sarcopênica inclui as complexas interações entre os fatores causais já mencionados da sarcopenia, além das causas inerentes à obesidade, como o declínio progressivo no gasto energético total resultante do decréscimo na atividade física e reduzida

taxa metabólica basal na presença de aumento ou estabilização da ingestão calórica excedendo as necessidades basais e relacionadas à atividade (STENHOLM *et al.*, 2008).

Existe um estado pró-inflamatório em indivíduos com obesidade, o qual é destacado por estudos que demonstram uma relação entre graus mais elevados de gordura corporal e marcadores inflamatórios, especialmente a IL-6 uma citocina pró-inflamatória já bem caracterizada. Concomitantemente, o processo de envelhecimento também resulta em níveis crescentes de biomarcadores inflamatórios, que são fortemente associados ao declínio funcional, fragilidade e institucionalização (BATSIS *et al.*, 2016). Especificamente, ao longo do envelhecimento, os adipócitos e as células imunes produzem níveis aumentados de adipocinas e citocinas como, por exemplo, fator de necrose tumoral α e β (TNF α , TNF β) e interleucinas (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10), criando assim uma condição de inflamação crônica de baixo grau característica, relatada por alguns autores como *inflammaging* (ISHIKAWA *et al.*, 2005). Este perfil desfavorável de adipocinas e citocinas aumenta ainda mais a RI, que amplifica a inflamação e o estresse oxidativo, mas também contribui para a disposição da gordura ectópica (KIM, PARK, LIM *et al.*, 2013). Como resultado, surge um ciclo vicioso que envolve declínio da atividade física – sarcopenia – RI – inflamação – estresse oxidativo – obesidade, que resulta na espiral descendente de obesidade sarcopênica (WANNAMETHEE E ATKINS, 2015).

Portanto, o objetivo do presente estudo foi verificar a correlação entre obesidade sarcopênica com marcadores inflamatórios como IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10 e TNF α e β em idosos que vivem em contexto de vulnerabilidade social.

REVISÃO DA LITERATURA

Sarcopenia

A sarcopenia é um termo cunhado por Rosenberg (1989) para caracterizar a perda de massa muscular durante o envelhecimento. Durante o ciclo vital uma das possíveis consequências adversas que pode ser passível de prevenção e tratamento é a perda do volume e, conseqüentemente, da função do tecido musculo esquelético. Embora o declínio de massa muscular tenha sido documentado como um fenômeno fisiológico que ocorre numa taxa de aproximadamente 8% por década entre 50 e 70 anos, acelerando para uma taxa entre 10% e 15% por década depois dos 70 anos, é preciso reforçar que a condição sarcopênica não deve ser tratada um fenômeno natural. Atualmente é consensual que a sarcopenia é uma condição patológica que pode ser diagnosticada e cuja presença leva a muitos problemas de saúde comuns entre os idosos (WOO *et al.*, 2017).

A sarcopenia pode ser definida como uma síndrome caracterizada pela perda progressiva e generalizada da massa muscular que pode estar associada à idade cronológica (NARICI; MAFFULLI, 2010). De acordo com “*The European Working Group on Sarcopenia in Older People*” (EWGSOP, 2010), recomenda-se utilizar três critérios para diagnosticar a sarcopenia: perda acentuada de massa muscular; baixa força muscular e perda de funcionalidade. No início de 2018, o grupo que estuda sarcopenia em idosos se reuniu novamente (EWGSOP2, 2018) para propor uma atualização da definição de sarcopenia, baseada nas evidências científicas acumuladas desde então. Atualmente a sarcopenia é formalmente reconhecida como uma doença muscular que gera alterações adversas que se acumulam ao longo da vida, sendo comum em idosos (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019). Ao longo do intervalo destes dez anos entre os dois encontros do grupo, os pesquisadores identificaram uma forte relação entre a sarcopenia e desfechos clínicos negativos. Além disso, as evidências também mostram que estratégias de tratamento podem ajudar na prevenção ou

retardar seu desenvolvimento. O EWGSOP2 mostrou que a sarcopenia inicialmente era relatada somente em indivíduos idosos, porém atualmente o grupo reconhece que o início da sarcopenia pode se dar mesmo antes do indivíduo ser considerado idoso. A sarcopenia é, portanto, considerada uma doença muscular (insuficiência muscular), na qual a baixa força muscular é o determinante principal para disparar o gatilho da investigação diagnóstica, ultrapassando a baixa massa muscular (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019).

O diagnóstico de sarcopenia é dado por testes de funcionalidade, testes de força e pelo uso de métodos para detectar a baixa quantidade e qualidade muscular, sendo a densitometria óssea o padrão ouro neste quesito (CRUZ-JENTOFT, BAEYENS *ET AL.*, 2010, CRUZ-JENTOFT, BAHAT *et al.*, 2019). Considerando-se as variações populacionais nas medidas de massa muscular e força, seja devido a diferenças étnicas na estrutura corporal ou influências durante o curso do ciclo vital, as definições de sarcopenia devem levar em conta valores de corte específicos. São estas variações populacionais, bem como fatores ambientais, que podem influenciar nas diferentes prevalências de sarcopenia observadas em diferentes estudos (FIELDING *et al.*, 2011, WOO, LEUNG, 2016). Em uma recente meta-análise, a prevalência de sarcopenia estimada ao redor do mundo foi de 10%, entretanto, esse número tende a aumentar de acordo com a faixa etária, podendo estar em torno de 50% na oitava década de vida. Apesar de diferenças já bem estabelecidas na composição corporal entre os gêneros, não foram encontradas evidências consistentes relacionadas à maior ocorrência desta síndrome em homens em comparação com mulheres (SHAFIEE *et al.*, 2017). Apesar disso, um possível fator de confusão para estes resultados pode estar relacionado à influência de mudanças hormonais, que ocorrem de maneira mais brusca em mulheres, a partir da menopausa, com reduções drásticas nas concentrações de estrógenos e outros hormônios esteroides androgênicos que influenciam na síntese de massa magra e que produzem um impacto maior em homens somente a partir da oitava década de vida (BURGUER *et al.*, 2002).

Mudanças relacionadas à idade também ocorrem na estrutura das fibras musculares e na junção neuromuscular, assim nas propriedades contráteis do músculo como resultado de alterações morfológicas musculares e alterações neurodegenerativas. Essas alterações resultam em perda de unidades motoras musculares, metabolismo de proteínas, falha anabólica de proteínas, síndromes de resistência hormonal, regulação positiva de citocinas inflamatórias, dano oxidativo, que afeta a energia mitocondrial metabolismo, estado nutricional deficiente e inatividade física (BELL, ALLMEN, DEVRIES, *et al.*, 2016).

Além das alterações periféricas na estrutura do tecido musculoesquelético, a função do sistema nervoso também fica comprometida com o envelhecimento. Para a produção de movimento, os gânglios da base, o cerebelo e o córtex pré-frontal desempenham um papel preponderante no planejamento e execução motora. Gânglios da base e cerebelo estão envolvidos principalmente no planejamento motor, enquanto o córtex pré-frontal o controle e a execução de movimentos. Sendo assim, alterações estruturais decorrentes do envelhecimento parecem interferir no planejamento motor e podem reduzir a eficiência das unidades motoras (MARCHAND *et al.*, 2011).

Os ciclos de *feedback* entre essas estruturas mediam o planejamento e controle de movimentos. Os gânglios basais sofrem perda degenerativa significativa quando comparados a outras áreas do cérebro durante o envelhecimento, assim como um mecanismo compensatório pré-frontal o córtex assume um papel maior como gerador de programas de movimento para planejamento, execução e coordenação (VANSWEARINGEN, STUDENSKI, 2014). As redes frontais diminuem substancialmente com a idade, levando a um comprometimento do controle motor. O tamanho, a quantidade total e as taxas de disparo das unidades motoras também se alteram com o envelhecimento. Na literatura, ainda não há consenso se essas mudanças são a causa ou consequência das reduções relacionadas à idade na geração de força e modificações na estrutura muscular. Além disso, há reduções de

mielinização das maiores fibras axonais, que prejudica a condução dos nervos periféricos e leva à lentidão durante o envelhecimento (NASCIMENTO *et al.*, 2018).

Apesar dos fatores endógenos, recentemente tem sido apontado que a sarcopenia é uma condição que sofre mudanças dinâmicas com o tempo. Assim, a condição de sarcopenia também pode ser revertida, a partir do manejo de condições endógenas e exógenas (CRUZ-JENTOFT, LANDI, SCHNEIDER *et al.*, 2014). Dentre os fatores ambientais mais relevantes neste processo, destacam-se os hábitos alimentares e a inatividade física, que são as principais causas modificáveis para prevenção ou reversão de sarcopenia. A redução da ingestão de alimentos, também conhecida como anorexia do envelhecimento e, principalmente a carência nutricional pela baixa qualidade do alimento ingerido, muitas vezes ocasionada pela baixa renda familiar, ou até mesmo abandono da família durante o envelhecimento é comumente observada e pode influenciar o surgimento de sarcopenia (WOO *et al.*, 2017).

Sarcopenia e inflamação

Alterações estruturais como a redução de massa e fibras musculares e aumento relativo nas fibras tipo I estão associados à fraqueza muscular, força específica e resistência muscular reduzidas, bem como à RI e ao possível desenvolvimento de DM2 (PIERINE, NICOLA, OLIVEIRA, 2009). Já está bem demonstrado na literatura que o tecido adiposo é metabolicamente ativo, com atividades endócrinas e parácrinas na secreção de hormônios e citocinas, como a leptina, adiponectina, IL-6 e TNF α (STENHOLM *et al.*, 2008). Em contrapartida, a IL-6 e outras citocinas podem induzir à RI, que tem sido considerada um fator agravante da sarcopenia, como já anteriormente citado (BOLLHEIMER *et al.*, 2012). Desta forma, a produção aumentada de algumas citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6, IL-10 e TNF α , é provavelmente a causa mais comum da depleção do tecido muscular. Citocinas ativam a transcrição do fator nuclear Kapa-B (NF-kB), o que resulta em diminuição da síntese proteica muscular. O TNF α é altamente específico para estimular a proteólise da miosina de

cadeia pesada. Além disso, citocinas estimulam a liberação de cortisol e catecolaminas a partir da glândula adrenal (CALVANI, JOSEPH, ADHIHETTY *et al.*, 2013).

A instalação de quadro pró-inflamatório, pelo aumento do tecido adiposo, é caracterizado pela presença de concentrações elevadas de TNF α e IL-6, o que por sua vez, está frequentemente associado ao aparecimento de grande parte dos acometimentos de saúde relacionados ao envelhecimento. A inflamação decorrente da obesidade, caracterizada pela presença de TNF α e IL-6, é considerada como mediador direto do processo de RI, uma vez que a insulina apresenta papel sinalizador da cascata de síntese proteica de massa magra (HOTAMISLIGIL, 2006).

Adicionalmente, verifica-se que deposição adiposa em excesso promove o estoque de lipídios circulantes em locais ectópicos, sendo o tecido muscular esquelético alvo em potencial deste processo. O depósito de ácidos graxos ao redor e infiltrados na massa muscular consiste em importante fator de prejuízo da funcionalidade muscular e conseqüentemente a redução da qualidade muscular, também conhecida como mioesteatose, que se caracteriza pela menor capacidade de geração de força em relação à área muscular (ROLLAND, LAUWERS-CANCES, CRISTINI *et al.*, 2009).

A sinalização insulínica ocorre via receptor de membrana específico com conseqüente ativação de cascata de fosforilação de proteínas relacionadas ao controle glicêmico. Diante de situação de hiperglicemia, a insulina é liberada e se liga ao receptor desencadeando a fosforilação do substrato do receptor da insulina (IRS). O processo inflamatório, representado pelo TNF α , uma vez instalado no organismo atua inibindo a sinalização e atividade da insulina. O TNF α apresenta receptor de membrana e sua ligação promove a ativação de proteínas quinases (entre elas a JNK – C-Jun N-terminal quinase) que inibem a fosforilação do IRS, reprimindo assim a resposta insulínica (TUNCMAN *et al.*, 2006).

A RI aumenta com o envelhecimento e está envolvida em vários mecanismos subjacentes à indução de sarcopenia. Sendo a insulina um hormônio anabólico que estimula a

síntese de proteínas no músculo esquelético, defeitos na sinalização deste hormônio podem levar à redução da síntese proteica, levando à redução da massa muscular e caracterizando o quadro clínico de sarcopenia (ALEMÁN-MATEO, LÓPEZ TEROS, RAMÍREZ, ASTIAZARÁN-GARCÍA, 2014).

OBJETIVO

O objetivo do presente estudo foi verificar as diferenças com relação a fatores antropométricos, metabólicos e inflamatórios entre idosos com obesidade e sarcopenia, isolados ou em conjunto, comparado com idosos que não apresentam essas condições.

MÉTODOS

Este estudo fez parte de um projeto maior intitulado *Ferramenta para monitoramento de níveis de fragilidade e fatores associados em idosos atendidos pelo núcleo de apoio a saúde da família (NASF) no município de São Carlos (Fapesp-Processo N° 2014/50104-0)*, coordenado pela Prof. Dr. Marisa Silvana Zazzetta, do Departamento de Gerontologia da UFSCar.

Foram selecionados 852 idosos que preencheram os critérios de elegibilidade e que estavam registrados no banco de dados do sistema de saúde da Unidade de Saúde da Família (USF). O estudo considerou todos os idosos (60 anos ou mais) cadastrados em um banco de dados da atenção primária à saúde pública em São Carlos, São Paulo, Brasil, denominado “Cidade Aracy”. Destes, o tamanho amostral adequado foi calculado de acordo com a análise estatística multinomial. Assim, dos 852 totais foram alocados 342 participantes representativos e foram estratificados de acordo com a amostra de sexo e idade. Este tamanho de amostra forneceu uma potência de 95% (considerando um tamanho de efeito médio (50%; $p = 0,50$). Os participantes que aceitaram participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido foram direcionados à coleta de amostras de sangue. Imediatamente após a coleta do sangue, a avaliação clínica foi agendada. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido recebeu aprovação ética do Comitê de Ética em Experimentação Humana da Universidade Federal de São Carlos (860.653 / 2014).

Dados sociodemográficos e clínicos também foram avaliados: idade, prevalência de inatividade física medida por autorrelato por meio do Questionário Internacional de Atividade Física (HAGSTROMER *et al.*, 2006), escolaridade, função cognitiva global medida pelo Mini Exame do Estado Mental (BRUCKI *et al.*, 2003), medicamentos e Índice de Massa Corporal (IMC) para classificação do quadro de obesidade (definida como um índice de massa corporal $\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Informações detalhadas adicionais obtidas incluíram sexo, raça autorreferida, morar sozinho, escolaridade e renda per capita. Em um esforço para evitar potenciais fontes

de viés, todas as entrevistas foram conduzidas por gerontologistas treinados e os dados foram incluídos usando o software Epidata®.

Determinação da obesidade sarcopênica

Para avaliar a obesidade sarcopênica nos participantes foram adotados os critérios para sarcopenia propostos pelo *European Work Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP2, 2018), bem como os critérios de obesidade, baseados no índice de massa corpórea. Os valores de corte para força de preensão manual foram 32 kg e 22 kg para homens e mulheres, respectivamente. O valor de corte para a circunferência da panturrilha foi de 33 cm para ambos os gêneros. Estes valores foram recentemente propostos e comparáveis com outras populações de referência (BAHAT *et al.*, 2016). A obesidade foi definida como um índice de massa corporal $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (1998)

Análise de Biomarcadores

Amostras de sangue foram coletadas em jejum de 12 horas, posteriormente processadas e armazenadas a -80°C até serem analisadas. Medidas de glicose, insulina, colesterol total, triglicérides, ureia, creatinina, dehidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de desidroepiandrosterona (S-DHEA), hormônio de crescimento humano (GH), fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) e hemoglobina glicada foram realizadas por um laboratório clínico especializado. Placas contendo esferas magnéticas (*beads*) combinadas com anticorpos primários específicos para detectar citocinas alvo e produzir reações de luminescência foram usadas para medir níveis de citocinas (Interleucina-1 α , Interleucina-1 β , Interleucina-6 e Fator de Necrose Tumoral) através de um painel multiplex personalizado (HCYTOMAG, MILLIPLEX® MAP Kit EMD Millipore Corp., MA, EUA). As leituras de luminescência serão realizadas em um leitor de placas (Luminex xMAP®).

Análise Estatística

Os dados foram expressos por meio de média \pm desvio padrão (DP) para dados numéricos e em tabelas de frequências para dados categóricos. Para comparar os dados categóricos, foram utilizados os testes qui-quadrado e Fisher. Quando comparados os níveis de sarcopenia e obesidade em quatro níveis, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis para as características não-paramétricas dos dados e ANOVA *one-way* seguido por post hoc de Bonferroni para dados paramétricos. A análise univariada foi realizada para avaliar a associação entre fatores e medidas de resultados. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o Sistema SAS para Windows (*Statistical Analysis System*), versão 9.2 (SAS Institute Inc, 2002-2008, Cary, NC, EUA).

RESULTADOS

Foram avaliados, no total, 342 idosos distribuídos de acordo com a presença ou não de sarcopenia e obesidade em quatro grupos: 1) 23 sujeitos compuseram o grupo de sarcopênicos e obesos; 2) 144 sujeitos compuseram o grupo de sarcopênicos não obesos; 3) 99 sujeitos compuseram o grupo de não-sarcopênicos obesos e; 4) 76 sujeitos compuseram o grupo de não sarcopênicos e não obesos. A tabela 1 apresenta uma análise descritiva das principais características clínicas e sócio-demográficas dos participantes. Os resultados mostram a média, desvio padrão e significância da análise estatística.

Tabela 1 - Dados sócio-demográficos e clínicos dos sujeitos participantes da pesquisa.

	Obeso Sarcopênico	Sarcopênico Não Obeso	Não Sarcopênico Obeso	Não Sarcopênico Não Obeso	<i>p</i>
	n= 23 (6,73%)	n= 144 (42,10%)	n= 99 (28,95%)	n= 76 (22,22%)	
Idade (anos) ^a	68,4±6,7	73,3±8,1*	67,8±5,8	68,8±8,7	F=5,08; p=0,02
Educação (anos) ^a	3,9±1,9	3,8±2,5	3,9±2,4	4,0±2,4	F=0,93; p=0,42
Cor, (% Brancos) ^b	43,4	34,7	44,4	47,3	$\omega=4,1$; p=0,244
Sexo (% Mulheres) ^b	82,6*	47,9	71,7*	44,7	$\omega=24,3$; p<0,001
Força de preensão manual (kg) ^a	29,3±7,68	22,8±10,4	42,8±8,98*	39,1±12,6*	F=3,03; p=0,03
Baixos níveis de atividade física [#] (%) ^b	30,4	34,0	28,3	14,47*	$\omega=9,60$; p=0,02
Medicamentos (n) ^a	4,5±1,8	4,2±2,2	5,2±2,1	3,9±2,8	F=9,48; p=0,30
Massa Corporal (kg) ^a	74,1±9,5*	58,7±9,8	85,6±12,9*[†]	68,8±8,7	F=99,9; p<0,001
Índice de Massa Corporal (kg/m ²) ^a	32,1±2,1	23,8±3,1*	35,5±5,2	23,9±2,7*	F=121,8; p<0,001
MMSE (pontos) ^a	22,5±4,5	21,3±4,3	22,5±3,7	23,6±3,7	F=2,21; p=0,08
Funcionalidade (% não funcionais) ^b	17,4	29,1*	17,2	14,5	$\omega=8,52$; p=0,03
Morando sozinho (%) ^b	21,7	15,2	14,1	14,5	$\omega=2,26$; p=0,894
Renda <i>per capita</i> (US\$ Dólares) ^a	187,1±109,6	199,82±116,4	194,5±100,6	215,6±104,1	F=2,83; p=0,65
Marcadores Metabólicos					
Glicose (mg/dl) ^a	115,0±75,5	100,9±60,8	107,1±39,6	88,9±17,1*	F=2,83; p=0,04
Hemoglobina glicada (%) ^a	6,7±2,6*	5,6±2,4	5,7±2,3	5,4±2,6	F=4,01; p=0,008
Insulina (μmol/l) ^a	10,0±6,3*	5,0±3,1	12,6±7,3*	7,5±6,3	F=23,3; p<0,001
Colesterol Total (mg/dl) ^a	205,4±45,8	190,8±40,9	197,3±39,7	191,2±41,1	F=1,99; p=0,11
Colesterol HDL (mg/dl) ^a	47,8±10,3	52,0±15,9	47,7±10,9	47,8±9,5	F=0,77; p=0,50
Colesterol VLDL (mg/dl) ^a	35,7±16,9	25,8±13,5*	30,9±14,1	30,3±21,7	F=5,43; p=0,001
Triglicérides (mg/dl) ^a	179,2±84,5	128,8±67,8*	154,6±70,5	139,8±62,4	F=5,19; p=0,002
DHEA (ng/ml) ^a	5,9±6,5	3,5±3,6	4,3±4,4	3,7±2,6	F=0,48; p=0,692
S-DHEA (μg/dl) ^a	67,5±53,9	60,4±45,5	72,5±58,6	61,4±44,5	F=0,94; p=0,42
Hidroxitamina-D (ng/ml) ^a	17,6±6,2*	23,9±7,7	21,9±7,9	25,2±7,9	F=5,20; p=0,002
GH (ng/ml) ^a	0,33±0,3	0,34±0,2	0,26±0,2	0,68±0,1*	F=10,0; p<0,001
IGF-1 (ng/ml) ^a	110,1±24,2	114,4±45,1	118,2±50,9	130,7±48,5	F=0,56; p=0,64
Marcadores Inflamatórios (pg/ml)					
Interleucina-1β ^a	2,6±1,5	3,1±1,2	3,1±1,8	2,2±1,7	F=0,61; p=0,60
Interleucina-6 ^a	2,4±1,2	3,3±1,7	3,1±1,6	2,6±1,5	F=0,24; p=0,86
Interleucina-10 ^a	1,3±0,5	2,5±8,4	1,5±2,2	2,2±4,2	F=0,20; p=0,89
Fator de Necrose Tumoral α ^a	4,3±2,3*	2,4±1,9	3,4±2,9	1,8±1,3*	F=4,56; p=0,04

* Diferença significativa entre os grupos considerando condições de sarcopenia e obesidade (p < 0,05). a = Comparação por ANOVA unidirecional seguida por *post hoc* de Bonferroni; b = Comparação pelo teste do qui-quadrado.

Os indivíduos que compunham o grupo de idosos sarcopênicos não obesos eram significativamente mais velhos comparados aos idosos dos demais grupos (p<0,02). Em relação às características étnicas e nível de escolaridade a amostra demonstrou um bom grau de compatibilidade e não houve nenhum dos grupos que apresentou diferença estatisticamente significativa na distribuição destas variáveis. Foi possível observar que mulheres compunham

a maioria significativa nos grupos de indivíduos com obesidade, com prevalências de 82,6% e 71,7% nos grupos de obesos sarcopênicos e não sarcopênicos, respectivamente ($p < 0,001$). Conforme esperado, a força de prensão manual, que é uma condição para determinação do diagnóstico de sarcopenia, foi significativamente mais alta em ambos os grupos de idosos não-sarcopênicos, independentemente da condição de obesidade ($p = 0,03$).

Com relação ao nível de atividade física, apenas o grupo de idosos não sarcopênicos e não obesos apresentou um nível de atividade física maior ou igual à recomendação mínima (<150 minutos/semana), apresentando significativamente menos indivíduos com baixos níveis de atividade física ($p = 0,02$).

Em relação à massa corporal (Kg), como esperado, indivíduos obesos possuíam significativamente maior massa, com paridade com os não obesos, independentemente da condição sarcopênica ($p < 0,001$), indicando que a massa magra em nossa amostra não representou um fator significativo no total de massa corporal, segundo o cálculo do IMC. Uma correlação de Spearman demonstrou que nesta população houve uma associação significativa indicando que quanto maior a massa corporal (kg), maior a massa magra estimada ($r^2 = 0,56$; $p < 0,001$) (Figura 1).

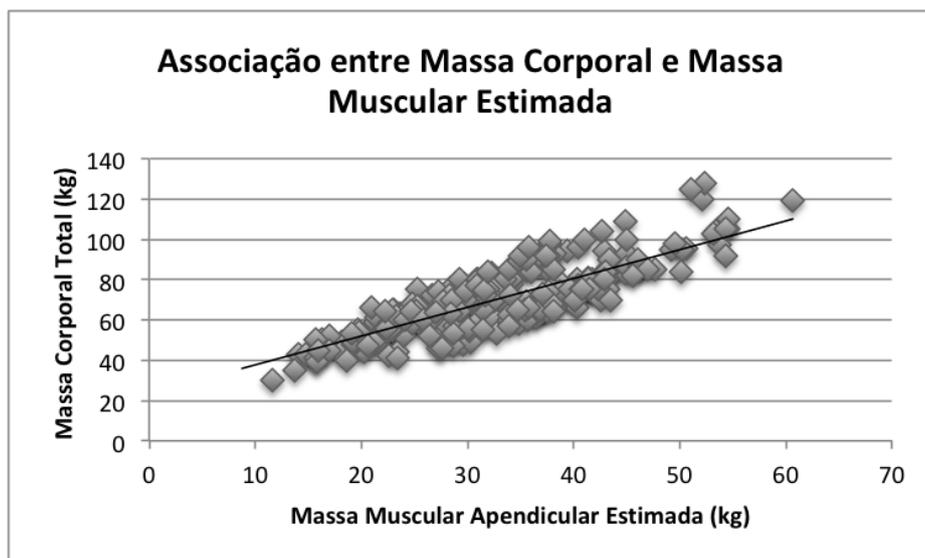


Figura 1. Associação entre massa corporal total e massa muscular apendicular estimada a partir da fórmula de Lee et al (2000). $r^2 = 0,56$; $p < 0,001$.

Não houve diferenças significativas entre os grupos quanto ao número de medicamentos utilizados pelos idosos, nem quanto à cognição, avaliada pelo MEEM. O grau de funcionalidade também foi avaliado entre os quatro grupos. Encontramos que aproximadamente 30% dos indivíduos sarcopênicos não obesos apresentavam comprometimento funcional, em comparação com os demais grupos ($p=0,03$). Curiosamente, não houve diferenças significativas nesta variável para o grupo de obesos sarcopênicos. Variáveis relacionadas à renda e de suporte social (morar sozinho) também não apresentaram diferenças significativas entre os quatro grupos estudados.

Em relação aos marcadores metabólicos, os níveis de glicose apresentaram-se acima do recomendado (110mg/dl) para os indivíduos sarcopênicos obesos ($115\pm 75,5$ mg/dl) e próximos do limítrofe no grupo de idosos não sarcopênicos obesos ($107,1\pm 39,6$ mg/dl). Por outro lado, o grupo de idosos não sarcopênicos e não obesos, apresentou os níveis glicêmicos próximos ao recomendável e significativamente mais baixos que ambos os grupos com obesidade ($88,9\pm 17,1$ mg/dl; $p=0,04$). Ainda considerando o metabolismo glicêmico, os indivíduos sarcopênicos e obesos foram os que apresentaram níveis de hemoglobina glicada significativamente mais altos ($6,7\pm 2,6\%$; $p=0,008$) quando comparado aos demais grupos e acima dos níveis recomendados ($>5,6\%$). A hemoglobina glicada representa a glicemia média nos últimos 2-3 meses, o que pode indicar a tendência de que o grupo que apresenta tanto a obesidade quanto a sarcopenia ser mais afetado do ponto de vista do metabolismo glicêmico e as vias a ele relacionadas. Estes achados também são confirmados observando-se que indivíduos obesos apresentaram concentrações de insulina significativamente mais elevadas que seus pares não obesos, independentemente da condição sarcopênica ($p<0,001$).

Com relação aos marcadores de dislipidemia, tanto para o VLDL (“*very low-density lipoprotein*”) quanto para os triglicerídeos, o grupo de idosos que era obeso e sarcopênico apresentou os valores significativamente mais altos (VLDL: $35,7\pm 16,9$ mg/dl; $p=0,001$ e triglicerídeos: $179,2\pm 84,5$ mg/dl; $p=0,002$) em relação aos demais grupos, enquanto que o

grupo de idosos sarcopênicos não obesos apresentou os valores mais baixos para ambos marcadores (VLDL: $25,8 \pm 13,5$ mg/dl; $p < 0,001$ e triglicerídeos: $128,8 \pm 67,8$ mg/dl; $p = 0,002$).

Com relação aos valores de referência recomendados para estes marcadores, o grupo de idosos sarcopênicos e obesos apresentou valores limítrofes para triglicerídeos, enquanto que, apesar de o grupo de idosos sarcopênicos e não obesos apresentar níveis significativamente mais baixos, os indivíduos não sarcopênicos, tanto obesos, quanto não obesos, apresentaram valores próximos do considerado normal (< 150 mg/dl). Já com relação ao VLDL, todos os grupos de idosos apresentaram valores dentro do recomendado (entre 30 e 40mg/dl).

Em relação aos valores de hidroxí-vitamina-D, idosos sarcopênicos e obesos apresentaram concentrações abaixo dos valores recomendados (entre 30 e 60ng/ml) e também significativamente mais baixos em comparação com os demais grupos ($17,6 \pm 6,2$ ng/ml; $p < 0,002$), enquanto que o grupo de idosos não sarcopênicos não obesos apresentou níveis significativamente mais altos em comparação com o primeiro ($25,2 \pm 7,9$ ng/ml; $p = 0,002$) mais ainda abaixo os valores recomendados para idosos.

Em relação ao hormônio de crescimento (GH), envolvido na cascata que resulta em envelhecimento fragilizado e sarcopenia, os valores apresentaram-se dentro do que se espera para esta faixa etária; entretanto, apenas indivíduos não sarcopênicos e não obesos apresentaram concentrações significativamente mais altas deste hormônio ($0,68 \pm 0,1$ ng/ml; $p < 0,001$). Interessantemente, os valores de IGF-1, que acompanham a cascata do GH, não apresentaram diferenças significativas entre os grupos.

As análises dos biomarcadores pro-inflamatórios mostraram que há uma diferença estatisticamente significativa para o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) entre os grupos. Os resultados indicaram que os indivíduos sarcopênicos e obesos apresentavam os níveis mais altos de TNF- α ($4,3 \pm 2,3$ pg/ml; $p = 0,04$), em comparação com os grupos de indivíduos não

obesos, independente da condição sarcopênica, mas não foram diferentes dos indivíduos não sarcopênicos obesos ($p < 0,05$). Por outro lado, os níveis desta citocina pró-inflamatória em indivíduos não-sarcopênicos e não-obesos foram significativamente mais baixos em comparação a ambos os grupos obesos ($p < 0,05$). Para os demais parâmetros inflamatórios avaliados, não foram encontradas diferenças significativas.

DISCUSSÃO

O presente estudo encontrou diferenças significativas para as diferentes variáveis analisadas entre os grupos, ressaltando o papel do musculoesquelético e da gordura corporal em variáveis clínicas, funcionais, do metabolismo glicídico e lipídico e dos biomarcadores inflamatórios. Nossos achados permitem inferir que não apenas o metabolismo de síntese proteica, que resulta no aumento da massa muscular, mas também o acúmulo de gordura que ocorre tanto em decorrência das mudanças de estilo de vida, quanto de composição corporal próprias do processo de envelhecimento *per se*, promovem impacto nas variáveis avaliadas neste estudo. Além disso, quando analisados os marcadores metabólicos e inflamatórios, é possível destacar o papel das alterações na cascata de síntese proteica muscular, fundamental para prevenção da condição de sarcopenia.

É bastante discutida e consolidada a diminuição da massa muscular que ocorre ao longo do processo de envelhecimento, entretanto, este não é um fenômeno isolado e está fortemente ligado a um aumento do acúmulo de tecido adiposo no músculo, conhecida como mioesteatose (GALLAGHER, RUTS *et al.*, 2000). O conceito de obesidade sarcopênica (OS) surgiu para identificar indivíduos que apresentavam concomitantemente alterações no padrão do índice de massa corporal e/ou percentual de tecido adiposo e perda de função e de tecido musculoesquelético. Devido à relativa novidade deste conceito, ainda não há consenso em relação ao seu cálculo, portanto, existem atualmente definições diferentes, que podem fazer com que os resultados encontrados entre os estudos variem consideravelmente.

Embora o termo *obesidade sarcopênica* tenha sido por primeira vez discutida em 1996 (HEBER, INGLES *et al.*, 1996), não foram ainda estabelecidos critérios para uma definição mais precisa da coexistência das duas condições em idosos. Embora ambas condições, tanto obesidade, quanto a sarcopenia, sejam bastante frequentes durante o envelhecimento, é

importante ressaltar que perdas acentuadas de massa magra são mais frequentemente observadas em idosos e tendem a acompanhar o curso da longevidade.

Diz *et al.*, (DIZ, QUEIROZ *et al.*, 2015) descreveram, em um estudo de revisão, que a sarcopenia aumenta a partir da terceira década de vida e a prevalência total de sarcopenia nos idosos ≥ 65 anos foi em torno de 15% considerando ambos os gêneros, podendo chegar em torno de 45% a partir da oitava década de vida e sendo mais prevalente no sexo feminino. Sendo assim, nossos achados diferem da literatura, demonstrando uma prevalência maior de sarcopenia, que chega a 48,8% em uma faixa etária de até aproximadamente 74 anos.

Indivíduos com OS não apresentarem diferenças significativas com relação aos não sarcopênicos para a maior parte das variáveis sociodemográficas, clínicas e bioquímicas. Entretanto os níveis de hemoglobina glicada e TNF- α foram mais altos para este grupo, enquanto que os níveis de hidroxivitamina D foram significativamente mais baixos para os participantes incluídos neste grupo. Tanto a obesidade, quanto a sarcopenia compartilham vias degenerativas que interagem para o aumento do risco metabólico (BUCH, CARMELI *et al.*, 2016) e este é, notadamente, um importante fator de risco para o aumento da morbimortalidade. Os valores de IMC entre 25 e 30 são responsáveis pela maior parte do impacto do sobrepeso sobre inúmeras condições de comprometimento da saúde física. Em uma pesquisa, identificou-se que cerca de 80% da amostra de mulheres que identificadas com comorbidades, apresentavam diabetes mellitus e alterações no metabolismo glicêmico (PEREIRA, LIMA 2018). Em outro estudo realizado em 2013 em relação ao excesso de peso, foi observado que 33,2% da população adulta apresentava sobrepeso e 17,5% obesidade e estima-se que este número deve aumentar nas próximas décadas. É importante ressaltar também que uma maior prevalência da obesidade ocorre entre grupos populacionais com as mais altas taxas de pobreza e menor escolaridade (PAERATAKUL, LOVEJOY *et al.*, 2002) e essas diferenças são mais expressivas entre mulheres em comparação com homens (FLEGAL, CARROLL *et al.*, 2002, PAERATAKUL, LOVEJOY *et al.*, 2002).

Como foi observado em nossa amostra e confirmado pelos achados na literatura, idosos em geral, apresentam um baixo nível de exercício físico (TOMAS, GALAN-MERCANT *et al.*, 2017). Em nosso estudo, indivíduos não obesos e não sarcopênicos foram os que, em média, atenderam às recomendações mínimas de prática de exercício físico (≥ 150 min/semanais) medidas por meio do IPAQ. Estes níveis foram significativamente mais altos em comparação com os demais grupos.

Foi identificado em uma população idosos não institucionalizados, com média de idade de 70 anos, que níveis mais baixos de aptidão física estão associados com maior risco para OS (PEDRERO-CHAMIZO, GOMEZ-CABELLO *et al.*, 2015). Essa associação foi observada tanto para homens, quanto para mulheres e em octogenários, cujo risco de sarcopenia é mais alto (MUNOZ-ARRIBAS, MATA *et al.*, 2013). Quando observada a massa corporal, conforme era esperado, ambos os grupos de obesos apresentaram um peso significativamente maior em relação aos grupos não obesos ($p < 0,001$).

O exercício físico regular é um fator modificável que impacta significativamente na prevenção e tratamento da obesidade da população em geral ou da sarcopenia (SAITOH, ISHIDA *et al.*, 2017). Embora o exercício físico geralmente demonstre prevenir o ganho de peso e reduzir a massa gorda em pessoas com obesidade, além de melhorar a massa muscular e a força em idosos sarcopênicos, ainda existem dados muito limitados sobre a relação de exercício físico em estudos intervencionais em indivíduos com OS. Um estudo com 2221 coreanos com média de idade de 70 anos demonstrou a importância de intervenções específicas de exercício físico focadas no músculoesquelético (exercícios resistidos) e caminhadas, que resultaram em um risco até 53% e 49% menor de ocorrência de OS, respectivamente (HWANG, LIM *et al.*, 2012). Outro estudo também com uma amostra de idosos coreanos ($n=2264$) identificou que a intensidade da atividade física é um fator importante na prevenção da OS. Homens parecem reduzir em 51 e 75% o risco de OS com atividades de moderada e alta intensidade, respectivamente, em comparação com baixa

intensidade, enquanto que mulheres parecem ser beneficiadas apenas com atividades de alta intensidade, para o mesmo modelo de análise ajudado para fatores sociodemográficos e comorbidades diagnosticadas (RYU, JO *et al.*, 2013).

Interessantemente, em nosso estudo, quando foram comparados os valores de IMC entre idosos eutróficos sarcopênicos e não sarcopênicos, não foram encontradas diferenças significativas, o que contradiz o fato de que, normalmente, indivíduos sarcopênicos apresentam significativamente menor massa corporal devido às perdas preponderantes de massa magra. A manutenção de um peso corporal saudável é um dos focos principais em diretrizes e recomendações para melhora da qualidade de vida e diminuição dos riscos à saúde. A ênfase na perda de peso se deve, em grande parte, à crescente prevalência de obesidade em todas as populações, incluindo idosos (HEDLEY, OGDEN *et al.*, 2004). Idosos apresentam maior probabilidade de estar abaixo do peso em comparação com adultos jovens, estando mais suscetíveis à rápida perda de peso em resposta a doenças, estresse e o próprio processo de envelhecimento por si só (BALES E RITCHIE, 2002).

Também é importante ressaltar que a gordura corporal é mais volumosa que o tecido musculoesquelético, sendo assim, ocupa mais espaço subcutâneo. Considerando as perdas em massa magra ocorridas ao longo do envelhecimento e a concomitante manutenção e/ou ganhos em peso corporal em idosos, podemos concluir que há um aumento da gordura corporal para esta faixa etária. A perda de massa muscular está diretamente relacionada às reduções significativas na taxa metabólica basal e tendem a ser mais acentuadas após a quinta década de vida. Este é um importante fator relacionado a um provável aumento do risco de ganho de peso. O sobrepeso e a obesidade induzem condições clínicas subjacentes que são frequentemente acompanhadas de inflamação crônica, o que pode contribuir para o desenvolvimento da sarcopenia e outras condições associadas ao envelhecimento que, tomadas em conjunto, aumentam significativamente o risco de morbimortalidade

(ALVARADO, ZUNZUNEGUI *et al.*, 2008) e o comprometimento funcional (ROSENBERG, 2011).

O aumento da expectativa de vida está inevitavelmente ligado ao aumento da ocorrência de doenças e à deterioração funcional. Assim, a promoção do "envelhecimento saudável" é um objetivo emergente óbvio na busca do bem-estar e do envelhecimento bem-sucedido (BUCH, CARMELI *et al.*, 2016). A probabilidade de comprometimento e incapacidade funcional foi aproximadamente duas e três vezes maior nos homens e mulheres, respectivamente, diagnosticados com sarcopenia que quando comparados aos seus pares que apresentavam um índice de massa muscular esquelética normal (JANSSEN, HEYMSFIELD *et al.*, 2002). Interessantemente em nossa amostra, apenas em indivíduos sarcopênicos não obesos, houve significativamente maior prevalência de comprometimento funcional. A sarcopenia não é somente reconhecida como a perda de massa muscular, mas também, seu diagnóstico está associado a uma redução da função muscular e desempenho funcional (EWGSOP2, 2018/2019). Sendo assim, concomitantemente à sarcopenia, ocorre a dinapenia (perda de força muscular), o que impacta significativamente no desempenho funcional de idosos (FERRUCCI, GURALNIK *et al.*, 2004). Stenholm *et al.*, (2008) observaram que idosos com OS tinham menor força, declínio na velocidade de marcha e maior chance para desenvolver novas incapacidades. Os indivíduos com OS tendem a apresentar piores escores em testes de desempenho, principalmente em tarefas que envolvem a locomoção, e apresentam piores médias de velocidades de marcha mesmo com variações nas distâncias percorridas e com diferentes definições para a obesidade sarcopênica (BATSIS E VILLAREAL, 2018).

O declínio funcional é resultado de múltiplas cascatas interconectadas e se sobrepõem, interagindo ao longo do envelhecimento, o que dificulta a identificação de um limiar para o diagnóstico mais acurado e que estabeleça relação causal entre os fatores que resultam na fragilidade e, posteriormente, no comprometimento funcional em idosos.

A substituição do tecido muscular pelo acúmulo de gordura frequentemente resulta em depósitos de tecido adiposo intramuscular. A inatividade física por si só é um fator que resulta em depósitos de tecido adiposo intramuscular e, isso parece ocorrer e, taxas mais aceleradas que as perdas de massa magra, mesmo em indivíduos jovens quando submetidos a imobilização (MANINI, CLARK *et al.*, 2007). A via que resulta em aumento do tecido adiposo intramuscular sugere que esses depósitos são regulados de forma independente e podem afetar negativamente a manutenção e síntese de tecido muscular. Mesmo na ausência de obesidade, o envelhecimento por si só está associado a diminuição da quantidade e da função do músculo esquelético (HUGHES, FRONTERA *et al.*, 2001, KIM, PARK *et al.*, 2014, IDA, MURATA *et al.*, 2017) podendo ser acompanhado de um aumento da gordura visceral e em outros locais ectópicos prejudiciais, como músculos esqueléticos e fígado (KIM, YANG *et al.*, 2009, LANG, STREEPER *et al.*, 2010, SHAW, DENNISON *et al.*, 2017). Já foi amplamente discutida e estabelecida a relação gordura muscular ectópica e alterações no metabolismo lipídico (TCHERNOF E DESPRES, 2013, LIU E LI, 2015) e glicêmico (ARNER, ANDERSSON *et al.*, 2018, CHIA, EGAN *et al.*, 2018), bem como a associação destes fatores com uma menor força muscular (ROSSI, FANTIN *et al.*, 2011).

Uma análise de marcadores metabólicos em nossa amostra permitiu inferir alterações significativas que parecem estar relacionadas ao perfil de obesidade e/ou sarcopenia nos participantes da pesquisa. Com relação aos marcadores do metabolismo glicêmico, indivíduos obesos, independentemente da condição sarcopênica, apresentaram níveis significativamente mais altos de glicemia em jejum, em comparação com os grupos de idosos não obesos. Entretanto, o grupo sarcopênico não obeso também apresentou níveis alterados de glicemia em jejum, quando comparado ao grupo de idosos não sarcopênicos e não obesos. Comprometimentos relacionados à resistência à insulina tendem a ser comumente subjacentes ao sobrepeso/obesidade. Além disso, o grau de resistência à insulina também aumenta com a idade (FACCHINI, HUA *et al.*, 2001) e, portanto, os idosos correm um risco maior de

apresentar fatores de risco cardio-metabólicos (REAVEN, 1997, ROOS, ELMSTAHL *et al.*, 2017). Os resultados encontrados em nossa amostra demonstraram que apenas indivíduos não sarcopênicos e não obesos apresentaram os valores glicemia de jejum dentro do considerado normal. Nossos resultados indicam que a obesidade apresenta um papel preponderante para alterações no perfil glicêmico, entretanto também é possível observar que a sarcopenia também parece afetar as cascatas glicêmicas. Esses achados são confirmados quando analisamos que grupos de obesos, independentemente da condição de sarcopenia, apresentaram valores significativamente alterados de insulina, indicando resistência a esse hormônio. A insulina está diretamente relacionada à cascata de síntese proteica muscular na presença de concentrações plasmáticas aumentadas de aminoácidos (GUILLET, DELCOURT *et al.*, 2009, CHEVALIER, BURGOS *et al.*, 2015), ou seja, sua ação é dependente da biodisponibilidade de substratos proteicos, o que, no caso de desnutrição e/ou carência nutricional relacionada à proteínas, pode apresentar um impacto negativo, comprometendo a síntese de músculo esquelético (CRUZ-JENTOFT, KIESSWETTER *et al.*, 2017). A sinalização insulínica ocorre imediatamente após a alimentação e desempenha um papel fundamental na regulação da absorção de nutrientes. Estudos *in vivo* demonstraram previamente que a liberação de insulina é um dos principais estímulos sinalizadores da cascata de síntese de proteínas que resulta em ganho de massa muscular (via Akt/mTORC1) (HARMON, PROUD *et al.*, 1984). A infusão de insulina estimula a síntese proteica no músculo esquelético em modelos experimentais (PREEDY E GARLICK, 1986, LIECHTY, BOYLE *et al.*, 1992, WESTER, LOBLEY *et al.*, 2000). Tomados em conjunto, estes resultados sugerem que há uma resposta da síntese de proteínas musculares à insulina, o que nos permite inferir que não somente a obesidade, mas a condição sarcopênica também representa um impacto significativo para o metabolismo de síntese do músculo esquelético.

Considerando a cascata de sinalização para síntese proteica, vários hormônios têm sido envolvidos como tendo impacto na massa, força e função musculares. Entre eles, o hormônio

do crescimento (GH) tem sido um dos mais estudados (BRIOCHE, KIREEV *et al.*, 2014). Os níveis de GH são geralmente mais baixos e a amplitude e frequência da liberação pulsátil de GH são significativamente reduzidas nos idosos (BRIOCHE, KIREEV *et al.*, 2014). Assim, foi levantada a hipótese de que o GH seria útil na prevenção da perda de massa muscular relacionada à idade (GIANNOULIS, MARTIN *et al.*, 2012). A manutenção da massa muscular esquelética é regulada por um equilíbrio entre a síntese e degradação de proteínas. A ativação da via PI3K/Akt/mToR influencia a iniciação de processos que permitem a regulação positiva de uma subclasse de mRNAs que permite o aumento da taxa de síntese proteica. Um ponto importante para elucidar o papel do GH na síntese proteica é a sua estreita relação com o aumento da expressão de IGF-1 não somente no fígado, mas também a expressão deste hormônio no músculo esquelético (HAMEED, ORRELL *et al.*, 2003) e sua relação com a ativação das células satélites (GOLDSPINK E HARRIDGE, 2004) via PI3K/Akt/mToR. Contudo, em nossa amostra, apesar de níveis significativamente maiores de GH terem sido encontrados em indivíduos não sarcopênicos e não obesos, esses níveis não foram acompanhados de aumentos significativos para IGF-1, o que pode representar a predominância de outras vias anabólicas para manutenção/síntese de massa magra em idosos saudáveis.

Em nosso estudo indivíduos sarcopênicos e obesos apresentaram valores significativamente mais altos de hemoglobina glicada. A hemoglobina glicada representa a glicemia média nos últimos 2-3 meses, o que pode indicar a tendência de que o grupo que apresenta tanto obesidade quanto sarcopenia ser mais afetado do ponto de vista do metabolismo glicêmico, o que pode ter impacto direto sobre vias de síntese proteica, favorecendo a degradação da massa magra e, conseqüentemente intensificando a sarcopenia. Esses achados corroboram com a hipótese de que indivíduos obesos e sarcopênicos apresentam prejuízos mais acentuados para o metabolismo glicêmico, o que pode resultar em um maior comprometimento da via já previamente descrita que desfavorece a síntese proteica

e, por isso, parece afetar mais aqueles indivíduos que apresentam as condições concomitantes de obesidade e sarcopenia. Pacientes com resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) são candidatos a serem mais propensos à sarcopenia (PARK, GOODPASTER *et al.*, 2006, PARK, SEOK WON, GOODPASTER *et al.*, 2007). Esses pacientes, independente da idade, apresentam baixa massa muscular principalmente considerando-se os membros inferiores, o que frequentemente afeta a mobilidade (PARK, GOODPASTER *et al.*, 2007).

Ao longo do envelhecimento, os produtos finais de glicação avançada (AGEs), produzidos pela ligação não enzimática de glicose e proteínas, acumulam-se em vários tecidos, como por exemplo nos vasos sanguíneos (SINGH, BARDEN *et al.*, 2001, GENUTH, SUN *et al.*, 2005). A hiperglicemia crônica também acelera o acúmulo de AGEs, o que causa as complicações vasculares relacionadas ao DM2, como macro e micro-angiopatia, através do estresse oxidativo e inflamação crônica. No entanto, a correlação entre acúmulo de AGEs em, nos vasos sanguíneos em pacientes com DM2, com massa e força muscular reduzidas e diminuição do desempenho físico não está estabelecida com clareza. Além disso, a associação entre acúmulo de AGEs nos vasos sanguíneos e dislipidemia em pacientes com DM2 não foi determinada. Em um estudo recente não foram encontradas associações significativas que relacionassem a hemoglobina glicada com baixa massa muscular, força de preensão manual e força de membros inferiores, mensurada por meio do teste de extensão de joelhos (MORI, KURODA *et al.*, 2019).

Neste estudo, valores significativamente mais baixos de vitamina D foram encontrados no grupo de idosos sarcopênicos obesos, enquanto níveis próximos ao normal foram encontrados em indivíduos não sarcopênicos e não obesos. A vitamina D é o principal hormônio que regula a homeostase do fosfato de cálcio e o metabolismo ósseo mineral. Há evidências de que a vitamina D esteja implicada na regulação dos sistemas imune e cardiovascular, bem como na oncogênese e funções cognitivas (HOLICK, 2004). Há mais de três décadas, a observação clínica de pacientes com raquitismo sugeria uma associação entre

hipovitaminose D e diminuição de força muscular (YOSHIKAWA, NAKAMURA *et al.*, 1979). Evidências recentes confirmaram que a vitamina D pode modular a hipertrofia muscular (DAWSON-HUGHES, 2017). A hipovitaminose pode estar associada tanto ao processo degenerativo da sarcopenia, como já foi previamente discutido, quanto aos fatores relacionados à dieta e à carência nutricional, provocando um déficit importante desta substância, que impacta significativamente nas cascatas hipertróficas de manutenção e síntese de massa muscular. Por outro lado, em um estudo de revisão que avaliou ensaios clínicos randomizados que utilizaram suplementação com vitamina D não foram encontradas evidências de melhoras significativas da função muscular a partir da ingestão suplementar desta vitamina (HALFON, PHAN *et al.*, 2015). Pesquisas recentes têm associado níveis séricos inadequados de vitamina D com diversas doenças não relacionadas com o sistema musculoesquelético, tais como câncer (cólon, próstata e mama), doenças autoimunes e inflamatórias (esclerose múltipla, doença de Crohn), depressão e doenças cardiovasculares (DCVs), como hipertensão arterial (HAS), doença arterial coronariana (DAC) e insuficiência cardíaca (IC) (JORGE *et al.*, 2018). Portanto, podemos inferir que há uma relação consistente entre o status da vitamina D e a função muscular, o que em nossa amostra demonstrou ser relevante, uma vez que as diferenças significativas foram observadas em relação ao perfil sarcopênico associado à obesidade em comparação com aqueles que não apresentam nenhuma das duas condições.

Considerando o processo degenerativo que resulta na perda preponderante de massa muscular e o papel secretor dos adipócitos em pessoas com excesso de gordura corporal, é possível observar que há uma sobreposição em que ambos os processos compartilham uma característica em comum, que são altas concentrações de citocinas pró-inflamatórias, caracterizando uma inflamação crônica de baixo-grau. O próprio processo de envelhecimento por si só, vem frequentemente acompanhado de uma inflamação crônica de baixo-grau. O termo *inflammaging* é utilizado para descrever respostas orgânicas decorrentes de um

desequilíbrio no sistema imunológico que resulta em uma superativação de estímulos inflamatórios mediados por elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias (FULOP, WITKOWSKI *et al.*, 2018). Vários grupos relataram o componente inflamatório da sarcopenia, entretanto é possível identificar e inferir sobre a interação entre músculos, gordura e como a inflamação pode levar à perda de massa muscular, força muscular e contribuir para a OS (FRASCA, BLOMBERG *et al.*, 2017). Ao longo do curso do envelhecimento são observadas alterações no eixo endócrino-metabólico que caracterizam a imunossenescência e frequentemente referem a uma disfunção idade-dependente do sistema imunológico. A literatura já demonstrou que citocinas inflamatórias ativam muitas das vias moleculares envolvidas na degeneração do músculo esquelético, levando a um desequilíbrio entre a síntese e o catabolismo de proteínas (JO, LEE *et al.*, 2012, BUDUI, ROSSI *et al.*, 2015). Demonstrou-se que altos níveis de citocinas inflamatórias estão negativamente relacionados à força e massa muscular (VISSER, PAHOR *et al.*, 2002, SCHAAP, PLUIJM *et al.*, 2006). Aleman *et al.*, (2014) realizaram um estudo longitudinal de 5 anos com 115 homens e mulheres entre 60 e 84 anos e concluíram que o risco de perda de massa muscular esquelética total e apendicular era 1,29 vezes maior por unidade de aumento de IL-6 (pg/ml) e 1,28 vezes maior por unidade de aumento da proteína C reativa (PCR) de alta sensibilidade (mg/l).

Por outro lado, o tecido adiposo secreta várias citocinas, também denominadas adipocinas, bem como muitos outros fatores envolvidos na regulação de vários processos biológicos (MOHAMED-ALI, PINKNEY *et al.*, 1998, AHIMA E FLIER, 2000). As adipocinas são secretadas também por macrófagos que invadem o tecido provocando morte tecidual, o que tende a intensificar o processo degenerativo (TRAYHURN E WOOD, 2005, FERRANTE, 2007). A inflamação crônica de baixo grau causada pela secreção alterada de adipocinas pode modificar o metabolismo da glicose e lipídios e contribuir para o risco cardiometabólico de indivíduos com obesidade visceral (TRAYHURN E WOOD, 2005, FERRANTE, 2007). Tomados em conjunto, as evidências corroboram que a inflamação

forma um *overlapping* para as condições de obesidade e sarcopenia. Dessa maneira, nossos achados corroboram com a literatura, pois foi possível evidenciar que níveis mais altos de Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF- α) em indivíduos sarcopênicos e obesos, em comparação com os demais grupos. Além disso, indivíduos não sarcopênicos e obesos também apresentaram níveis mais altos desta citocina em comparação com ambos os grupos de indivíduos não obesos. Estes achados reforçam que a presença da sarcopenia parece ser um fator importante para aumentar a expressão das citocinas pró-inflamatórias, entretanto, a obesidade também demonstrou interferir significativamente neste perfil. Um estudo transversal realizado com 844 pessoas com 65 anos de idade que vivem na comunidade comparou a resposta inflamatória entre sarcopênicos, obesos, obesos sarcopênicos e não sarcopênicos e não obesos. Os resultados não mostraram diferença nos níveis séricos de IL-6 e TNF- α entre os grupos. Entretanto, a PCR foi maior entre os obesos e sarcopênicos (YANG, LI, *et al.*, 2015). Além disso, Zoico *et al.*, (2004) investigaram a relação entre diferentes qualidades musculares através da realização de biópsias, comparando-as com a composição corporal e inflamação em 16 homens sarcopênicos (idade entre 58 e 80 anos de idade). Os resultados demonstraram que o envelhecimento da massa muscular esquelética está associado não apenas à atrofia muscular, mas também com tecido adiposo, o que piora o perfil metabólico. Além disso, estudos mostraram correlações positivas entre o perfil inflamatório, adiposidade, alterações metabólicas e problemas vasculares sistêmicos, como espessura e rigidez de vasos em idosos (SCUTERI, ORRU, MORRELL, *et al.*, 2011). O dano microvascular correlacionado com artérias mais rígidas pode ser o elo entre a adiposidade, inflamação e dano vascular sistêmico. Além disso, apesar de indivíduos sarcopênicos apresentarem baixa massa e força muscular, não está claro se o perfil inflamatório e metabólico está mais relacionado à baixa massa magra ou ao alto teor de gordura em pessoas sarcopênicas e não sarcopênicas (SCUTERI, ORRU, MORRELL *et al.*, 2012).

CONCLUSÃO

Em resumo, os resultados apresentados neste estudo indicaram que houve diferenças significativas em indivíduos obesos e/ou sarcopênicos, quanto a variáveis relacionadas à idade, sexo, atividade física e funcionalidade, além de marcadores metabólicos e inflamatórios, em comparação com os grupos de indivíduos não obesos e não sarcopênicos. Estudos prospectivos e ensaios clínicos controlados podem auxiliar a compreender o papel destas variáveis na obesidade, na sarcopenia e na presença de ambas as condições concomitantemente.

REFERÊNCIAS

- Ahima, R. S. And Flier, J. S. (2000). "Adipose tissue as an endocrine organ." *Trends in Endocrinology & Metabolism* 11(8): 327-332.
- Alam, I., Ng T.P., Larbi A. Does inflammation determine whether obesity is metabolically healthy or unhealthy? The prospect of aging. *Mediators Inflamm* 2012; 456456.
- Alemán-mateo, H., López Teros M.T., Ramírez F.A. Astiazarán-garcía H. Association between insulin resistance and low appetizing skeletal muscle mass: evidence of a cohort study in participants of older men and women living in the community. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69: 871–877.
- Allott, E.H., Hursting, S.D., 2015. Obesity and cancer: mechanistic insights from transdisciplinary studies. *Endocr. Relat. Cancer* 22, R365–386.
- Alvarado, B. E., zunzunegui, m. V., beland, f. And bamvita, j. M. (2008). "Life course social and health conditions linked to frailty in Latin American older men and women." *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 63(12): 1399-1406.
- Arner, P., Andersson, D. P., Backdahl, J., Dahlman, I. And Ryden, M. (2018). "Weight Gain and Impaired Glucose Metabolism in Women Are Predicted by Inefficient Subcutaneous Fat Cell Lipolysis." *Cell Metab* 28(1): 45-54 e43.
- Bahat, G., et al. Cutoff points to identify sarcopenia according to the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP). *Clin Nutr*, 2016.
- Bales, C. W., Ritchie, C. S. (2002). "Sarcopenia, weight loss and nutritional fragility in the elderly." *Annu Rev Nutr* 22: 309-323.
- Batsis, J. A. And Villareal, D. T. (2018). "Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies." *Nat Rev Endocrinol* 14(9): 513-537.
- Batsis, J.A., Barre, L.K., Mackenzie, T.A., Pratt, S.I., Lopez-Jimenez, F., Bartels, S.J., 2013. Variation in the prevalence of sarcopenia and obesity in the elderly associated with different definitions of research: data on dual-energy x-ray absorptiometry of National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *J. Am. Geriatr. Soc.* 61, 974–980
- Batsis, J.A., et al. Sarcopenia, obesity and inflammation: Results of the National Health and Nutrition Examination. 1999e2004 *Clinical Nutrition* (2016).
- Beaudart, C., Rizzolimi, R., Bruyère, O., Reginster, J.Y., Biver. Sarcopenia: burden and challenges to public health. *Arch. Public Health* 2014; 72, 45.
- Bell K.E., Von Allmen, M.T., Devries M.C et al. Muscle disuse as a fundamental problem in muscle loss related to sarcopenia and dysfunction. *J Frailty Aging* 2016;5(1):33–41.

- Benton, M.J., Whyte, M.D., Dyal, B.W. Sarcopenic obesity: strategies for management. *Am J Nurs*; 111:38-44; quiz 45-6.
- Bollheimer, L. C., Buettner, R., Pongratz, G., Brunner-ploss, R., Hechtel, C., Banas, M., Singler, K., Hamer, O. W., Stroszczyński, C., Sieber, C. C., Fellner, C. (2012). "Sarcopenia in the aging high-fat fed rat: a pilot study for modeling sarcopenic obesity in rodents." *Biogerontology* 13(6): 609-620.
- Brioche, T., Kireev, R. A., Cuesta, S., Gratas-Delamarche, A., Tresguerres, J. A., Gomez-Cabrera, M. C. And Vina, J. (2014). "Growth hormone replacement therapy prevents sarcopenia by a dual mechanism: improvement of protein balance and of antioxidant defenses." *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 69(10): 1186-1198.
- Brucki, S.M., et al. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*, 2003. 61(3B): p. 777-81.
- Buch, A., Carmeli, E., Boker, L. K., Marcus, Y., Shefer, G., Kis, O., Berner, Y. And Stern, N. (2016). "Muscle function and fat content in relation to sarcopenia, obesity and frailty of old age--An overview." *Exp Gerontol* 76: 25-32.
- Budui, S. L., Rossi, A. P. And Zamboni, M. (2015). "The pathogenetic bases of sarcopenia." *Clin Cases Miner Bone Metab* 12(1): 22-26.
- Burger, H.G., Dudley E.C., Robertson D.M. Hormonal changes in the menopause transition. *Dennerstein L Recent Prog Horm Res.* 2002; 57:257-75.
- Calvani, R., Joseph, A.M., Adihetty, P.J et al. Mitochondrial pathways in sarcopenia of aging and disuse muscle atrophy. *Biol Chem* 2013; 394:393–414.
- Cesari, M., Landi F., Vellas, B., Bernabei, R., Marzetti, E. Sarcopenia and physical frailty: two sides of the same coin. *Front. Aging Neurosci.* 6, 192; 2014.
- Chevalier, S., Burgos, S. A., Morais, J. A., Gougeon, R., Bassil, M., Lamarche, M. And Marliss, E. B. (2015). "Protein and glucose metabolic responses to hyperinsulinemia, hyperglycemia, and hyperaminoacidemia in obese men." *Obesity (Silver Spring)* 23(2): 351-358.
- Chia, C. W., Egan, J. M. And Ferrucci, L. (2018). "Age-Related Changes in Glucose Metabolism, Hyperglycemia, and Cardiovascular Risk." *Circ Res* 123(7): 886-904.
- Clark, B. C. And Manini, T. M. (2008). "Sarcopenia \neq dynapenia." *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 63(8): 829-834.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2018 Oct 12.

- Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., Martin, F. C., Michel, J. P., Rolland, Y., Schneider, S. M., Topinkova, E., Vandewoude, M., Zamboni, M. And European Working Group On Sarcopenia In Older, P. (2010). "Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People." *Age Ageing* 39(4): 412-423.
- Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyere, O., Cederholm, T., Cooper, C., Landi, F., Rolland, Y., Sayer, A. A., Schneider, S. M., Sieber, C. C., Topinkova, E., Vandewoude, M., Visser, M., Zamboni, M., Writing Group For The European Working Group On Sarcopenia In Older, P. And The Extended Group For, E. (2019). "Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis." *Age Ageing* 48(1): 16-31.
- Cruz-Jentoft, A. J., Kiesswetter, E., Drey, M. And Sieber, C. C. (2017). "Nutrition, frailty, and sarcopenia." *Aging Clin Exp Res* 29(1): 43-48.
- Cruz-Jentoft, A.J; Landi F., Schneider, S.M et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing* 2014;43(6):748–59.
- Dam, T.T., Peters, K.W., Fragala, M., Cawthon, P.M., Harris, T.B., McLean, R., Shardell, M., Alley, D.E., Kenny, A., Ferrucci, L., Guralnik, J., Kiel, D.P., Kritchevsky, S., Vassileva, M.T., Studenski, S., 2014. An evidence-based comparison of operational criteria for the presence of sarcopenia. *J. Gerontol. A: Biol. Sci. Med. Sci.* 69, 584–590.
- Dawson-Hughes, B. (2017). "Vitamin D and muscle function." *J Steroid Biochem Mol Biol* 173: 313-316.
- Diz, J. B. M., Queiroz, B. Z. D., Tavares, L. B. And Pereira, L. S. M. (2015). "Prevalence of sarcopenia among the elderly: findings from broad cross-sectional studies in a range of countries." *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia* 18(3): 665-678.
- Duvigneaud, N., Matton, L., Wijndaele, K., et al. Relationship of obesity with physical activity, aerobic fitness and muscle strength in Flemish adults. *J. Sports Med Phys Fitness* 2008; 48:201-10.
- Evans, W.J., Paolisso, G., Abbatecola, A.M., Corsonello, A., Bustacchini, S., Strollo, F., Lattanzio, F. Frailty and muscle metabolism dysregulation in the elderly. *Biogerontology* 11, 527–536; 2010.
- Ewgsop, (The European Working Group on Sarcopenia in Older People). Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*, v.39, p. 412–423.2010.
- Fabbri, E., Zoli, M., Gonzalez-Freire, M., Salive, M.E., Studenski ,S.A., Ferrucci, L. Aging and multimorbidity: new tasks, priorities, and frontiers forintegrated gerontological and clinical research. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2015;16,640–647.
- Facchini, F. S., Hua, N., Abbasi, F. And Reaven, G. M. (2001). "Insulin resistance as a predictor of age-related diseases." *J Clin Endocrinol Metab* 86(8): 3574-3578.

- Ferrante, A. W., Jr. (2007). "Obesity-induced inflammation: a metabolic dialogue in the language of inflammation." *J Intern Med* 262(4): 408-414.
- Ferrucci, L., Guralnik, J. M., Studenski, S., Fried, L. P., Cutler, G. B., Jr., Walston, J. D. And Interventions On Frailty Working, G. (2004). "Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report." *J Am Geriatr Soc* 52(4): 625-634.
- Fielding, R., et al. Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology, and Consequences. *International* (2011).
- Flegal, K. M., Carroll, M. D., Ogden, C. L. And Johnson, C. L. (2002). "Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000." *JAMA* 288(14): 1723-1727.
- Frasca, D., Blomberg, B. B. And Paganelli, R. (2017). "Aging, Obesity, and Inflammatory Age-Related Diseases." *Front Immunol* 8: 1745.
- Fulop, T., Witkowski, J. M., Olivieri, F. And Larbi, A. (2018). "The integration of inflammaging in age-related diseases." *Semin Immunol* 40: 17-35.
- Gallagher, D., Ruts, E., Visser, M., Heshka, S., Baumgartner, R. N., Wang, J., Pierson, R. N., Pi-Sunyer, F. X., Heymsfield, S. B. (2000). "Weight stability masks sarcopenia in elderly men and women." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 279(2): E366-375.
- Genuth, S., Sun, W., Cleary, P., Sell, D. R., Dahms, W., Malone, J., Sivitz, W., Monnier, V. M. And Group, D. S. C. A. S. (2005). "Glycation and carboxymethyllysine levels in skin collagen predict the risk of future 10-year progression of diabetic retinopathy and nephropathy in the diabetes control and complications trial and epidemiology of diabetes interventions and complications participants with type 1 diabetes." *Diabetes* 54(11): 3103-3111.
- Giannoulis, M. G., Martin, F. C., Nair, K. S., Umpleby, A. M. And Sonksen, P. (2012). "Hormone replacement therapy and physical function in healthy older men. Time to talk hormones?" *Endocr Rev* 33(3): 314-377.
- Goldspink, G. And Harridge, S. D. (2004). "Growth factors and muscle ageing." *Exp Gerontol* 39(10): 1433-1438.
- Guillet, C., Delcourt, I., Rance, M., Giraudet, C., Walrand, S., Bedu, M., Duche, P. And Boirie, Y. (2009). "Changes in basal and insulin and amino acid response of whole body and skeletal muscle proteins in obese men." *J Clin Endocrinol Metab* 94(8): 3044-3050.
- Hagstromer, M.P. Oja, and Sjostrom M. The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): a study of concurrent and construct validity. *Public Health Nutr*, 2006. 9(6): p. 755-62.
- Halfon, M., Phan, O. And Teta, D. (2015). "Vitamin D: a review on its effects on muscle strength, the risk of fall, and frailty." *Biomed Res Int* 2015: 953241.

- Hameed, M., Orrell, R. W., Cobbold, M., Goldspink, G. And Harridge, S. D. (2003). "Expression of IGF-I splice variants in young and old human skeletal muscle after high resistance exercise." *J Physiol* 547(Pt 1): 247-254.
- Harmon, C. S., Proud, C. G. And Pain, V. M. (1984). "Effects of starvation, diabetes and acute insulin treatment on the regulation of polypeptide-chain initiation in rat skeletal muscle." *Biochem J* 223(3): 687-696.
- Heber, D., Ingles, S., Ashley, J. M., Maxwell, M. H., Lyons, R. F., Elashoff, R. M. (1996). "Clinical detection of sarcopenic obesity by bioelectrical impedance analysis." *Am J Clin Nutr* 64(3 Suppl): 472S-477S.
- Holick, M. F. (2004). "Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease." *Am J Clin Nutr* 80(6 Suppl): 1678S-1688S.
- Hotamisligil, G.S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444:860-7.
- Hughes, V. A., Frontera, W. R., Wood, M., Evans, W. J., Dallal, G. E., Roubenoff, R. And Fiatarone Singh, M. A. (2001). "Longitudinal muscle strength changes in older adults: influence of muscle mass, physical activity, and health." *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56(5): B209-217.
- Hwang, B., Lim, J. Y., Lee, J., Choi, N. K., Ahn, Y. O., Park, B. J. (2012). "Prevalence rate and associated factors of sarcopenic obesity in korean elderly population." *J Korean Med Sci* 27(7): 748-755.
- Ida, S., Murata, K., Ishihara, Y., Imataka, K., Kaneko, R., Fujiwara, R. And Takahashi, H. (2017). "[A comparison of the associations of dynapenia and sarcopenia with fear of falling in elderly diabetic patients]." *Nihon Ronen Igakkai Zasshi* 54(4): 537-545.
- Ishikawa M, Kitayama J, Kazama S, Hiramatsu T, Hatano K, Nagawa H. Plasma adiponectin and gastric cancer. *Clin Cancer Res*. 2005;11:466-72.
- Janssen, I., Heymsfield, S. B. And Ross, R. (2002). "Low Relative Skeletal Muscle Mass (Sarcopenia) In Older Persons Is Associated With Functional Impairment And Physical Disability." *J Am Geriatr Soc* 50(5): 889-896.
- Jorge, A.J.L., Cordeiro, J. R., Rosa, M. L. G., Bianchi, D. B. C. 2018."Deficiência da Vitamina D e Doenças Cardiovasculares." *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 2018;31(4)422-432.
- Kaeberlein, M., Rabinovitch P.S., Martin, G.M, 2015. Healthy aging: The ultimate preventative medicine. *Science* 350, 1191–1193.
- Kim, T. N., Park, M. S., Ryu, J. Y., Choi, H. Y., Hong, H. C., Yoo, H. J., Kang, H. J., Song, W., Park, S. W., Baik, S. H., Newman, A. B. And Choi, K. M. (2014). "Impact of visceral fat on skeletal muscle mass and vice versa in a prospective cohort study: the Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS)." *PLoS One* 9(12): e115407.

- Kim, T. N., Yang, S. J., Yoo, H. J., Lim, K. I., Kang, H. J., Song, W., Seo, J. A., Kim, S. G., Kim, N. H., Baik, S. H., Choi, D. S. And Choi, K. M. (2009). "Prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in Korean adults: the Korean sarcopenic obesity study." *Int J Obes (Lond)* 33(8): 885-892.
- Kim, T.N., Park, M.S., Lim, K.I, et al. (2013) Relationships between sarcopenic obesity and insulin resistance, inflammation, and vitamin D status: the Korean Sarcopenic Obesity Study. *Clin Endocrinol* 78:525–532
- Lang, T., Streeper, T., Cawthon, P., Baldwin, K., Taaffe, D. R. And Harris, T. B. (2010). "Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment." *Osteoporos Int* 21(4): 543-559.
- Liechty, E. A., Boyle, D. W., Moorehead, H., Liu, Y. M. And Denne, S. C. (1992). "Effect of hyperinsulinemia on ovine fetal leucine kinetics during prolonged maternal fasting." *Am J Physiol* 263(4 Pt 1): E696-702.
- Liu, H. H., Li, J. J. (2015). "Aging and dyslipidemia: a review of potential mechanisms." *Ageing Res Rev* 19: 43-52.
- Manini, T. M., Clark, B. C., Nalls, M. A., Goodpaster, B. H., Ploutz-Snyder, L. L. And Harris, T. B. (2007). "Reduced physical activity increases intermuscular adipose tissue in healthy young adults." *Am J Clin Nutr* 85(2): 377-384.
- Marchand, W.R et al. Age-related changes of the functional architecture of the cortico-basal ganglia circuitry during motor task execution, *NeuroImage* 55 (1) (2011) 194–203.
- Mohamed-Ali, V., Pinkney, J. H. And Coppack, S. W. (1998). "Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ." *International journal of obesity* 22(12): 1145.
- Moreira, P.L., Villas Boas, P.J.F., Ferreira, A.L.A. Associação entre estresse oxidativo e estado nutricional em idosos. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2014; 60(1).
- Mori, H., Kuroda, A., Ishizu, M., Ohishi, M., Takashi, Y., Otsuka, Y., Taniguchi, S., Tamaki, M., Kurahashi, K., Yoshida, S., Endo, I., Aihara, K. I., Funaki, M., Akehi, Y. And Matsuhisa, M. (2019). "Association of accumulated advanced glycation end-products with a high prevalence of sarcopenia and dynapenia in patients with type 2 diabetes." *J Diabetes Investig* 10(5): 1332-1340.
- Munoz-Arribas, A., Mata, E., Pedrero-Chamizo, R., Espino, L., Gusi, N., Villa, G., Gonzalez-Gross, M., Casajus, J. A., Ara, I. And Gomez-Cabello, A. (2013). "[Sarcopenic obesity and physical fitness in octogenarians: the multi-center EXERNET Project]." *Nutr Hosp* 28(6): 1877-1883.
- Narici, M.V., Maffulli, N. Sarcopenia: Characteristics, Mechanisms and Functional Significance. *Br Med Bull*, v.95, p.139-159, 2010.
- Nascimento, C.M., Inglesb, M., Salvador-Pascuala, A., Cominetti, M.R., Gomez-Cabreraa, M.C., Viñaa, J. Sarcopenia, frailty and their prevention by exercise. *Free Radical Biology and Medicine*. Volume 132, 20 February 2019, Pages 42-49.

- Paeratakul, S., Lovejoy, J. C., Ryan, D. H. And Bray, G. A. (2002). "The relation of gender, race and socioeconomic status to obesity and obesity comorbidities in a sample of US adults." *Int J Obes Relat Metab Disord* 26(9): 1205-1210.
- Park, S. W., Goodpaster, B. H., Strotmeyer, E. S., De Rekeneire, N., Harris, T. B., Schwartz, A. V., Tylavsky, F. A. And Newman, A. B. (2006). "Decreased muscle strength and quality in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study." *Diabetes* 55(6): 1813-1818.
- Park, S. W., Goodpaster, B. H., Strotmeyer, E. S., Kuller, L. H., Broudeau, R., Kammerer, C., De Rekeneire, N., Harris, T. B., Schwartz, A. V. And Tylavsky, F. A. (2007). "Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study." *Diabetes care* 30(6): 1507-1512.
- Pedrero-Chamizo, R., Gomez-Cabello, A., Melendez, A., Vila-Maldonado, S., Espino, L., Gusi, N., Villa, G., Casajus, J. A., Gonzalez-Gross, M. And Ara, I. (2015). "Higher levels of physical fitness are associated with a reduced risk of suffering sarcopenic obesity and better perceived health among the elderly: the EXERNET multi-center study." *J Nutr Health Aging* 19(2): 211-217.
- Pierine, D.T., Nicola, M., Oliveira, E.P. Sarcopenia: alterações metabólicas e consequências no envelhecimento. *R. bras. Ci. e Mov* 2009;17(3):96-103.
- Powers, S.K., Howley, E.T. *Fisiologia do Exercício: teoria e aplicação ao Condicionamento e ao desempenho*. 3ªed. São Paulo: Manole, 2000.
- Preedy, V. R. And Garlick, P. J. (1986). "The response of muscle protein synthesis to nutrient intake in postabsorptive rats: the role of insulin and amino acids." *Biosci Rep* 6(2): 177-183.
- Reaven, G. M. (1997). "Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. 1988." *Nutrition* 13(1): 65; discussion 64, 66.
- Rolland, Y., Lauwers-Cances, V., Cristini, C., et al. Difficulties with physical function associated with obesity, sarcopenia, and sarcopenic-obesity in community-dwelling elderly women: the EPIDOS (EPIDemiologie de l'OSteoporose) Study. *Am J Clin Nutr* 2009; 89:1895-900.
- Roos, V., Elmstahl, S., Ingelsson, E., Sundstrom, J., Arnlov, J. And Lind, L. (2017). "Metabolic Syndrome Development During Aging with Special Reference to Obesity Without the Metabolic Syndrome." *Metab Syndr Relat Disord* 15(1): 36-43.
- Rosenberg, I. H. (2011). "Sarcopenia: origins and clinical relevance." *Clin Geriatr Med* 27(3): 337-339.
- Rosenberg, I.H (1989) Summary comments. *Am.J. Clin. Nutr.* 50(Suppl.): 1231-1233.
- Rossi, A. P., Fantin, F., Zamboni, G. A., Mazzali, G., Rinaldi, C. A., Del Giglio, M., Di Francesco, V., Barillari, M., Pozzi Mucelli, R. And Zamboni, M. (2011). "Predictors of

- ectopic fat accumulation in liver and pancreas in obese men and women." *Obesity* (Silver Spring) 19(9): 1747-1754.
- Ryu, M., Jo, J., Lee, Y., Chung, Y. S., Kim, K. M. And Baek, W. C. (2013). "Association of physical activity with sarcopenia and sarcopenic obesity in community-dwelling older adults: the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey." *Age Ageing* 42(6): 734-740.
- Saitoh, M., Ishida, J. And Springer, J. (2017). "Physical activity for the prevention and treatment of sarcopenic obesity." *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 8(3): 518-519.
- Sanchez-Garcia, S., et al. Anthropometric measures and nutritional status in a healthy elderly population. *BMC Public Health*, 2007; 7(2):1-9.
- Santilli, V., Bernetti, A., Mangone, M., Paoloni, M., 2014. Clinical definition of sarcopenia. *Clin.Cases Miner. Bone Metab.* 11, 177–180.
- Schaap, L. A., Pluijm, S. M., Deeg, D. J. And Visser, M. (2006). "Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength." *Am J Med* 119(6): 526 e529-517.
- Scuteri, A., Orru, M., Morrell, C., Piras, M. G., Taub, D., Schlessinger, D., ... Lakatta, E. G. (2011). Independent and additive effects of cytokine patterns and the metabolic syndrome on arterial aging in the SardiNIA Study. *Atherosclerosis*, 215(2), 459–464. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.023
- Scuteri, A., Orru, M., Morrell, C. H., Tarasov, K., Schlessinger, D., Uda, M., & Lakatta, E. G. (2012). Associations of large artery structure and function with adiposity: Effects of age, gender, and hypertension. *The SardiNIA Study. Atherosclerosis*, 221(1), 189–197. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.045
- Shafiee, G., Keshtkar, A., Soltani, A., Ahadi, Z., Larijani, B., Heshmat, R. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta- analysis of general population studies. *Send to J Diabetes Metab Disord.* 2017 May 16; 16:21. doi: 10.1186/s40200-017-0302-x. eCollection 2017.
- Shaw, S. C., Dennison, E. M. And Cooper, C. (2017). "Epidemiology of Sarcopenia: Determinants Throughout the Lifecourse." *Calcif Tissue Int* 101(3): 229-247.
- Silva, C.F., Passos, V.M.A., Barreto, S.M. Frequência e repercussão da sobrecarga de cuidadoras familiares de idosos com demência. *Rev Bras Geriatr Gerontol.* 2012; 15(4):707-31.
- Singh, R., Barden, A., Mori, T. And Beilin, L. (2001). "Advanced glycation end-products: a review." *Diabetologia* 44(2): 129-146.
- Stenholm, S., et al. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2008;11:693-700.
- Tchernof, A., Despres, J. P. (2013). "Pathophysiology of human visceral obesity: an update." *Physiol Rev* 93(1): 359-404.

- Tomas, M. T., Galan-Mercant, A., Carnero, E. A. And Fernandes, B. (2017). "Functional Capacity and Levels of Physical Activity in Aging: A 3-Year Follow-up." *Front Med (Lausanne)* 4: 244.
- Trayhurn, P. And Wood, I. S. (2005). "Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity." *Biochem Soc Trans* 33(Pt 5): 1078-1081.
- Tuncman, G., Hirosumi, J., Solinas, G., Chang, L., Karin, M., Hotamisligil, G.S. Functional in vivo interactions between JNK1 and JNK2 isoforms in obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103:10741-6.
- VanSwearingen, J.M., Studenski, S.A. Aging, motor skill, and the energy cost of walking: implications for the prevention and treatment of mobility decline in older persons, *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.* 69 (11) (2014) 1429–1436.
- Visser, M., Pahor, M., Taaffe, D. R., Goodpaster, B. H., Simonsick, E. M., Newman, A. B., Nevitt, M. And Harris, T. B. (2002). "Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study." *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 57(5): M326-332.
- Wannamethee, S.G., Atkins J.L. (2015) Muscle loss and obesity: the health implications of sarcopenia and sarcopenic obesity. *Proc Nutr Soc* 74:405–412.
- Wester, T. J., Lobley, G. E., Birnie, L. M. And Lomax, M. A. (2000). "Insulin stimulates phenylalanine uptake across the hind limb in fed lambs." *J Nutr* 130(3): 608-611.
- Woo, J. Sarcopenia. *Clin Geriatr Med* 33 (2017) 305-314.
- Woo, J., Leung, J. Anthropometric cut points for definition of sarcopenia based on incident mobility and physical limitation in older Chinese people. *J Gerontol Biol Sci Med Sci* 2016;71(7):935–40.
- Yoshikawa, S., Nakamura, T., Tanabe, H. And Imamura, T. (1979). "Osteomalacic myopathy." *Endocrinol Jpn* 26(Suppl): 65-72.
- Zoico, E., Di Francesco, V., Guralnik, J. *et al.* Physical disability and muscular strength in relation to obesity and different body composition indexes in a sample of healthy elderly women. *Int J Obes* 28, 234–241 (2004)