



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

ANA MANUELA NOGUEIRA DA ROCHA

SARCOPENIA E ENVELHECIMENTO

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE NUTRIÇÃO CLÍNICA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR FERNANDO JOSÉ LOPES DOS SANTOS**

FEVEREIRO 2011

ÍNDICE

Resumo.....	3
Abstract	5
Lista de Abreviaturas	7
Introdução.....	8
Metodologia	12
Definição de sarcopenia	13
Métodos de avaliação da sarcopenia	17
Etiologia e mecanismos da sarcopenia.....	22
Alterações musculares que ocorrem com o envelhecimento.....	23
Alterações hormonais que ocorrem com o envelhecimento.....	36
Actividade física.....	42
Plano Alimentar.....	50
Conclusões	59
Referências Bibliográficas	61

RESUMO

O processo de envelhecimento está associado a modificações que incluem um declínio da função neuromuscular e conseqüente redução da massa e força muscular. A sarcopenia é um fenómeno central no processo de envelhecimento na medida em que pode ser agravada por outras alterações desencadeadas pelo envelhecimento a outros níveis e estas podem ser agravadas pela sarcopenia que entretanto se desenvolve. Esta sarcopenia que se inicia por volta da 3^a, 4^a década de vida leva a uma progressiva incapacidade e perda de independência.

Nestas circunstâncias, este trabalho tem como objectivo conhecer os mecanismos que estão implicados nestes processos para melhor estabelecer estratégias de abordagem no sentido de atrasar ou prevenir o seu desenvolvimento e, com isso, promover um envelhecimento saudável que está sempre associado a maior longevidade e melhor qualidade de vida.

Os mecanismos que ocorrem com o envelhecimento e que contribuem para o desenvolvimento da sarcopenia são múltiplos e incluem: aumento da apoptose e disfunção mitocondrial nos miócitos, processos neurodegenerativos (perda de motoneurónios alfa), redução dos níveis de hormonas anabólicas (testosterona, estrogénios, GH, IGF-1), aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6), stress oxidativo devido à acumulação de radicais livres, sedentarismo e ingestão nutricional inadequada. De todos estes factores responsáveis pela sarcopenia do envelhecimento a inactividade física e a ingestão nutricional inadequada, além de estarem relacionados com os principais mecanismos celulares subjacentes à sarcopenia, são factores modificáveis pelo que merecem especial importância como estratégia de intervenção com o objectivo de atrasar a progressão da sarcopenia. O exercício de resistência é o melhor tipo de exercício para aumentar a massa e força muscular embora o exercício aeróbico também tenha benefícios importantes. O aumento da quantidade e da qualidade de proteínas na dieta parece ser uma das estratégias mais importantes para

promover a síntese proteica muscular e deste modo contribuir para o aumento da massa e força muscular.

Assim, apesar da sarcopenia ser uma das características mais marcantes de um processo fisiológico e irreversível, o envelhecimento, é possível estabelecer estratégias que permitam atrasar ou prevenir o seu desenvolvimento e assim promover um envelhecimento saudável.

Como metodologia foi feita uma revisão pormenorizada sobre a literatura disponível e recente nas bases de dados PubMed, ScienceDirect e b-On utilizando as seguintes palavras-chave: sarcopenia, processo de envelhecimento, inflamação, músculo-esquelético, massa muscular, força muscular, composição corporal, actividade física e necessidades alimentares.

ABSTRACT

The aging process is associated to changes that include neuromuscular dysfunction and the consequent loss of muscle mass and strength. Sarcopenia is a central phenomenon in the aging process, since it can be aggravated by other changes triggered by different levels of aging, and these can be aggravated by the evolving sarcopenia. This sarcopenia, which initiates around the 3rd to 4th life decades leads to progressive inability and loss of independence.

On these circumstances this work's goals are to know the mechanisms implied in these processes to better establish approaching strategies intending to delay or prevent its development and therefore promote an healthy aging which will always be associated to a longer longevity and better life quality.

The mechanisms occurring with aging and which contribute to development of sarcopenia are multiple, and include: increased apoptosis and mitochondrial dysfunction in muscle cells, neurodegenerative processes (loss of alpha motor neurons), reduced circulating levels of anabolic hormones (testosterone, estrogens, GH, IGF-1), increased production of pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-6), oxidative stress due to free radicals accumulation, sedentary lifestyle and inadequate nutritional ingestion. From all these age-related sarcopenia responsible factors, physical inactivity and inadequate nutritional ingestion, besides being related to the main cellular mechanisms underlying sarcopenia, are modifiable factors, from which deserving special importance as intervention strategies with a goal to delay sarcopenia's progression. The resistance exercise is the best type of exercise to increase muscle mass and strength, although aerobic exercise also has important benefits. The increased amount and quality of dietary protein seems to be one of the most important strategies to promote muscle protein synthesis, and thus contributing to the increase of muscle mass and strength.

This way, even though sarcopenia is one of the most marking characteristics of a physiological and irreversible process - aging - it is possible to establish strategies to allow delaying or preventing its development and so promoting a healthy aging.

Methodologically, a detailed review on available and recent literature on the PubMed, ScienceDirect and b-On databases was made using the following key-words: sarcopenia, aging process, inflammation, skeletal muscle, muscle mass, muscle strength, body composition, physical activity and nutritional needs.

LISTA DE ABREVIATURAS

ATP – adenosina trifosfato

BIA – análise de impedância bioelétrica

CAT – catalase

DEXA - absorciometria de raios-x de dupla energia

DHEA – dehidroepiandrosterona

DNA – ácido desoxirribonucleico

GH – hormona de crescimento

GPx – glutathiona peroxidase

IGF-1 – factor de crescimento insulina-*like* – 1

IGF-1Ea – factor de crescimento insulina-*like* – 1Ea

IL-6 – interleucina 6

MGF – factor de crescimento mecânico

PCR – proteína C reactiva

PEF – pico de fluxo expiratório

PGC - 1 α - “*peroxissome proliferator-activated receptor- γ coactivador 1 α* ”

pQCT - tomografia computadorizada quantitativa periférica

PSA – antígeno específico da próstata

RM – ressonância magnética

ROS – espécies reactivas de oxigénio

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SOD – superóxido-dismutase

TC – tomografia computadorizada

TNF - factor de necrose tumoral alfa

INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento está associado a um declínio da função neuromuscular e consequente perda de massa e força muscular – sarcopenia. O termo sarcopenia, de origem grega, foi criado por Irwin Rosenberg em 1989: *sarx* significa “carne” e *penia* significa perda (Rosenberg, 1989).

Com a recente melhoria das técnicas usadas para avaliar a composição corporal e a disponibilidade de um maior número de dados epidemiológicos a definição actual de sarcopenia inclui, além da diminuição da massa muscular, sugerida por Rosenberg, a diminuição da força e da qualidade funcional muscular (Iannuzzi-Sucich M *et al*, 2002; Rolland Y *et al*, 2008; Abellan Van Kan G, 2009).

A sarcopenia inicia-se por volta da 3ª ou 4ª década de vida mas a sua prevalência varia nos vários grupos de idosos em parte devido às dificuldades práticas e alterações na aferição da massa muscular ocorridas nos últimos 20 anos (Abellan Van Kan G, 2009).

Os métodos de avaliação da massa muscular mais usados na prática clínica são a antropometria, a análise de impedância bioeléctrica (BIA) e a absorciometria de raios-x de dupla energia (DEXA) uma vez que são métodos baratos, de fácil utilização e facilmente disponíveis (Morley JE, 2008; Abellan Van Kan G, 2009; Pahor M *et al*, 2009). A ressonância magnética (RM), a tomografia computadorizada (TC) e a excreção de creatinina são os métodos “golden standard” para avaliar a massa muscular mas, a TC e a RM são métodos dispendiosos e que exigem operador especializado e a excreção de creatinina além de ser um método complexo tem valores variáveis dependendo da sua produção não-muscular, da actividade física e da função renal e portanto não são indicados para a prática clínica (Morley JE, 2008; Abellan Van Kan G, 2009; Pahor M *et al*, 2009). Outros dos métodos que permitem avaliar a massa muscular, mas mais indicados para a investigação, são a tomografia

computorizada quantitativa periférica (pQCT), ultrassons e activação de neutrões. (Pahor M *et al*, 2009).

A força muscular esquelética é outro componente importante da sarcopenia e pode ser avaliada por dinamómetros simples para medir a força isométrica e por outros métodos de medida mais complexos para medir a força isocinética (Morley JE, 2008; Pahor M *et al*, 2009). Testes estandardizados de avaliação da *performance* física complementam o diagnóstico da sarcopenia (Pahor M *et al*, 2009).

Mas, apesar do avanço no conhecimento e da melhoria da tecnologia de avaliação dos componentes da sarcopenia, durante muito tempo não existiu consenso na sua definição (Visser M, 2009), o que justifica a variação da prevalência da sarcopenia dependendo da escolha da definição e do método de avaliação (Abellan Van Kan G, 2009) e limita a investigação epidemiológica nesta área.

Recentemente, têm sido realizados estudos numa tentativa de criar definições consensuais de sarcopenia, caquexia e pré-caquexia (Muscaritoli M *et al*, 2010).

Em 2009 foi criado o “European Working Group on Sarcopenia in Older People” (EWGSOP) com o objectivo de atingir um consenso na definição e no diagnóstico de sarcopenia. Para o diagnóstico é recomendado, pelo grupo referido, que se use a presença de ambos os parâmetros: diminuição da massa e da função muscular, sendo a função constituída pela força muscular ou pela *performance* física. Através destes parâmetros sugeriram também a existência de três estádios de sarcopenia: pré-sarcopenia, sarcopenia e sarcopenia grave com vista a facilitar a selecção de estratégias terapêuticas e de objectivos de recuperação a atingir (Cruz-Jentoft AJ *et al*, 2010).

Há situações em que também ocorre perda de massa muscular, como na caquexia e na fome crónica, mas que se distinguem da sarcopenia do envelhecimento quer pelas causas quer pela abordagem terapêutica (Thomas DR, 2007; Rolland Y *et al*, 2008; Cruz-Jentoft AJ *et al*,

2010). Na fome crónica, a privação alimentar e o consequente défice de aporte proteico e energético, resulta na perda de gordura e massa muscular mas é uma situação reversível pela reposição dos défices. A caquexia caracteriza-se pela perda de massa muscular com ou sem perda de massa gorda e acompanha doenças crónicas como cancro, doença pulmonar obstrutiva crónica, insuficiência cardíaca, doença renal terminal, artrite reumatóide, SIDA (Thomas DR, 2007; Cruz-Jentoft AJ *et al*, 2010). A sarcopenia do envelhecimento, por sua vez, faz parte de um processo fisiológico e irreversível e, no entanto, pode ser agravada por situações clínicas que entretanto se instalem.

A sarcopenia é uma das características mais marcantes do processo de envelhecimento e representa um forte factor de risco para a fragilidade, perda de independência e incapacidade física dos idosos. A redução da massa e força muscular provoca uma diminuição da mobilidade e um aumento do número de quedas e consequentemente do número de fracturas provocadas por quedas. A perda de massa muscular associa-se também à diminuição da actividade física o que condiciona alterações metabólicas que podem conduzir a situações de obesidade, resistência à insulina e redução da densidade óssea dos idosos (Boirie Y, 2009). Deste modo, as consequências da sarcopenia podem ser dramáticas e passam principalmente pela perda de equilíbrio, de agilidade, quedas, fracturas, aumentos dos custos de saúde, incapacidade e diminuição da qualidade de vida dos idosos (Rolland Y *et al*, 2008; Abellan Van Kan G, 2009; Boirie Y, 2009).

Sendo um fenómeno que ocorre com o envelhecimento, a sarcopenia é universal na idade avançada e, apesar da magnitude deste fenómeno não estar bem estabelecida por ainda existirem poucos estudos epidemiológicos e longitudinais que avaliem o declínio da força e massa muscular que ocorre com a idade, o facto de se assistir a um progressivo aumento da população idosa na sociedade ocidental torna este assunto uma prioridade de saúde pública.

No que diz respeito à sua prevalência verificamos existir alguma variabilidade entre os diferentes estudos e que, em parte, é devida à falta de consenso relativamente à sua definição. Assim, os diferentes estudos indicam-nos uma prevalência da sarcopenia de 5-13% nos idosos com 60 a 70 anos de idade e de 11-50% naqueles com mais de 80 anos. A estimativa do número de pessoas com mais de 60 anos no ano 2000 foi de 600 milhões de pessoas e espera-se que este número aumente para 1,2 biliões em 2025 e 2 biliões em 2050. Deste modo, a sarcopenia afecta actualmente mais de 50 milhões de pessoas e afectará mais de 200 milhões de pessoas daqui a 40 anos (Cruz-Jentoft AJ *et al*, 2010).

A sarcopenia que acompanha o envelhecimento é um fenómeno complexo e de etiologia multifactorial. Existem múltiplos processos que ocorrem com o envelhecimento e que contribuem para o seu desenvolvimento: as alterações a nível das células musculares (atrofia e diminuição do número de fibras musculares por aumento da apoptose e disfunção mitocondrial nos miócitos), o declínio do SNC – processos neurodegenerativos, que implicam a perda de motoneurónios alfa, a redução de hormonas anabólicas (testosterona, estrogénios, GH, IGF-1), o aumento de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6), o stress oxidativo devido à acumulação de radicais livres, o sedentarismo e a ingestão nutricional inadequada (Rolland Y *et al*, 2008; Buford TW, 2010; Muscaritoli M *et al*, 2010).

Interessa assim, perceber e esclarecer de que forma é que os mecanismos relacionados com o envelhecimento promovem o desenvolvimento da sarcopenia para ser possível estabelecer estratégias que permitam atrasar ou prevenir o seu desenvolvimento e, dessa forma, contribuir para um envelhecimento mais saudável que está sempre associado a maior longevidade e melhor qualidade de vida.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão pormenorizada sobre a literatura disponível e recente nas bases de dados PubMed, ScienceDirect e b-On utilizando as palavras-chave: sarcopenia, processo de envelhecimento, inflamação, músculo-esquelético, massa muscular, força muscular, composição corporal, actividade física e necessidades alimentares.

DEFINIÇÃO DE SARCOPENIA

O termo sarcopenia, de origem grega, foi usado pela primeira vez por Irwin Rosenberg em 1989: *sarx* significa carne e *penia* significa perda (Rosenberg, 1989). Com o desenvolvimento das técnicas usadas para avaliar a composição corporal e a disponibilidade de um maior número de dados epidemiológicos a definição actual de sarcopenia inclui além da diminuição de massa muscular, sugerida por Rosenberg, a diminuição da força e da função muscular (Rolland Y *et al*, 2008; Abellan Van Kan G, 2009).

Mas, apesar do desenvolvimento do conhecimento e da melhoria da tecnologia, durante muito tempo não existiu consenso na definição de sarcopenia o que justifica a variação da prevalência de sarcopenia nos diferentes estudos devido à definição de sarcopenia e aos métodos de avaliação usados serem diferentes (Rolland Y *et al*, 2008; Abellan Van Kan G, 2009).

Em 2009 foi criado o “European Working Group on Sarcopenia in Older People” (EWGSOP) com o objectivo de atingir um consenso na definição e no diagnóstico de sarcopenia. Para o diagnóstico é recomendado, pelo grupo referido, que se utilize a presença de ambos os parâmetros: diminuição da massa e da função muscular, sendo a função constituída pela força ou pela *performance* muscular (Tabela I).

Tabela I – Critérios de diagnóstico da sarcopenia (Cruz-Jentoft AJ *et al*, 2010)

O diagnóstico é baseado na presença do critério 1 mais o critério 2 ou 3:
1. Diminuição da massa muscular
2. Diminuição da força muscular
3. Diminuição da <i>performance</i> física

Através destes parâmetros o grupo acima referido sugeriu também a existência de três estádios de sarcopenia: pré-sarcopenia, sarcopenia e sarcopenia grave. A pré-sarcopenia é caracterizada pela diminuição da massa muscular mas sem impacto na força e na *performance*. O estádio de sarcopenia é caracterizado por diminuição da massa muscular com diminuição da força muscular ou da *performance* física. A sarcopenia grave é identificada quando estão presentes os três critérios de diagnóstico de sarcopenia. A identificação destes estádios permite ajudar a seleccionar estratégias terapêuticas e objectivos de recuperação a atingir (Cruz-Jentoft AJ *et al*, 2010). Além disso, o reconhecimento destes estádios possibilita que, utilizando métodos de avaliação da sarcopenia adequados, se estabeleça um diagnóstico precoce permitindo também intervir numa fase ainda precoce da perda de massa e função muscular.

A diminuição da massa e força muscular pode estar presente noutras situações, como a caquexia e a fome crónica, que se distinguem da sarcopenia do envelhecimento pelas diferentes causas e abordagens terapêuticas (Thomas DR, 2007; Rolland Y *et al*, 2008; Cruz-Jentoft AJ *et al*, 2010). Importa distinguir a sarcopenia que acompanha essas situações de modo a esclarecer que sarcopenia do envelhecimento constitui uma das características mais marcantes de um processo natural e irreversível que é processo de envelhecimento.

A fome crónica e o consequente défice de aporte proteico e energético, resulta na perda de gordura e massa muscular mas é uma situação reversível pela reposição dos défices. Diferente é a caquexia que se caracteriza pela perda de massa muscular com ou sem perda de massa gorda e que acompanha doenças crónicas como cancro, doença pulmonar obstrutiva crónica, insuficiência cardíaca, doença renal terminal, artrite reumatóide e SIDA (Thomas DR, 2007; Cruz-Jentoft AJ *et al*, 2010). A caquexia está frequentemente associada à inflamação, resistência à insulina, anorexia e aumento da degradação de proteínas musculares e a sua evolução está na estreita dependência da evolução da situação clínica que lhe deu

origem. Assim, muitos dos indivíduos com caquexia têm também sarcopenia mas os indivíduos com sarcopenia não têm caquexia (Cruz-Jentoft AJ *et al*, 2010).

Apesar da sarcopenia estar presente em todos estes processos há diferenças marcantes nos seus mecanismos subjacentes. Deste modo, enquanto na sarcopenia do envelhecimento a diminuição da síntese proteica é um dos mecanismos importantes, na sarcopenia associada à fome ou à doença crónica é o aumento do processo catabólico muscular que está em causa (Rolland Y *et al*, 2008). A sarcopenia do envelhecimento faz parte de um processo natural e complexo – o envelhecimento - onde estão implicados diversos mecanismos e diversas alterações e, como tal, é de etiologia multifactorial.

Um outro aspecto a ter em conta é o da sarcopenia como factor determinante da fragilidade (frailty) constituindo esta uma síndrome geriátrica que resulta da acumulação de défices em múltiplos sistemas fisiológicos relacionados com o envelhecimento, com alterações na reserva homeostática e redução da capacidade do organismo suportar o stress aumentando a vulnerabilidade a situações clínicas adversas incluindo quedas, hospitalização, institucionalização e morbilidade (Cruz-Jentoft AJ *et al*, 2010). A sarcopenia é considerada o maior componente para o desenvolvimento desta síndrome (Rolland Y *et al*, 2008) e, por isso, a definição de fragilidade está estritamente relacionada com a sarcopenia (Morley JE, 2008), estando estas duas condições interligadas e podendo estar presentes em conjunto. No entanto, o conceito geral de fragilidade inclui além dos factores físicos também as dimensões psicológicas e sociais incluindo o estado cognitivo, o suporte social e outros factores ambientais (Cruz-Jentoft AJ *et al*, 2010).

Outra das situações que importa esclarecer é a obesidade sarcopénica devido à sua importância como entidade clínica e devido a interligação que existe entre a obesidade e a sarcopenia podendo as duas condições coexistir no mesmo doente. De facto, o envelhecimento está associado à acumulação de gordura corporal e assim, a depleção de

massa muscular com a idade não resulta necessariamente numa perda de peso. A gordura abdominal que surge com a idade é um dos factores que contribui para um processo inflamatório de baixo grau que pode afectar o metabolismo e a função proteica muscular (Boirie Y, 2009), agravando deste modo as consequências do processo de envelhecimento.

Tem sido demonstrado que a obesidade sarcopénica conduz ao início da incapacidade mais do que a sarcopenia ou a obesidade isoladamente. Estudos sugerem que a obesidade sarcopénica está associada ao aumento da gordura intramuscular. A contractilidade, a regeneração das unidades motoras ou o metabolismo muscular estão diminuídos na presença de gordura intramuscular e, o excesso de ácidos gordos nas fibras musculares interfere com a sinalização celular normal, estabelecendo-se um ciclo vicioso pois a perda de massa muscular resulta na diminuição da actividade física que conduz à obesidade que, por sua vez, conduz a um aumento dos sinais catabólicos sobre os anabólicos e resulta na perda de massa muscular (Rolland Y *et al*, 2008).

No entanto, importa realçar que a sarcopenia ocorre independentemente das alterações de adiposidade com a idade, uma vez que os idosos magros também sofrem de perda de massa e força muscular (Rolland Y *et al*, 2008). Estes dados permitem também concluir que o peso do indivíduo não é, de forma alguma, um método fiável na avaliação da sarcopenia.

Vimos, por conseguinte, que são várias as situações clínicas e sociais que podem evoluir com a sarcopenia havendo o risco de a confundir com aquela que acompanha o envelhecimento e que pode ser agravada por aquelas situações. Deste modo, é importante conhecer os mecanismos de cada uma delas para os identificar em cada situação de modo a intervir adequadamente no contexto do processo que lhe está subjacente.

MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA SARCOPENIA

Os parâmetros que permitem identificar a sarcopenia são a quantidade de músculo e a sua função e deste modo, para avaliar a sarcopenia é necessário medir a massa, a força e a *performance* muscular.

Massa muscular

A Tabela II apresenta os vários métodos que permitem medir a massa muscular e as suas principais vantagens e desvantagens nomeadamente no que diz respeito ao custo, disponibilidade e facilidade de utilização uma vez que são estes os factores que determinam quais os métodos mais adequados para a prática clínica ou para a investigação (Cruz-Jentoft AJ *et al*, 2010).

Na prática clínica os métodos mais usados são a antropometria, a análise de impedância bioeléctrica (BIA) e a absorciometria de raios-x de dupla energia (DEXA), enquanto que os restantes métodos são mais adequados na investigação (Cruz-Jentoft AJ *et al*, 2010).

A antropometria e a BIA são métodos baratos e fáceis de usar mas têm especificidade e validade limitadas (Morley JE, 2008; Abellan Van Kan G, 2009; Pahor M *et al*, 2009). As alterações relacionadas com o envelhecimento ao nível do aumento da gordura corporal e da perda de elasticidade da pele fazem com que medidas antropométricas, como o perímetro braquial, pregas cutâneas e o perímetro da coxa, possam ser medidas vulneráveis às alterações corporais que ocorrem nos idosos e assim com pouca especificidade e validade (Cruz-Jentoft AJ *et al*, 2010). A BIA, por sua vez estima o valor da massa gorda e massa magra corporal e pode ser usada em doentes em ambulatório e acamados, sendo considerada uma alternativa portátil à DEXA (Cruz-Jentoft AJ *et al*, 2010).

A DEXA é um método bastante atractivo tanto para a prática clínica como para a investigação. No entanto, além do equipamento não ser portátil, a avaliação por DEXA pode

variar em pessoas com diferentes idades e condições patológicas, uma vez que um dos principais problemas deste método é não distinguir a água da massa magra, o que vai sobrestimar a massa muscular nas pessoas com acumulação de fluido extracelular, por exemplo (Morley JE, 2008; Abellan Van Kan G, 2009; Pahor M *et al*, 2009; Cruz-Jentoft AJ *et al*, 2010).

A RM e a TC, apesar de serem considerados os métodos “golden standard”, têm um custo elevado, acesso limitado aos equipamentos por profissionais especializados e, no caso da TC, exposição às radiações, o que limita o seu uso na prática clínica (Morley JE, 2008; Abellan Van Kan G, 2009; Pahor M *et al*, 2009).

Tabela II – Métodos de avaliação da massa muscular esquelética (Adaptado de Pahor M *et al*, 2009)

		Vantagens	Desvantagens
Mais usados	Antropometria	Baixo custo. Fácil acessibilidade.	Dependente do operador. Resultados influenciados por estado nutricional, comorbilidades e alterações corporais próprias do envelhecimento.
	BIA	Baixo custo. Portátil. Resultados imediatamente disponíveis. Não requer profissionais altamente especializados.	Afectado pelo estado de hidratação. Baixa precisão quando comparado com outros métodos (RM, TC, DEXA).
	DEXA	Estimativa da massa magra, gorda e óssea em todo o corpo ou em zonas específicas. Baixo custo. Método sensível e preciso. Não requer pessoas altamente especializadas.	Não é portátil. Exposição a baixa dose de radiação. Limitações na diferenciação de água e massa magra.
“Golden standard”	TC	Elevada sensibilidade e especificidade.	Custo elevado. Exposição a radiações. T tecnicamente difícil de executar.
	RM	Elevada sensibilidade e especificidade. Alta resolução.	Custo elevado. T tecnicamente difícil de executar.
	Excreção de creatinina	Medida directamente relacionada com a massa muscular corporal total (a creatina, precursor da creatinina, é quase exclusivamente produzida no músculo esquelético).	Restrição da dieta nos dias antes da recolha da urina. Procedimento complexo. Variação diária da excreção de creatinina Dependente da produção não-muscular, actividade física e função renal.
Outros	pQCT	Portátil. Não requer profissionais altamente especializados.	Imagens de uma parte do corpo não podem ser aplicadas às várias partes do corpo. Precisão limitada quando comparada com RMN ou TC. Originalmente designada para avaliar parâmetros ósseos e com baixa aplicação na avaliação do músculo. Exposição a baixa dose de radiação.
	Ultrassons	Baixo custo. Pode avaliar músculos específicos.	Necessidade de profissionais especializados. Não avalia a massa muscular esquelética corporal total.
	Activação de neutrões	Estimativa da massa muscular esquelética total.	Elevado custo. Validade limitada. Exposição a radiações. T tecnicamente difícil de executar. Não informa sobre áreas específicas do corpo (exemplo: membros).

BIA – análise de impedância bioeléctrica; DEXA – absorciometria de raios-X de dupla energia; TC- tomografia computadorizada; RM- ressonância magnética; pQCT – tomografia computadorizada quantitativa periférica.

Força muscular

A força muscular esquelética é outro componente importante da sarcopenia e pode ser avaliada por dinamómetros simples para medir a força isométrica e por outros métodos de medida mais complexos para medir a força isocinética (Morley JE, 2008; Pahor M *et al*, 2009).

A força de preensão manual é uma medida simples de força muscular avaliada por um dinamómetro, que está correlacionada com a força muscular das várias regiões do corpo, nomeadamente com os membros inferiores (Pahor M *et al*, 2009; Cruz-Jentoft AJ *et al*, 2010).

Outra medida de força muscular é a flexão/extensão dos joelhos mas mais adequada para a investigação já que o seu uso está limitado pela necessidade de equipamento especial (Cruz-Jentoft AJ *et al*, 2010).

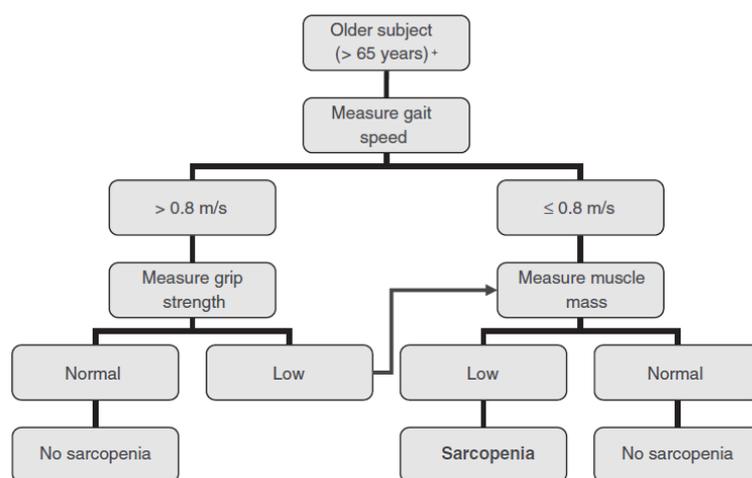
O pico de fluxo expiratório (PEF) nas pessoas sem doenças pulmonares é determinado pela força dos músculos respiratórios mas, apesar de ser uma técnica simples, barata e amplamente acessível, os estudos sobre o seu uso como medida de sarcopenia são muito limitados (Cruz-Jentoft AJ *et al*, 2010).

Tal como na avaliação da massa muscular, também o custo, a disponibilidade e a facilidade de utilização determinam quais as técnicas mais adequadas para a prática clínica e para a investigação, sendo neste caso a força de preensão manual avaliada por um dinamómetro, a medida mais adequada na prática clínica (Pahor M *et al*, 2009; Cruz-Jentoft AJ *et al*, 2010). De notar, que outros factores não relacionados com o músculo como a motivação e a cognição podem influenciar a avaliação da força muscular.

Performance física

Testes estandardizados de avaliação da performance física complementam o diagnóstico da sarcopenia. (Pahor M. *et al*, 2009) O “Short Physical Performance Battery (SPPB), a velocidade da marcha e o teste “timed get-up-and-go” são alguns dos testes que podem ser utilizados na prática clínica (Pahor M *et al*, 2009; Cruz-Jentoft A.J. *et al*, 2010).

Através da definição de sarcopenia e da identificação de técnicas de avaliação dos componentes da sarcopenia (massa muscular, força muscular e *performance* física) torna-se mais fácil identificar os indivíduos com sarcopenia na prática clínica e para grupos de estudo. O grupo EWGSOP, referido anteriormente, sugeriu um algoritmo (figura 1), baseado na medição da velocidade da marcha, da força de preensão e da massa muscular, como a maneira mais fácil e fiável de encontrar casos ou fazer o rastreio de sarcopenia na prática clínica (Cruz-Jentoft AJ *et al*, 2010).



* Comorbidity and individual circumstances that may explain each finding must be considered

+ This algorithm can also be applied to younger individuals at risk

Figura 1 - Algoritmo sugerido pelo EWGSOP para encontrar casos de idosos com sarcopenia (Cruz-Jentoft *et al*, 2010).

ETIOLOGIA E MECANISMOS DA SARCOPENIA

A sarcopenia é um fenómeno complexo e de etiologia multifactorial. Existem múltiplos processos que ocorrem com o envelhecimento e que contribuem para o seu desenvolvimento: as alterações a nível muscular (atrofia e diminuição do número de fibras musculares por aumento da apoptose e disfunção mitocondrial nos miócitos), o declínio do SNC – processos neurodegenerativos, que implicam a perda de motoneurónios alfa, a redução de hormonas anabólicas (testosterona, estrogénios, GH, IGF-1), o aumento de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6), o stress oxidativo devido à acumulação de radicais livres, o sedentarismo e a ingestão nutricional inadequada (Rolland Y *et al*, 2008; Buford TW, 2010; Muscaritoli M *et al*. 2010).

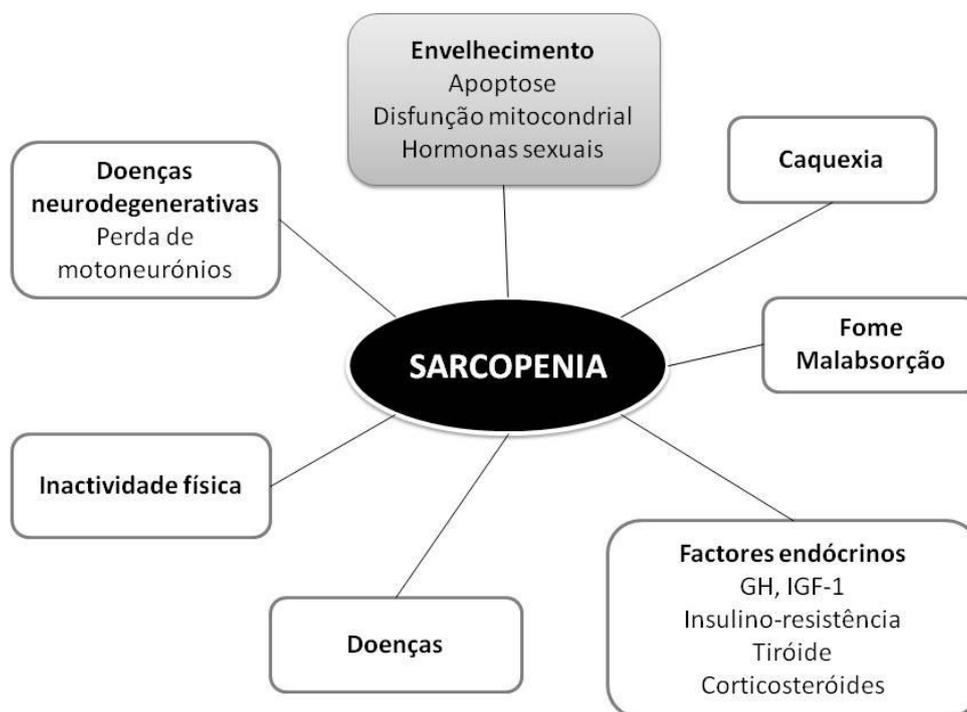


Figura 2 – **Mecanismos subjacentes à sarcopenia.** A sarcopenia pode existir em qualquer idade como resultado de doenças inflamatórias, malnutrição e doenças endócrinas. Estas condições podem acelerar as causas subjacentes à sarcopenia do envelhecimento. (Adaptado de Cruz-Jentoft AJ *et al*, 2010 e Muscaritoli M *et al*, 2010)

Alterações musculares que ocorrem com o envelhecimento

O sistema muscular-esquelético é um sistema de suporte, movimento, armazenamento e transdução de energia, sendo por isso, fundamental para o equilíbrio energético e para o metabolismo. O músculo-esquelético é também um tecido com elevada susceptibilidade para o processo de envelhecimento, sujeito a alterações progressivas e deletérias que resultam na desorganização estrutural e no declínio funcional.

Os músculos geram a tensão mecânica que contribui para a manutenção óssea e um ciclo vicioso é estabelecido quando os músculos começam por produzir cada vez menos força resultando em cada vez mais perda óssea. Esta função do músculo justifica a maior tendência dos idosos para quedas e para fracturas de ossos, que se tornam frágeis pela osteoporose, não só devido à perda de equilíbrio mas também à diminuição da capacidade do músculo-esquelético gerar a força adequada e suficientemente rápida para prevenir as quedas (Goldspink G, Harridge SDR, 2004). Os músculos são também responsáveis pela produção de calor necessária para a manutenção da temperatura corporal, pelo que a diminuição da massa muscular combinada com a falta de exercício físico provoca alterações na manutenção da temperatura corporal dos idosos (Goldspink G, Harridge SDR, 2004). Outra função fundamental do músculo é o seu papel metabólico que faz com que numa situação traumática o músculo forneça os aminoácidos necessários para ajudar no processo de reparação tecidular e na manutenção do equilíbrio ácido-base. Assim, a perda de massa muscular que ocorre com o envelhecimento pode ajudar a explicar a não sobrevivência de alguns idosos a grandes cirurgias ou acidentes traumáticos (Goldspink G, Harridge SDR, 2004).

São vários os factores que parecem influenciar a massa muscular esquelética de cada indivíduo (Iannuzzi-Sucich M *et al*, 2002). Baumgartner RN *et al* (1999) demonstrou que a massa e a força muscular diminuem com o avançar da idade em ambos os sexos. A massa muscular foi ainda associada significativamente, nos homens, com os níveis sanguíneos de

testosterona livre, a actividade física, doença cardiovascular e níveis de IGF-1. Nas mulheres, a massa muscular foi associada significativamente com a massa gorda total e com a actividade física. Este estudo concluiu que a perda de massa e força muscular que ocorre com o envelhecimento ocorre em homens e mulheres saudáveis e bem nutridos e tem uma base multifactorial e os resultados sugeriram que a etiologia subjacente à perda de massa e força muscular relacionada com a idade pode ser diferente entre homens e mulheres (Baumgartner RN *et al*, 1999). Iannuzzi-Sucich M *et al* (2002) demonstrou também que o índice de massa corporal (IMC) é um factor importante que influencia a massa muscular esquelética em homens e mulheres.

O declínio da força muscular com o envelhecimento está directamente relacionado com a perda de massa muscular e parece ser semelhante em homens e mulheres. Contudo, devido ao facto dos homens terem valores basais de massa e força muscular maiores, as perdas absolutas também são maiores. Factores hormonais, incluindo GH, IGF-1 e testosterona podem também estar relacionados com a maior perda de massa muscular nos homens (Doherty TJ, 2003). Mas, apesar da maior perda de massa muscular ocorrer nos homens tem sido sugerido que a sarcopenia é um problema de saúde pública maior nas mulheres devido à sua maior esperança de vida (Doherty TJ, 2003).

Numa perspectiva histológica, a sarcopenia é caracterizada pela diminuição no tamanho e no número de fibras musculares, com preferência pela perda de fibras musculares tipo II (Marzetti E e Leeuwenburgh C, 2006; Gannon J *et al* 2009).

As fibras musculares tipo I são fibras de contracção lenta com grande capacidade oxidativa, alto conteúdo mitocondrial e grande densidade capilar. Pelo contrário, as fibras tipo II são fibras de contracção rápida com alta capacidade glicolítica. As fibras tipo II são ainda subdivididas em fibras tipo IIA que têm capacidade glicolítica e oxidativa intermédia e maior

resistência à fadiga e fibras tipo IIB e IIC que são mais glicolíticas (Greenlund LJS, Nair KS, 2003).

Estudos demonstram que as fibras tipo II diminuem com a idade enquanto que as fibras tipo I são menos afectadas. A redução no tamanho das fibras tipo II é de 20 a 50% e a das fibras tipo I é de 1 a 25% (Doherty TJ, 2003; Rolland Y *et al*, 2008).

O estudo de Gannon J *et al* (2009) demonstrou também um aumento drástico da expressão de isoformas de cadeias leves de miosina-2 lentas (MLC-2) no músculo-esquelético envelhecido o que suporta a ideia de que o envelhecimento muscular está associado à transição de fibras rápidas para lentas.

Assim, a perda de massa muscular secundária à perda e à atrofia de fibras musculares parece ser largamente responsável pela sarcopenia (Doherty TJ, 2003).

A etiologia da sarcopenia do envelhecimento é complexa e caracterizada pela contribuição de múltiplos factores mas, os mecanismos celulares subjacentes à sarcopenia são ainda pouco conhecidos (Dirks AJ *et al*, 2006).

O processo de envelhecimento caracteriza-se pelo aumento do stress oxidativo, da produção de citocinas pró-inflamatórias e pela diminuição da produção de hormonas anabólicas como a testosterona que resultam em alterações celulares dos miócitos, como perda de organelos, componentes citoplasmáticos e proteínas musculares esqueléticas. Estas alterações celulares dos miócitos resultam na atrofia dos miócitos ou perda completa de fibras musculares (Buford TW *et al*, 2010).

Entre os mecanismos celulares mais envolvidos no desencadear e progressão da sarcopenia estão: o aumento da apoptose, alterações na síntese e no *turnover* proteico e a diminuição do número e da função das células satélite (Buford TW *et al*, 2010).

Aumento da apoptose

A aceleração da apoptose que ocorre com o envelhecimento em células pós-mitóticas insubstituíveis como os neurónios, fibras musculares esqueléticas e miócitos cardíacos pode contribuir para a perda de função relacionada com a idade (Dirks AJ *et al*, 2006; Marzetti E e Leeuwenburgh C, 2006).

Vários estudos indicam que a activação da apoptose no músculo-esquelético que ocorre com o envelhecimento, induzida pela disfunção mitocondrial e que conduz à perda de miócitos desempenha um papel fundamental no desenvolvimento da sarcopenia (Dirks AJ, *et al*, 2006; Marzetti E e Leeuwenburgh C, 2006; Buford TW *et al*, 2010). E, estudos recentes sugerem que são as fibras musculares tipo II (as fibras preferencialmente afectadas pelo fenómeno da sarcopenia) as mais susceptíveis aos efeitos do aumento da apoptose (Rolland Y *et al*, 2008).

Sendo a apoptose um processo de morte celular programada, estritamente regulado e executado através de vias de sinalização controladas e que resulta na auto-destruição celular sem inflamação ou lesão em redor dos tecidos é, nos organismos multicelulares, essencial para a embriogénese e o desenvolvimento, a renovação celular, a manutenção da homeostasia tecidular e para as principais funções imunológicas (Dirks AJ *et al*, 2006; Marzetti E e Leeuwenburgh C, 2006; Buford TW *et al*, 2010; Marzetti E *et al*, 2010). Mas, o aumento da apoptose que ocorre com o envelhecimento nas células musculares resulta na perda de miócitos e consequente atrofia e diminuição do número de fibras musculares que caracteriza a sarcopenia.

A mitocôndria é considerada o local principal para a integração da sinalização apoptótica e pode induzir a apoptose por múltiplas vias. Deste modo, a existência de fenómenos que comprometem a integridade e a própria função da mitocôndria provocam a libertação dos principais factores apoptóticos armazenados no espaço intermembranar mitocondrial e dão

início a uma série de eventos que culminam na morte celular por apoptose (Buford TW *et al*, 2010). A alteração da função mitocondrial precede e é necessária para o início da apoptose tanto na sarcopenia do envelhecimento como na atrofia muscular por doença (Marzetti E *et al*, 2010).

Sendo a mitocôndria essencial para o funcionamento e viabilidade celular, com um papel essencial na produção de energia, de espécies reactivas de oxigénio (ROS) e indução da apoptose, o compromisso da integridade e da função mitocondrial tem sido considerado um factor importante que contribui para a sarcopenia e mesmo um factor causal do envelhecimento (Hiona A e Leeuwenburgh C, 2008; Marzetti E *et al*, 2010).

Derivado da teoria do envelhecimento dos radicais livres defendida pela primeira vez por Harman em 1950, surgiu a teoria do envelhecimento da disfunção mitocondrial por lesões oxidativas ao DNA mitocondrial causadas por ROS (figura 3) (Marzetti E *et al*, 2010). A maior premissa desta teoria é a de que as mutações do DNA mitocondrial se acumulam progressivamente durante a vida e são directamente responsáveis por deficiências na fosforilação oxidativa celular, conduzindo ao aumento da produção de ROS. Por sua vez, o aumento da produção de ROS resulta num aumento da taxa de lesões e mutagénese mitocondrial causando, assim, um “ciclo vicioso” que aumenta exponencialmente as lesões e a disfunção oxidativa, que por fim culmina na morte celular (Hiona A, Leeuwenburgh C, 2008).

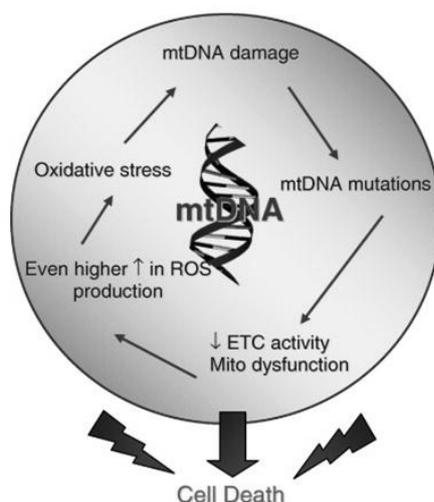


Figura 3 – Teoria do “ciclo vicioso” mitocondrial (Hiona A e Leeuwenburgh C, 2008).

No quadro seguinte (Quadro I) são apresentadas as principais causas de disfunção mitocondrial que ocorrem com o envelhecimento e que conseqüentemente conduzem ao aumento da apoptose (Marzetti E *et al*, 2010; Meng S-J e Yu L-J, 2010; Wohlgemuth SE *et al*, 2010).

Quadro I - Causas de disfunção mitocondrial

- Acumulação de mutações no DNA mitocondrial
- Lesões oxidativas dos constituintes mitocondriais
- Diminuição da biogénese mitocondrial (\downarrow PGC-1 α)
- Diminuição da autofagia
- Acumulação de ferro dentro da mitocôndria

No músculo-esquelético dos idosos há um aumento significativo no número e variedade de rearranjos no DNA mitocondrial, que conduz a erros neste (Greenlund LJS e Nair KS, 2003) e que contribui para o envelhecimento e doenças relacionadas com a idade (Hiona A e

Leeuwenburgh C, 2008). Assim, a acumulação de mutações no DNA mitocondrial que ocorre com o envelhecimento é um dos factores que contribui para acelerar a apoptose (Hiona A e Leeuwenburgh C, 2008; Rolland Y *et al*, 2008).

Lesões oxidativas dos constituintes mitocondriais (DNA mitocondrial, proteínas estruturais e lípidos membranares) constituem outro dos mecanismos relacionado com o envelhecimento e que desencadeia a apoptose (Dirks AJ *et al*, 2006; Marzetti E *et al*, 2010; Meng S-J e Yu L-J, 2010; Wohlgemuth SE *et al*, 2010).

O DNA mitocondrial está especialmente predisposto a lesões oxidativas devido à proximidade da cadeia transportadora de electrões, à falta de histonas protectoras e à menor eficiência do sistema de reparação quando comparado com o DNA nuclear (Marzetti E *et al*, 2010). Também as mutações no DNA mitocondrial podem levar à síntese de componentes da cadeia respiratória com defeito, o que pode resultar no prejuízo da fosforilação oxidativa, diminuição da produção de ATP e mais produção de ROS (Marzetti E *et al*, 2010).

As ROS geradas na mitocôndria podem lesar directamente, além do DNA mitocondrial, as proteínas e os lípidos do compartimento mitocondrial. As proteínas que sofrem lesões oxidativas dentro da cadeia transportadora de electrões podem resultar em mais efeitos deletérios imediatos e consequentes mutações no DNA mitocondrial. A lesão oxidativa dos lípidos da membrana mitocondrial interna, particularmente a cardiolipina, pode conduzir à disrupção do potencial de membrana e afectar as actividades dos complexos da cadeia respiratória. A cardiolipina oxidada promove, ainda, directamente, a libertação de factores apoptogénicos da mitocôndria (Marzetti E *et al*, 2010).

Além das mutações e lesões oxidativas mitocondriais, o envelhecimento está também associado à diminuição da biogénese mitocondrial provavelmente devido à diminuição da expressão do PGC-1 α (“peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivador-1 α ”) que é um coactivador de transcrição, central na regulação de genes envolvidos na homeostase e

metabolismo energético (Marzetti E *et al*, 2010). O PGC-1 α é o principal regulador da biogénese mitocondrial (Wenz T *et al*, 2009). Wenz T *et al* (2009) analisou o efeito do aumento da expressão de PGC-1 α no músculo-esquelético durante o envelhecimento num estudo com ratos e demonstrou que o aumento deste regulador da biogénese mitocondrial não só previne a degradação muscular e a desregulação do metabolismo muscular relacionados com a idade e subjacentes à sarcopenia, mas também tem um efeito benéfico significativo no metabolismo corporal total. Além disso, também houve melhoria da resposta metabólica pelo aumento da sensibilidade à insulina nos animais com aumento do PGC-1 α (Wenz T *et al*, 2009). O aumento dos níveis de PGC-1 α no músculo-esquelético previne a degradação muscular pela redução da apoptose, autofagia e degradação do proteossoma (Wenz T *et al*, 2009; Meng S-J e Yu L-J, 2010).

Alterações na renovação das mitocôndrias lesadas constituem outro dos mecanismos relacionados com o envelhecimento que explica a disfunção mitocondrial e o aumento da apoptose. As mitocôndrias disfuncionais são removidas por autofagia, um processo celular que envolve a formação de uma dupla membrana à volta do organelo lesado, designado por autofagossoma, que depois sofre fusão com lisossomas para a posterior degradação. Estudos têm demonstrado que este processo é menos eficiente nos idosos, principalmente nos tecidos pós-mitóticos, como o músculo-esquelético, provavelmente como resultado da disfunção lisossomal relacionada com o envelhecimento (Marzetti E *et al*, 2010) e, deste modo, uma deficiência na autofagia pode resultar na acumulação de mitocôndrias lesadas, o que por sua vez pode induzir lesões oxidativas e desencadear fenómenos de apoptose (Wohlgemuth SE *et al*, 2010).

Também a acumulação de ferro dentro da mitocôndria pode aumentar a susceptibilidade à apoptose durante o desenvolvimento da sarcopenia e a possibilidade de atrofia muscular aguda, provavelmente através da exacerbação do stress oxidativo (Marzetti E *et al*, 2010).

A razão primária para a disfunção mitocondrial nos idosos parece ser a inactividade física e alguns investigadores demonstraram que o declínio da função mitocondrial que ocorre com o envelhecimento pode ser atenuado com o exercício físico. Outros demonstraram que os danos mitocondriais são parcialmente revertidos com o exercício físico mas não atingem os níveis observados nos jovens (Rolland Y *et al*, 2008). Vários estudos têm demonstrado que o desuso dos músculos está associado ao aumento dos níveis de stress oxidativo, o que por sua vez pode exacerbar a perda de massa muscular (Marzetti E *et al*, 2010).

O mecanismo definitivo que estabelece a relação entre a apoptose e a sarcopenia ainda não está estabelecido e, apesar de muitos estudos em animais demonstrarem o papel chave da apoptose na atrofia muscular relacionada com a idade, a evidência nos humanos ainda é escassa (Buford TW *et al*, 2010). São necessários mais estudos para esclarecer o papel da apoptose na patogénese da sarcopenia.

Alteração na síntese e no turnover proteico

A perda de proteínas musculares que resulta de um desequilíbrio entre a síntese e a degradação proteica contribui para o desenvolvimento da sarcopenia (Rieu *et al*, 2009; Balage M *et al*, 2010; Buford TW *et al*, 2010). A atrofia muscular ocorre quando a degradação proteica excede a síntese proteica. De facto, existe evidência que o envelhecimento está associado à diminuição da taxa de síntese de proteínas musculares, proteínas miofibrilares (actina/miosina) e proteínas mitocondriais (Doherty TJ, 2003).

Durante o envelhecimento são vários os factores que contribuem para alterações na síntese e no *turnover* proteico, de entre os quais: a “anorexia do envelhecimento” que se relaciona com a menor ingestão de proteínas, a diminuição da resposta anabólica pós-prandial, a inflamação crónica de baixo grau, o stress oxidativo e alterações hormonais (Lang T *et al*, 2010; Meng S-J e Yu L-J, 2010).

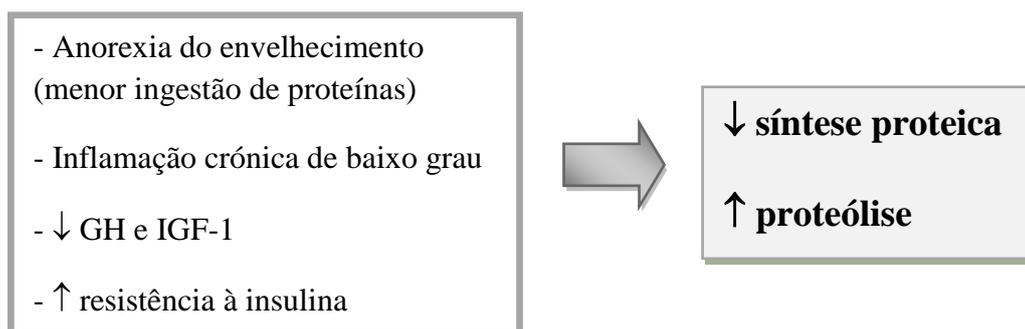


Figura 4 – Alterações do metabolismo proteico que ocorrem com o envelhecimento.

A síntese proteica muscular é estimulada pela ingestão alimentar de proteínas, pelo que a diminuição da ingestão alimentar secundária à “anorexia do envelhecimento” é considerada um importante factor de risco no desenvolvimento e progressão da sarcopenia (Waters DL *et al*, 2010). Mais de 80% do efeito de estimulação da síntese proteica é atribuída aos aminoácidos que provêm da ingestão alimentar (Kim J-S *et al*, 2010).

Além da diminuição da ingestão alimentar, o efeito estimulador do consumo de alimentos com conteúdo proteico na síntese proteica e o seu efeito inibidor na proteólise estão prejudicados nos músculos de idosos, tanto nos animais como nos humanos o que contribui para a diminuição da síntese proteica e consequente perda de massa e força muscular durante o envelhecimento (Rieu *et al*, 2009; Balage M *et al*, 2010).

O envelhecimento está ainda relacionado com o aumento da resistência a outros estímulos anabólicos, nomeadamente à insulina (Buford TW *et al*, 2010). O impacto da resistência à insulina na perda de músculo relacionada com a idade tem sido proposto recentemente desde que se sabe que o aumento da gordura intracelular nas fibras musculares está associado a um aumento do risco de resistência à insulina com o envelhecimento (Boirie Y, 2009).

Drummond MJ *et al* (2008) demonstrou que a síntese muscular proteica que ocorre após o exercício de resistência e a ingestão de aminoácidos essenciais é semelhante nos idosos e nos jovens mas a resposta é atrasada com o envelhecimento (Drummond MJ *et al*, 2008).

São vários os estudos que têm demonstrado que as alterações na regulação da síntese proteica e da proteólise muscular após a ingestão alimentar podem, em parte, explicar o fenómeno da sarcopenia. Mas, o estudo de Balage M *et al* (2010) demonstrou que o defeito da síntese proteica muscular após a ingestão alimentar ocorreu somente em ratos que desenvolveram inflamação de baixo grau. Estas observações sugeriram que a inflamação crónica de baixo grau que se desenvolve durante o envelhecimento altera a resposta anabólica associada à ingestão alimentar, pelo menos nos ratos (Balage M *et al*, 2010).

Assim, além da diminuição da resposta pós-prandial a estímulos anabólicos também a inflamação crónica de baixo-grau que se desenvolve com o envelhecimento pode prejudicar directamente a síntese proteica.

O envelhecimento está associado a um aumento gradual e crónico de citocinas pró-inflamatórias, particularmente IL-6, IL-1 e TNF (factor de necrose tumoral), proteínas de fase aguda como a PCR (proteína C reactiva) e ao aumento dos níveis de neutrófilos (Rolland Y *et al*, 2008; Boirie Y, 2009). Este processo inflamatório de baixo grau crónico está associado a uma variedade de fenómenos patológicos que afectam principalmente os idosos como sarcopenia, osteoporose, aterosclerose, redução da função imunitária e resistência à insulina (Boirie Y, 2009).

Existe evidência de que o aumento da massa gorda, particularmente o aumento da gordura abdominal, e a redução dos níveis de hormonas sexuais com a idade contribui para o aumento das citocinas pró-inflamatórias que ocorre com o envelhecimento (Rolland Y *et al*, 2008; Boirie Y, 2009).

As citocinas pró-inflamatórias (TNF, IL1 e IL6) promovem directamente a degradação muscular pelo aumento da proteólise e pela diminuição da síntese proteica. A activação da via ubiquitina-proteosoma, responsável pela proteólise, e a diminuição da produção de IGF-1 são dois dos mecanismos que conduzem à perda de massa muscular por um alto nível de citocinas (Rolland Y *et al*, 2008; Boirie Y, 2009; Buford TW *et al*, 2010). Um efeito indirecto do TNF no metabolismo proteico muscular poderá ser a sua capacidade para inibir a acção da insulina (Boirie Y, 2009).

Há vários estudos que apoiam a importância do processo inflamatório de baixo-grau associado ao envelhecimento no desenvolvimento da sarcopenia. Rieu *et al* (2009), demonstrou a recuperação do anabolismo muscular pós-prandial em ratos idosos tratados com AINEs (ibuprofeno) uma vez que, nos grupos tratados com ibuprofeno, a diminuição significativa dos níveis circulantes de fibrinogénio, IL-6 e IL-1 β foram acompanhados de um aumento de 24,8% na síntese muscular proteica (Rieu *et al*, 2009). O estudo de Schaap LA *et al* (2006) sobre a relação das proteínas inflamatórias com a perda muscular sugeriu que altos níveis de IL6 e PCR aumentam o risco de perda de força muscular.

Diminuição do número e da função das células satélite

A capacidade regenerativa das fibras musculares depende de células miogénicas precursoras e indiferenciadas, designadas por células satélite. Durante o desenvolvimento pós-natal, as células satélite proliferam e diferenciam-se em novos mionúcleos para suportar as necessidades de crescimento das fibras musculares enquanto que, nas fibras musculares maduras, as células satélite permanecem geralmente quiescentes mas podem ser activadas em resposta ao trauma (Snidjers T *et al*, 2009). Células satélite são, portanto, células estaminais que se podem diferenciar em novas fibras musculares e novas células satélites se activadas durante o processo de regeneração (Rolland Y *et al*, 2008).

Nos idosos há uma diminuição do número de células satélite e da sua capacidade de se tornarem activas e proliferarem (Snidjers T *et al*, 2009; Buford TW *et al*, 2010) o que pode contribuir para a perda de massa e força muscular relacionada com o envelhecimento. Esta redução do número e da capacidade de regeneração das células satélites é maior nas fibras de tipo II do que nas de tipo I (Rolland Y *et al*, 2008).

Os mecanismos subjacentes ao declínio do número e da capacidade proliferativa das células satélite que ocorre com o envelhecimento ainda não está esclarecido (Buford TW *et al*, 2010), mas parece estar relacionado com uma diminuição na produção dos factores de crescimento que activam estas células (Goldspink G e Harridge SDR, 2004).

Deste modo, é necessário encontrar estratégias eficazes que não só atrasem a diminuição do número de células satélite, mas que também estimulem a activação destas células, permitindo o aumento da capacidade das fibras musculares compensarem a sua atrofia que ocorre com o envelhecimento.

Alterações hormonais que ocorrem com o envelhecimento

O envelhecimento está associado a modificações na produção e sensibilidade de hormonas especialmente no que diz respeito à hormona de crescimento (GH)/factor de crescimento insulina-like 1 (IGF1), androgénios, estrogénios e insulina. Estas hormonas podem influenciar tanto o estado anabólico como o catabólico do metabolismo proteico muscular (Boirie Y, 2009).

Eixo GH/IGF-1

Estudos demonstram uma diminuição dos níveis de GH/IGF1 nos idosos. Esta diminuição está relacionada com as alterações na composição corporal, isto é, com o aumento da gordura visceral e a diminuição da massa magra corporal e da densidade mineral óssea (Boirie Y, 2009). Vários dados sugerem que o eixo GH/IGF-1 é um importante modulador da massa, força e função muscular durante toda a vida (Goldspink G e Harridge SDR, 2004; Giovannini S *et al*, 2008).

A hormona de crescimento é produzida pela hipófise, de forma pulsátil, principalmente durante a noite, e induz a produção periférica de IGF-1, principalmente pelo fígado (Greenlund LJS e Nair KS, 2003). Mas, existem outros tecidos além do fígado, nomeadamente o músculo-esquelético, que expressam IGF-1, e existem formas locais e sistémicas de IGF-1 com diferentes funções. O músculo-esquelético expressa dois tipos diferentes de variantes do IGF-1, designados por IGF-1Ea, que é semelhante à forma sistémica e MGF (factor de crescimento mecânico), que é libertado em resposta à actividade física (Goldspink G e Harridge SDR, 2004; Giovannini S *et al*, 2008). Estas duas variantes do IGF-1 produzidas no músculo têm diferentes acções: o IGF-1Ea é um estimulador potente da síntese proteica e o MGF promove a proliferação das células satélites (Giovannini S *et al*, 2008).

O IGF-1 além de estimular a síntese proteica muscular também suprime a proteólise e ainda promove a distribuição de aminoácidos e de glucose aos miócitos e estimula a proliferação e diferenciação dos mioblastos. Além disso, a administração sistémica de IGF-1 aumenta a taxa de recuperação funcional do músculo após lesão, reduz a susceptibilidade à lesão induzida por contracção e melhora a resistência e a função contráctil (Giovannini S *et al*, 2008).

O envelhecimento está também associado à redução da sensibilidade à insulina que, por sua vez, pode contribuir para a diminuição da actividade do IGF-1 já que a insulina estimula directamente a produção hepática de IGF-1 mesmo na ausência de GH. Estes dados sugerem que o aumento da sensibilidade à insulina durante o envelhecimento pode contribuir para restaurar os níveis sistémicos e a função de IGF-1 (Giovannini S *et al*, 2008).

Apesar dos níveis de GH e dos seus mediadores sistémicos diminuírem com o avançar da idade, não é recomendada a administração de GH para a melhoria da força muscular e da *performance* física nos idosos (Giovannini S *et al*, 2008; Morley JE, 2008). Embora a GH aumente a força e massa muscular nos jovens com hipopituitarismo, a maioria dos estudos tem demonstrado que, nos idosos, a administração de GH não aumenta a massa ou força muscular, mesmo em associação com o exercício de resistência (Rolland Y *et al*, 2008). Além disso a incapacidade da administração de GH exógeno mimetizar o padrão pulsátil da secreção natural de GH e os efeitos secundários da sua administração, nomeadamente o edema de tecidos moles, síndrome do túnel cárpico, artralguas, ginecomastia, alterações no metabolismo da glucose e insulino-resistência, que podem desencadear problemas graves, principalmente nos idosos, fazem com que esta não seja uma estratégia recomendada na prevenção ou tratamento da sarcopenia. Pelo contrário, a modulação parácrina/autócrina do sistema IGF-1 parece ser uma estratégia promissora (Giovannini S *et al*, 2008, Rolland Y *et al*, 2008).

Testosterona e estrogénios

O envelhecimento está associado à diminuição dos níveis de testosterona livre e de androgénios adrenais incluindo DHEA (dihidroepiandrosterona) (Doherty TJ, 2003; Greenlund LJS e Nair KS, 2003; Morley JE, 2008; Boirie Y, 2009) o que contribui para a diminuição da massa muscular e da densidade óssea. Nas mulheres idosas, os níveis de testosterona biodisponíveis também diminuem, particularmente nos anos imediatamente depois do início da menopausa (Greenlund LJS e Nair KS, 2003; Morley JE 2008).

Vários estudos demonstram que a testosterona aumenta a massa e a força muscular pela estimulação da activação de células satélite e da síntese proteica. Mas, embora o aumento da dose da testosterona em homens idosos com hipogonadismo aumente a força muscular e a *performance* física (Morley JE, 2008), os resultados são ainda inconclusivos na eficácia da terapia da testosterona na força e função muscular na população idosa em geral (Rolland Y *et al*, 2008). Actualmente não é recomendada a administração de testosterona para o tratamento da sarcopenia quer pelos riscos desta terapêutica (aumento do antigénio específico da próstata (PSA), do hematócrito e do risco cardiovascular) quer pelos baixos níveis de evidência dos benefícios na função muscular (Greenlund LJS e Nair KS, 2003; Rolland Y *et al*, 2008; Waters, DL *et al*, 2010). Novos androgénios moduladores sintéticos como 7 α -metil-19-nortesterona (ou MENT ou trestolona) são alternativas potenciais à testosterona mas que necessitam de mais estudos (Rolland Y, *et al*, 2008). Outras terapêuticas em perspectiva são os moduladores dos receptores específicos dos androgénios (SARMs) que têm os mesmos efeitos anabólicos da testosterona mas sem os efeitos secundários, mas que ainda estão em fases iniciais da investigação clínica (Rolland Y, *et al*, 2008; Waters, DL *et al*, 2010).

Nas mulheres, associada à menopausa, há também uma diminuição dos estrogénios, que são hormonas que têm também efeitos anabólicos no músculo, possivelmente como resultado da sua conversão em testosterona (Doherty TJ, 2003; Lang T *et al*, 2010).

Estrogénios e testosterona podem também inibir a produção de IL-1 e IL-6, o que sugere que a diminuição dos níveis destas hormonas pode ter um efeito catabólico indirecto no músculo (Doherty TJ, 2003; Lang T *et al*, 2010).

Durante a perimenopausa tem sido observado um prejuízo no desempenho muscular acompanhado por uma rápida e dramática diminuição na produção de hormonas pelo ovário. Isto sugere que as hormonas esteróides sexuais femininas têm um papel importante na regulação do desempenho muscular nas mulheres de meia-idade e nas mulheres idosas sugerindo que a terapêutica hormonal de substituição possa atenuar a perda de massa muscular que ocorre no período perimenopausa (Doherty TJ, 2003). No entanto não têm surgido dados que demonstrem o aumento da massa muscular depois da terapêutica hormonal de substituição, pelo que os efeitos dos estrogénios na força e função muscular são ainda controversos (Rolland Y *et al*, 2008).

Insulina

A insulina tem um papel essencial na regulação do metabolismo proteico muscular (Guillet C e Boirie Y, 2005) pois, sendo uma hormona anabólica, está relacionada com o aumento da síntese proteica e a inibição da proteólise. Assim, o aumento da resistência à insulina que ocorre com a idade está envolvido na perda de proteínas musculares conduzindo progressivamente à sarcopenia (Rasmussen BB *et al*, 2006; Rolland Y *et al*, 2008).

Tem sido também demonstrado que a insulina tem também acções específicas em proteínas musculares nomeadamente nas proteínas mitocondriais sugerindo ter um papel fundamental como factor regulador da fosforilação oxidativa mitocondrial no músculo-esquelético humano (Guillet C e Boirie Y, 2005; Concoran MP *et al*, 2007) e, assim, o desenvolvimento da resistência à insulina durante o envelhecimento pode também conduzir a alterações mitocondriais conduzindo à redução da produção de energia necessária para a

contração muscular (Guillet C e Boirie Y, 2005). Deste modo, além de contribuir para a perda de massa muscular pela diminuição da síntese proteica, contribui também para a perda de função muscular pelas alterações na função mitocondrial.

A estimulação da síntese proteica pela insulina implica um aumento concomitante de aminoácidos, no entanto, a acção combinada da insulina e dos aminoácidos na estimulação da síntese proteica muscular está prejudicada nos idosos (Guillet C e Boirie Y, 2005).

Este aumento da resistência à insulina parece estar relacionado com o aumento da gordura intramuscular que ocorre com o envelhecimento (Boirie Y, 2009; Kuk JL *et al*, 2009). De facto, o aumento de peso que ocorre frequentemente nas pessoas de média idade resulta num declínio da acção anabólica da insulina, potencialmente predispondo à sarcopenia (Rolland Y *et al*, 2008). Também a inflamação crónica de baixo-grau que faz parte do processo de envelhecimento pode contribuir para esta resistência à acção anabólica da insulina (Guillet C e Boirie Y, 2005).

Situações associadas à resistência à insulina, como a Diabetes Mellitus tipo 2, muito prevalente nos idosos, podem agravar a sarcopenia do envelhecimento pela diminuição da síntese proteica muscular, pelo aumento da apoptose motivado pelo aumento do conteúdo lípidico nos músculos dos indivíduos diabéticos (que geralmente são também obesos) e pelas neuropatias associadas à diabetes resultando em alterações motoras e sensitivas. No entanto, não só a diabetes conduz à atrofia muscular como a atrofia muscular que ocorre com o envelhecimento e que caracteriza a sarcopenia contribui para a progressão da diabetes através da redução da sensibilidade à insulina (Buford TW *et al*, 2010).

Sendo o músculo-esquelético um dos principais tecidos responsáveis pelo metabolismo da glucose no organismo é fácil de compreender que a perda de massa muscular que ocorre com o envelhecimento contribui para o aumento do risco de desenvolvimento de doenças metabólicas associadas à diminuição da sensibilidade à insulina, como a diabetes.

O exercício melhora a sensibilidade à insulina pelo aumento da expressão e actividade de enzimas notáveis que são importantes à utilização da glucose pelos tecidos, nomeadamente pelo músculo-esquelético (Concoran MP *et al*, 2007), e a presença de aminoácidos, especialmente por ingestões elevadas, pode estimular o efeito anabólico da insulina (Rolland Y *et al*, 2008).

ACTIVIDADE FÍSICA

As alterações da massa muscular relacionadas com o envelhecimento são, pelo menos em parte, atribuídas à diminuição da actividade física, a uma má alimentação e ao aumento da prevalência de doenças que ocorrem com o avançar da idade (Snijders T *et al*, 2009).

A inactividade física é um dos factores que mais contribui para a perda de massa e força muscular com a idade. Como os níveis de actividade física diminuem com a idade (Schuit AJ, 2006) este torna-se um factor fundamental no desenvolvimento e progressão da sarcopenia. Na Europa, aproximadamente 80% das pessoas com mais de 65 anos não desempenham actividade física intensa e 55% destas pessoas não desempenham também actividade física moderada (Schuit AJ, 2006). Homens e mulheres idosos com pouca actividade física têm menos massa muscular e aumento da incapacidade (Doherty TJ, 2003).

Estudos indicam que a perda de força muscular consequente à inactividade física precede a perda de massa muscular. Baixos níveis de actividade física conduzem à fraqueza muscular que resulta numa progressiva diminuição dos níveis de actividade física, na perda de massa e força muscular, estabelecendo-se assim um ciclo vicioso que contribui para o desenvolvimento e progressão da sarcopenia (Rolland Y *et al*, 2008).

Além da inactividade física contribuir directamente para o desenvolvimento da sarcopenia, um estilo de vida sedentário aumenta o risco de várias condições patológicas, muitas das quais aceleram a progressão da sarcopenia (Taaffe DR, 2006; Buford TW *et al*, 2010).

Deste modo, a actividade física parece ser uma estratégia importante na prevenção da sarcopenia. Importa, assim, esclarecer de que forma é que o exercício físico actua no processo de envelhecimento e consequentemente no processo de sarcopenia.

Com o envelhecimento, ao nível das células do músculo-esquelético ocorre uma diminuição do número e tamanho das fibras musculares com atrofia predominante das fibras

musculares tipo II. A capacidade regenerativa das fibras musculares depende de um conjunto de células precursoras da miogénese (células satélite). Estas células têm um papel chave na manutenção, crescimento e reparação das fibras musculares (Snijders T *et al*, 2009). A diminuição do número de células satélite e/ou da sua capacidade de activação e proliferação em resposta a um estímulo anabólico contribui para a sarcopenia que ocorre com o envelhecimento.

Apesar dos mecanismos envolvidos na hipertrofia muscular esquelética induzida pelo exercício físico permanecerem ainda pouco conhecidos, estudos recentes demonstram que o aumento da massa muscular em resposta ao exercício físico é acompanhado pelo aumento do número e do estado de activação das células satélite (Snijders T *et al*, 2009) e por isso, o exercício físico representa uma das estratégias mais simples, mais viável e de menor custo económico capaz de prevenir, atrasar e/ou reverter a perda de massa muscular relacionada com a idade (Buford TW *et al*, 2010).

Uma questão importante que se coloca é se os músculos dos idosos ainda são susceptíveis à acção do exercício físico sobre o músculo, nomeadamente no que diz respeito à hipertrofia muscular e ao aumento da capacidade funcional do músculo. Mas, apesar da capacidade muscular regenerativa parecer estar diminuída com o avançar da idade (diminuição do número e/ou activação das células satélite) a capacidade de hipertrofia muscular mantém-se mesmo na idade avançada (Snijders T *et al*, 2009). O exercício físico induz alterações na massa muscular e na função do sistema nervoso e os idosos têm uma capacidade de adaptação substancial tanto no músculo-esquelético como no sistema neuromuscular em resposta ao exercício o que pode compensar o declínio da massa muscular e da função neuromuscular que ocorre com o envelhecimento (Aagaard *et al*, 2010).

Factores genéticos, actividade física individual, idade e modalidades de exercício são factores que influenciam o impacto do exercício na resposta muscular esquelética ao exercício físico (Snijders T *et al*, 2009).

O tipo de exercício físico é um parâmetro importante uma vez que as adaptações metabólicas e morfológicas resultantes de diferentes tipos de exercício, nomeadamente do exercício de resistência e do exercício aeróbico são um pouco diferentes (Evans WJ, 2004). No entanto, tem sido demonstrado que ambos os tipos de exercício aumentam a capacidade de desempenho físico de idosos e jovens (Snijders T *et al*, 2009).

O exercício aeróbico produz benefícios fisiológicos que conservam a massa muscular através do aumento do fluxo sanguíneo muscular, diminuição do stress oxidativo e a diminuição da sensibilidade aos glucocorticóides (Buford TW *et al*, 2010). Neste tipo de exercício os principais grupos musculares do corpo movimentam-se de modo rítmico durante um longo período de tempo (Burton LA e Sumukadas D, 2010). Exercícios aeróbicos como caminhadas, corridas, bicicleta ou natação aumentam o consumo de oxigénio, melhoram a qualidade muscular (relação entre a força muscular e a massa muscular), a adaptação neuromuscular e a função muscular e estão associados a uma diminuição da morbilidade e mortalidade independentemente da gordura corporal (Rolland Y *et al*, 2008).

A possibilidade do exercício aeróbico reduzir, prevenir ou tratar a sarcopenia é uma importante questão prática uma vez que os exercícios de resistência são menos apelativos para os idosos sedentários (Rolland Y *et al*, 2008).

O exercício de resistência progressivo é geralmente definido como um exercício no qual a resistência contra a qual o músculo gera força é aumentada progressivamente ao longo do tempo. Este tipo de exercício envolve poucas contracções contra uma carga pesada (Evans WJ, 2004). Vários estudos indicam que os exercícios de resistência, como levantamento de pesos, melhoram a síntese proteica muscular aumentando a massa e a força muscular (Rolland

Y *et al*, 2008) mas, os mecanismos pelos quais os eventos mecânicos estimulam o aumento da síntese proteica não estão bem esclarecidos (Evans WJ, 2004).

Estudos recentes demonstram que o exercício de resistência provoca um aumento do tamanho das fibras musculares tipo II e reverte o declínio das células satélite que ocorre com o envelhecimento (Snijders T *et al*, 2009).

O exercício de resistência é considerado um método saudável e eficaz de aumento da força e da massa muscular em jovens e idosos (Snijders T *et al*, 2009; Peterson MD *et al*, 2010) tendo benefícios fisiológicos para o músculo que incluem, entre outros, a diminuição da inflamação, o aumento da função mitocondrial e a melhoria da sinalização miogénica e da actividade das células satélite (Nicklas BJ e Brinkley TE, 2009; Buford TW *et al*, 2010). A massa muscular, a força muscular e a qualidade muscular parecem melhorar significativamente com exercícios de resistência nos idosos.

Tem sido demonstrado que os exercícios de resistência, pelas repetidas contracções musculares, produzem lesões ultra-estruturais que podem estimular o aumento do metabolismo proteico muscular (Evans WJ, 2004). Estas lesões musculares produzem uma cascata de eventos metabólicos que são semelhantes à resposta de fase aguda e incluem a activação do complemento, mobilização de neutrófilos, aumento da circulação da IL-1 no músculo-esquelético, acumulação de macrófagos no músculo e aumento da síntese e degradação proteica muscular. Mas como muitos dos componentes desta fase aguda estão diminuídos nos idosos relativamente aos jovens há uma resposta mais moderada nas alterações do metabolismo proteico muscular e na hipertrofia muscular nos idosos em relação aos jovens (Evans WJ, 2004).

O exercício de resistência regular pode, efectivamente, provocar distúrbios no processo que contribui para a progressão do envelhecimento e que faz parte da teoria mitocondrial (figura 5). A teoria mitocondrial do envelhecimento, como já foi referido, tem sido

identificada como a principal explicação para o processo de envelhecimento e descreve mecanismos que conduzem à morte celular e incluem deficiências na cadeia transportadora de electrões, produção de ROS e a acumulação de deleções e mutações no DNA mitocondrial (Johnston APW *et al*, 2008). Considerando a teoria mitocondrial do envelhecimento uma das principais explicações do processo de envelhecimento torna-se importante esclarecer de que modo o exercício de resistência regular interfere com os mecanismos centrais desta teoria.

O exercício de resistência diminui a produção de espécies reactivas de oxigénio e aumenta a actividade de enzimas antioxidantes o que, conseqüentemente, conduz a benefícios no estado de oxidação celular. O exercício de resistência melhora ainda a eficiência da cadeia transportadora de electrões pelo aumento da actividade do complexo IV e além disso, o aumento deste complexo também melhora o estado oxidativo (Johnston APW *et al*, 2008).

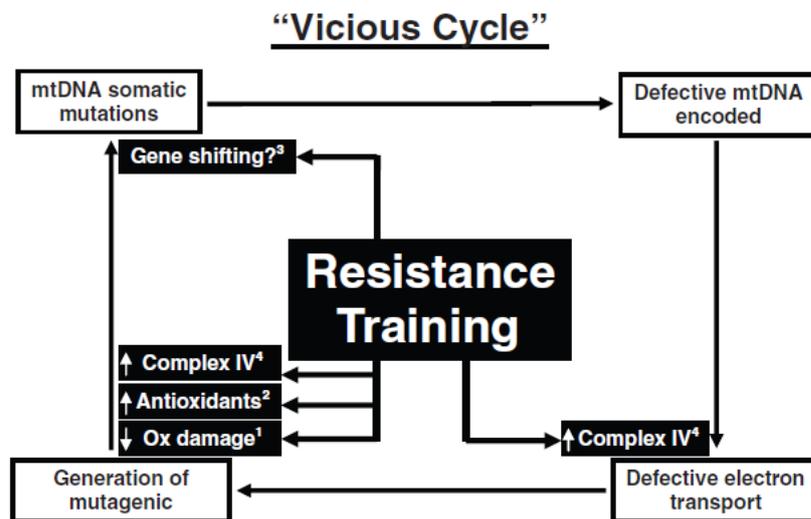


Figura 5 –Teoria mitocondrial do envelhecimento e os benefícios do exercício de resistência. (Johnston APW *et al*, 2008)

Tanto o exercício aeróbico como o exercício de resistência são benéficos para os idosos, mas este último é o mais eficaz no aumento da massa e força muscular (Evans WJ e Cyr-Campbell D, 1997; Evans WJ, 2004).

Peterson MD *et al*, (2010), no seu estudo de revisão concluiu que o exercício de resistência melhora a força muscular nos idosos, particularmente com exercícios muito intensivos, sugerindo que o exercício de resistência pode ser considerado uma estratégia viável na prevenção da fraqueza muscular generalizada associada ao envelhecimento.

Outro aspecto importante é que o exercício aeróbico aumenta a oxidação dos aminoácidos essenciais e aumenta as necessidades de proteínas, enquanto que o exercício de resistência resulta numa diminuição da excreção de nitrogénio e diminuição das necessidades proteicas. Este aumento da eficiência do uso das proteínas pode ser importante para doenças que provocam degradação proteica como infecção por HIV e cancro e particularmente nos idosos que sofrem de sarcopenia (Evans WJ, 2004).

Muitos profissionais de saúde não aconselham os exercícios de resistência aos doentes porque acreditam que este tipo de exercício causa aumento da tensão arterial. Mas, a elevação da pressão arterial durante exercícios aeróbicos é muito maior do que durante exercícios de resistência (Evans WJ, 2004).

A duração do exercício ao longo do tempo é outro factor importante a ter em conta. Ainda não existem dados capazes de determinar se o exercício físico a longo prazo atenua a progressão da sarcopenia ou simplesmente provoca um aumento da quantidade e da qualidade do músculo com uma taxa semelhante de declínio ao longo do tempo (Buford TW *et al*, 2010). Estudos demonstram que os atletas profissionais que têm maior força muscular do que os indivíduos sedentários apresentam um declínio semelhante dos parâmetros musculares com o envelhecimento o que sugere que o exercício físico não é suficiente para impedir a perda de músculo-esquelético que ocorre com o envelhecimento (Buford TW *et al*, 2010). Não existem

ainda dados que comparem directamente as alterações relacionadas com o envelhecimento na massa muscular ou no número de fibras musculares entre os indivíduos sedentários e os atletas profissionais mas esta informação é de extrema importância para determinar se o exercício a longo-prazo pode alterar a taxa de perda muscular nos idosos ou apenas definir o ponto de partida a partir do qual ocorre a perda muscular (Buford TW *et al*, 2010).

Muitos estudos demonstraram que os idosos podem melhorar significativamente a força e o desempenho muscular depois de um curto período de exercícios de resistência de grande intensidade o que sugere que a capacidade de adaptação à actividade física de resistência está preservada nos idosos mesmo após um curto período de tempo de exercício físico (Boirie Y, 2009).

Mas, apesar do exercício de resistência parecer uma intervenção promissora, estudos recentes têm revelado que os idosos demonstram um bloqueio na resposta hipertrófica muscular a este estímulo. Esta diminuição da capacidade regenerativa pode ser devida à perda do anabolismo pós-prandial assim como a um aumento nas espécies reactivas de oxigénio. Deste modo, a combinação do exercício de resistência com estratégias nutricionais pode ser uma forma promissora de combater a sarcopenia (Kim J-S *et al*, 2010).

São vários os dados que suportam a eficácia da actividade física, e do exercício de resistência em particular, na manutenção da massa e função muscular nos idosos. No entanto, é importante destacar o facto de muitos idosos terem a sua capacidade de exercício comprometida pela incapacidade física, fragilidade e doença (Paddon-Jones D *et al*, 2008) pelo que são necessárias alternativas para estas situações.

Outro aspecto importante é o papel das actividades de lazer na prevenção do declínio da massa muscular, uma vez que são actividades potencialmente mais aceites de realizar pelos idosos. Subir e descer escadas, caminhar, dançar e actividades de jardinagem são exemplos de actividades que os idosos devem complementar com exercício físico regular (Morley JE,

2008). Assim, a promoção de um estilo de vida activo pode prevenir os efeitos funcionais da sarcopenia, mas é o exercício físico regular, e principalmente o exercício de resistência, que corresponde à melhor abordagem para prevenir e tratar a sarcopenia.

Em suma, ambos os tipos de exercício melhoram o equilíbrio, a fadiga, a dor, os factores de risco cardiovascular e o apetite além do seu efeito benéfico e fundamental na melhoria da função neuromuscular nos idosos (Rolland Y *et al*, 2008), mas é o exercício de resistência progressivo e regular o mais indicado para o aumento da massa e força muscular.

PLANO ALIMENTAR

As causas principais da sarcopenia incluem um estilo de vida sedentário e uma má alimentação e estes são factores que podem ser modificados.

A fragilidade nutricional que caracteriza o envelhecimento relaciona-se com a perda de peso corporal não intencional e com a perda de massa e força muscular (Bales CW *et al*, 2002).

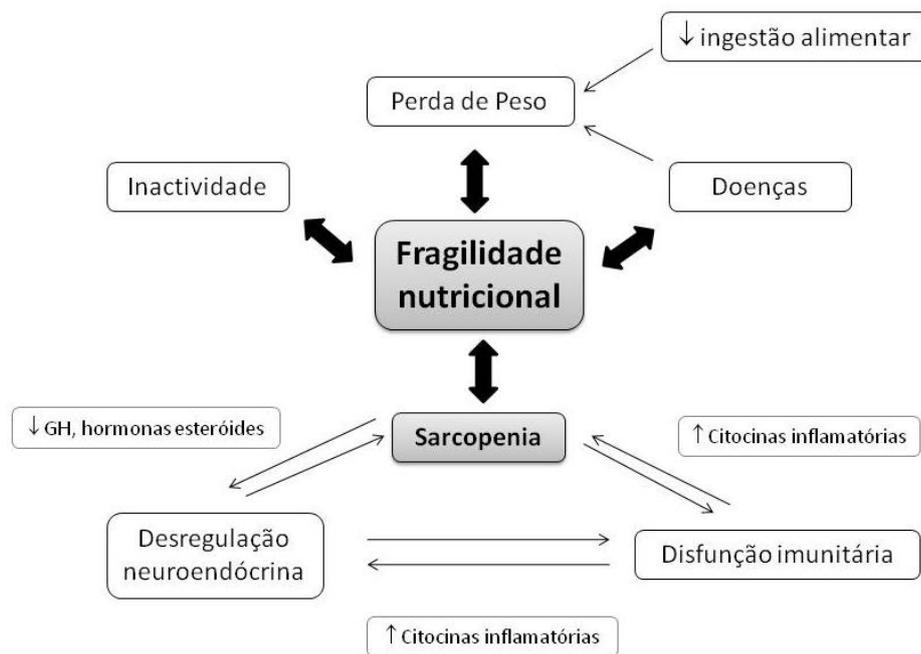


Figura 6- **Dimensões da fragilidade nutricional.** (Bales CW *et al*, 2002)

O envelhecimento está associado a um declínio da ingestão alimentar, que é designado por “anorexia do envelhecimento” e é considerado um importante factor no desenvolvimento e progressão da sarcopenia (Doherty TJ, 2003; Greenlund LJS e Nair KS, 2003).

A regulação da ingestão alimentar é um processo complexo que envolve mecanismos centrais e periféricos que sofrem uma desregulação com o envelhecimento (Doherty TJ, 2003; Greenlund LJS e Nair KS, 2003). As principais causas para a anorexia fisiológica do envelhecimento são a saciedade precoce (provavelmente por diminuição do relaxamento do

fundo gástrico por redução da produção de óxido nítrico), o aumento dos níveis de leptina (hormona produzida pelo tecido adiposo e importante na redução da ingestão alimentar e que nos idosos pode aumentar pelo aumento do tecido adiposo que ocorre com o envelhecimento e pela diminuição da testosterona nos homens), a diminuição dos níveis de grelina, o aumento da libertação de colecistoquinina (principalmente pela ingestão de gorduras) associada a uma maior sensibilidade à mesma, efeitos de neurotransmissores como opióides e neuropeptídeos e a diminuição da sensibilidade ao sabor e ao cheiro (Morley JE, 2001; Doherty TJ, 2003; Greenlund LJS e Nair KS, 2003; Volpi E *et al*, 2003; Sieber CC, 2009). A depressão, doenças crónicas, aumento da produção de citocinas inflamatórias associadas a estados de doença, problemas de dentição/mastigação e medicação são factores associados à anorexia patológica nos idosos (Morley JE, 2001; Greenlund LJS e Nair KS, 2003; Schuit AJ, 2006). Também os problemas sociais, nomeadamente a pobreza e o isolamento social contribuem para a diminuição da ingestão alimentar nos idosos (Morley JE, 2001; Schuit AJ, 2006; Sieber CC, 2009). Estes últimos factores patológicos e sociais podem agravar a anorexia fisiológica que caracteriza o envelhecimento.

Com a diminuição da ingestão alimentar há consequentemente uma redução da ingestão de proteínas e uma vez que mais de 80% do efeito de estimulação da síntese proteica é atribuído aos aminoácidos ingeridos com a alimentação de conteúdo proteico (Kim J-S *et al*, 2010), essa diminuição da ingestão alimentar contribui para o declínio da síntese proteica muscular e o aumento da proteólise. Uma inadequada ingestão de nutrientes tem sido também associada a uma baixa resistência a infecções e a fracos indicadores de qualidade de vida (Schuit AJ, 2006).

Além da diminuição da ingestão proteica principalmente pelo declínio na ingestão alimentar, o envelhecimento também é caracterizado por uma diminuição da eficácia da ingestão de proteínas na estimulação da síntese proteica muscular e na inibição do

catabolismo muscular. Esta diminuição da eficácia da ingestão de proteínas na estimulação da síntese proteica pode ter várias explicações (Rolland Y *et al*, 2008) incluindo as alterações da síntese e degradação proteica que ocorrem com o envelhecimento, como já foi referido anteriormente, principalmente por resistência a estímulos anabólicos como à insulina e em menor extensão aos aminoácidos e pelo estado inflamatório de baixo grau que caracteriza o envelhecimento.

O aumento da extracção esplâncnica de aminoácidos da dieta, que ocorre com o envelhecimento, diminuindo potencialmente a quantidade de aminoácidos presentes no músculo é outro dos factores que contribui para a diminuição da síntese proteica nos idosos por menor eficácia da ingestão proteica na estimulação da síntese proteica muscular (Volpi E *et al*, 2003; Paddon-Jones D *et al*, 2008 ; Rolland Y *et al*, 2008).

Segundo alguns estudos, a capacidade dos aminoácidos estimularem o anabolismo proteico no músculo-esquelético parece estar preservada nos idosos (Volpi E *et al*, 2003; Fujita S e Volpi E, 2005). No entanto, vários estudos têm também demonstrado que a presença de hidratos de carbono atenua os efeitos da resposta anabólica à ingestão de proteínas, devido aos efeitos de resistência à insulina (Dreyer HC e Volpi E, 2005; Paddon-Jones D *et al*, 2008; Rolland Y *et al*, 2008; Timmerman KL e Volpi E, 2008; Waters DL *et al*, 2010). Isto sugere que o envelhecimento está sujeito a uma redução da eficiência anabólica em resposta a uma refeição normal (Paddon-Jones D *et al*, 2008). É muito pouco provável que seja a glucose a responsável por esta atenuação da resposta anabólica uma vez que esta é a principal fonte de energia para o músculo durante as refeições e exercício e, portanto, necessária para a célula realizar as suas funções nomeadamente a síntese proteica (Dreyer HC e Volpi E, 2005). Deste modo, embora fosse atractivo sugerir a eliminação dos hidratos de carbono da dieta proteica com o objectivo de maximizar a resposta anabólica à ingestão de proteínas esta é uma decisão drástica que necessita de mais estudos a longo prazo (Dreyer HC

e Volpi E, 2005) mas que parece ser inviável pelo facto dos hidratos de carbono terem essa função energética que permite as funções celulares, nomeadamente a síntese proteica.

Factores nutricionais fazem, assim, parte dos mecanismos subjacentes à sarcopenia e incluem a ingestão inadequada de proteínas na população idosa e a resistência à síntese proteica que se segue à administração de aminoácidos isolados ou em combinação com hidratos de carbono (Kim J-S *et al*, 2010). Assim, a dieta proteica pode ser considerada um factor de risco modificável na sarcopenia (Hounton DK *et al*, 2008).

A actual dose de proteínas recomendada para o adulto com mais de 19 anos (excepto mulheres grávidas ou em amamentação) é de 0,8g/kg/dia. Mas, são vários os estudos que demonstram que a actual dose proteica recomendada é insuficiente para as necessidades proteicas da maioria dos idosos e que, portanto, deverá ser superior aos 0,8g/kg/dia recomendados (Doherty TJ, 2003; Evans WJ, 2004; Morley JE, 2008; Paddon-Jones D *et al*, 2008; Rolland Y *et al*, 2008). Alguns estudos referem que para prevenir a sarcopenia nos idosos é necessário 1,2 a 1,5g/kg de proteínas diariamente (Morley JE, 2008), outros recomendam um aumento moderado para 1,0-1,3 g/kg/dia (Schuit AJ, 2006). No entanto, estima-se que 50% dos idosos consomem menos de 1,14g/kg/dia de proteínas e que 25% consomem menos que a dose diária recomendada (Kim J-S *et al*, 2010). Além disso, os idosos que consomem níveis de proteínas semelhantes à dose recomendada para o adulto têm maior risco de doença do que aqueles que consomem mais de 1,2g/kg/dia de proteínas (Kim J-S *et al*, 2010). Devido às modificações da composição corporal e das funções fisiológicas com o envelhecimento, as necessidades proteicas nos idosos saudáveis parecem ser maiores (Boirie Y, 2009).

O aumento da ingestão proteica nos idosos pode, no entanto, ser prejudicial devido ao risco potencial de toxicidade, dispepsia, calciúria e diminuição da função renal (Paddon-Jones D *et al*, 2008; Boirie Y, 2009). Assim, apesar de ainda não haver consenso sobre as

necessidades proteicas nos idosos, o aumento da ingestão proteica deve ser cuidadoso e deve ser feita uma avaliação da função renal. Uma dieta com alto conteúdo de proteínas está contra-indicada nos indivíduos com doença renal. E, como a doença renal crónica tem um início e progressão frequentemente assintomáticos, é necessária uma avaliação inicial (antes de os idosos iniciarem uma dieta rica em proteínas) e a subsequente monitorização da função renal (Paddon-Jones D *et al*, 2008).

Além da quantidade de proteínas ingeridas é necessário considerar aspectos relativos à qualidade das proteínas e à distribuição da ingestão de proteínas ao longo do dia.

A qualidade das proteínas é determinada por dois principais factores: 1) o conteúdo em aminoácidos essenciais da proteína – particularmente os aminoácidos de cadeia ramificada como a leucina - que é o principal determinante do seu potencial anabólico; 2) a diferença na digestibilidade e biodisponibilidade dos alimentos ricos em proteínas (Paddon-Jones D *et al*, 2008).

Os aminoácidos essenciais como a leucina têm um efeito duplo pois não só aumentam o anabolismo proteico como diminuem a degradação proteica (Kim J-S *et al*, 2010). Alimentos ricos em leucina incluem carne, peixe, lacticínios, ovos e leguminosas (Waters DL *et al*, 2010). Geralmente, os produtos lácteos têm cerca de 10% (leite isolado, caseína) a 12% (proteína do soro do leite) de conteúdo de leucina, enquanto que a carne e ovos contêm 8-9% de leucina. Por outro lado produtos de origem vegetal como a proteína do trigo têm menos de 8% de leucina (Kim J-S *et al*, 2010). Em geral, proteínas de origem animal contêm mais aminoácidos essenciais do que proteínas de origem vegetal (Kim J-S *et al*, 2010; Waters DL *et al*, 2010).

De acordo com os diferentes tipos de dieta proteica é possível que o seu impacto no metabolismo proteico não seja o mesmo. A velocidade de absorção das proteínas pelo intestino é um importante aspecto da qualidade das proteínas. Tal como com os hidratos de

carbono pode considerar-se que existem proteínas “rápidas”, como a proteína do soro do leite, que são rapidamente digeridas e absorvidas, pelo que o aumento dos aminoácidos no plasma é rápido mas transitório, e proteínas “lentas”, como a caseína, que resultam numa libertação lenta mas prolongada dos aminoácidos (Boirie Y, 2009). O aumento pós-prandial de proteínas é maior depois de uma refeição contendo mais proteínas “rápidas” do que “lentas”, o que pode ser benéfico para a estimulação do efeito anabólico pós-prandial na síntese proteica muscular que se encontra prejudicado com o envelhecimento (Paddon-Jones D *et al*, 2008; Boirie Y, 2009). Além disso, estudos sugerem que manipulações nutricionais que aumentem a disponibilidade de leucina dentro do músculo-esquelético, com a utilização de proteínas “rápidas” (como a proteína do soro do leite) ricas em leucina, podem ter benefícios no aumento pós-prandial de proteínas nos idosos (Boirie Y, 2009). No entanto, no contexto de uma ingestão típica, que contém uma variedade de proteínas e macronutrientes, as subtis diferenças na capacidade das fontes individuais de proteínas estimularem o anabolismo proteico tendem a ser minimizadas. Mas, o importante é que as refeições contenham uma quantidade moderada de proteínas de alta qualidade (Paddon-Jones D *et al*, 2008).

A distribuição da ingestão diária de proteínas é também um importante factor para um melhor anabolismo proteico. Estudos sugerem que estimulando a síntese proteica ao máximo em cada refeição proporciona-se uma maior resposta anabólica diária (figura 7) (Layman DK, 2009).

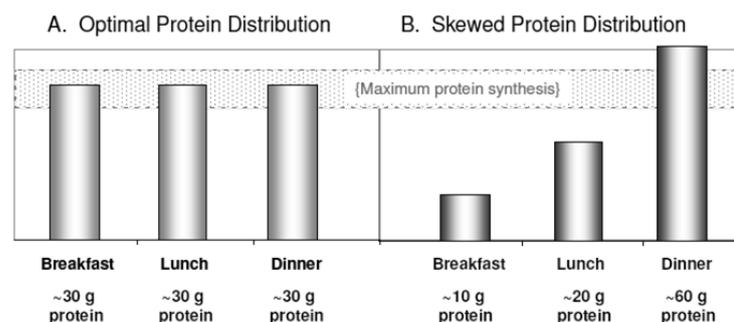


Figura 7 – **Distribuição das proteínas pelas principais refeições.** A- distribuição das proteínas de forma igual; B- distribuição das proteínas de forma desigual (Layman DK, 2009).

Perante os dados que indicam que o aumento da ingestão de alimentos ricos em aminoácidos essenciais é capaz de estimular a síntese proteica em idosos pode pensar-se também no uso de suplementos de aminoácidos. Mas, promover o anabolismo com alimentos ricos em proteínas tem várias vantagens em relação aos suplementos de aminoácidos e de proteínas. Os alimentos contendo proteínas de origem animal e vegetal são rapidamente acessíveis, relativamente baratos e saborosos enquanto que os suplementos não o são. Além disso, os idosos têm a tendência de substituir as refeições pelos suplementos resultando na diminuição de ingestão voluntária de alimentos (Paddon-Jones D *et al*, 2008; Burton LA e Sumukadas D, 2010) mas, a utilização de suplementos que estimulem a síntese proteica muscular não elimina a necessidade de ingerir alimentos e de criar estratégias de intervenção nutricionais na alimentação (Paddon-Jones D *et al*, 2008). Assim, embora os suplementos de aminoácidos possam ser benéficos nos casos de catabolismo proteico acelerado, para a maioria dos idosos a estratégia ideal de modo a aumentar o anabolismo proteico do músculo-esquelético é incluir uma porção moderada de proteínas com alto valor biológico em cada refeição (Paddon-Jones D *et al*, 2008).

A melhoria na qualidade e no padrão da ingestão proteica diária, mais do que o simples aumento da quantidade de proteínas ingeridas diariamente na dieta, parece ser uma importante estratégia nutricional na prevenção e tratamento da sarcopenia (Boirie Y, 2009).

Sendo o envelhecimento caracterizado por um aumento do stress oxidativo, pelo aumento da produção de ROS e pela diminuição dos mecanismos de defesa antioxidante do organismo, e sendo este um dos mecanismos subjacentes à sarcopenia torna-se importante esclarecer o papel dos antioxidantes como estratégia alimentar para diminuir a perda de massa e força muscular. O corpo humano tem um sistema antioxidante constituído por antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos que tentam combater os efeitos das espécies reactivas de oxigénio produzidas no organismo e principalmente nas mitocôndrias. Os principais

antioxidantes enzimáticos incluem a superóxido dismutase (SOD), a glutathione peroxidase (GPx), a catalase (CAT) e a glutathione reductase. No entanto, as espécies reativas de oxigénio superam o sistema de defesa antioxidante endógeno durante o processo de envelhecimento causando modificações deletérias nas proteínas, lípidos e DNA das células das fibras musculares. Os antioxidantes endógenos não enzimáticos incluem a vitamina C, E, glutathione, carotenóides, flavonóides e ubiquinonas. Além destes, existem vários minerais como o ferro, o selénio, o cobre e o magnésio com um papel importante como co-factores das enzimas antioxidantes (Kim J-S *et al*, 2010). O sistema de defesa antioxidante pode ser aumentado por níveis apropriados de antioxidantes e/ou suplementos na dieta. Vários estudos sugerem que uma dieta suplementada com a combinação de antioxidantes pode aumentar a defesa antioxidante, diminuir as lesões oxidativas e melhorar o equilíbrio proteico durante o envelhecimento. Além disso, pesquisas recentes sugerem que a administração de antioxidantes pode também reverter a resistência anabólica à leucina por mecanismos desconhecidos. Os antioxidantes são encontrados em vários tipos de alimentos como vegetais, frutas, nozes e especiarias (Kim J-S *et al*, 2010) pelo que, tal como em relação aos suplementos de proteínas e aminoácidos, o consumo dos alimentos é uma melhor estratégia nutricional do que os suplementos alimentares.

A restrição calórica sem malnutrição é considerada também uma intervenção possível para prevenir o início e a progressão da sarcopenia. Estudos indicam que estes efeitos protectores estão relacionados com a capacidade da restrição calórica em reduzir a incidência de anormalidades mitocondriais, atenuar o stress oxidativo, atenuar o aumento de sinais pró-apoptóticos relacionados com o envelhecimento e estimular a autofagia nos miócitos (Marzetti E *et al*, 2009; Wohlgemuth SE *et al*, 2010).

Esta restrição calórica deve ser moderada, uma vez que uma excessiva restrição calórica tem vários efeitos adversos como fraqueza, osteoporose, depressão e como tal não seria uma

boa estratégia na melhoria da qualidade de vida dos idosos. Estudos recentes indicam que uma ligeira redução na ingestão calórica (8% de restrição) combinada com exercício físico é capaz de influenciar as alterações sarcopénicas em ratos idosos, mas são necessários mais estudos (Marzetti E *et al*, 2009). É importante referir que a restrição calórica sem malnutrição deve ser uma medida a adoptar ao longo da vida, já que o excesso calórico está associado ao aumento do stress oxidativo e alterações mitocondriais que se vão manifestar mais tarde com o envelhecimento. Esta restrição calórica não significa comer menos que o necessário mas sim não comer mais que o necessário, mesmo que os efeitos desse excesso alimentar não sejam imediatamente apreciáveis, nomeadamente no aumento de peso.

Assim, a sarcopenia parece ser mediada por vários factores relacionados com alterações nas necessidades alimentares dos idosos. A necessidade em aumentar a proporção de proteínas de alta qualidade (ricas em aminoácidos de cadeia ramificada), a importância de uma dieta rica em antioxidantes e a restrição calórica sem malnutrição são possíveis alterações na dieta alimentar dos idosos que têm muitos benefícios. No entanto, assistimos a uma população idosa que além da “anorexia do envelhecimento” também consome menos alimentos ricos em aminoácidos essenciais como a carne, o peixe, os lacticínios, os ovos e as leguminosas e privilegia os hidratos de carbono e as gorduras. Isto porque, apesar das proteínas serem uma parte fundamental da dieta completa dos adultos, uma vez que a necessidade de reparar e remodelar os músculos e os ossos ocorre durante toda a vida, também é verdade que as proteínas têm maior valor de saciedade do que os hidratos de carbono ou as gorduras pelo que há tendência para diminuir a ingestão alimentar destes alimentos (Layman DK, 2009). Será importante, assim, modificar comportamentos alimentares nos idosos de forma a diminuir a perda de massa e força muscular que caracteriza a sarcopenia.

CONCLUSÕES

A sarcopenia é uma das características mais marcantes do envelhecimento e um fenómeno central neste processo. São vários os mecanismos que ocorrem com o envelhecimento e que contribuem para a perda de massa e força muscular: aumento da apoptose e disfunção mitocondrial dos miócitos, processos neurodegenerativos (perda de motoneurónios alfa), redução de hormonas anabólicas (testosterona, estrogénios, GH, IGF-1), aumento de citocinas pró-inflamatórias (TNF-alfa, IL-6), stress oxidativo devido à acumulação de radicais livres, sedentarismo e ingestão nutricional inadequada.

Esta perda de massa e força muscular tem consequências negativas na vida dos idosos, nomeadamente a incapacidade e a perda de independência, pelo que são necessárias estratégias que permitam atrasar ou prevenir o desenvolvimento da sarcopenia.

A intervenção farmacológica, nomeadamente a terapêutica hormonal com GH, testosterona e/ou estrogénios, não tem sido bem sucedida como estratégia de intervenção devido aos poucos benefícios no aumento da massa e força muscular e aos efeitos secundários associados. Pelo contrário, a actividade física e a estratégia nutricional parecem ser duas abordagens com resultados promissores e seguros.

O exercício de resistência regular actua na melhoria das consequências da disfunção mitocondrial, na diminuição do processo inflamatório de baixo grau associado ao envelhecimento, na activação das células satélite e na renovação das proteínas musculares. É uma estratégia simples, barata e acessível e constitui o tipo de exercício mais eficaz no aumento da massa e força muscular. O exercício aeróbico embora menos eficaz no aumento da massa e força muscular tem outros benefícios que também são importantes nomeadamente na redução dos factores de risco cardiovascular, no equilíbrio, na fadiga e no apetite, contribuindo assim para um melhor estado geral do idoso.

A estratégia nutricional é outra forma de intervenção na sarcopenia que passa pelo aumento moderado da quantidade de proteínas, para além da dose habitualmente recomendada para o adulto, para cerca de 1,0-1,3g/kg/dia, aliada à adequação da qualidade das proteínas nomeadamente no que diz respeito ao conteúdo em aminoácidos essenciais, particularmente os de cadeia ramificada, como a leucina. Essas proteínas estão presentes na carne, peixe, ovos, laticínios e leguminosas. Assim, será necessário um esforço na mudança de comportamentos alimentares na população idosa que tem tendência a ter uma alimentação rica em hidratos de carbono e gorduras e pobre em proteínas. É essencial que o idoso consuma alimentos ricos em proteínas, que ao longo da sua vida sempre fizeram parte da sua alimentação, e que com o envelhecimento são essenciais na remodelação e reconstrução do músculo-esquelético.

Assim, a actividade física e uma alimentação adequada a cada idoso são estratégias importantes que permitem reduzir os efeitos da sarcopenia na vida dos idosos, e que devem fazer parte dos comportamentos de cada pessoa ao longo da vida, permitindo um envelhecimento mais saudável e uma melhor qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aagaard P, Suetta C, Caserotti P, Magnusson SP, Kjær (2010) Role of the nervous system in sarcopenia and muscle atrophy with aging: strength training as a countermeasure. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 20: 49-64.

Abellan Van Kan, G (2009) Epidemiology and consequences of sarcopenia. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 13(8): 708-12.

Balage M, Averous J, Rémond D, Bos C, Pujos-Guillot E, Papet I, Mosoni L, Combaret L, Dardevet D (2010) Presence of low-grade inflammation impaired postprandial stimulation of muscle protein synthesis in old rats. *Journal of Nutritional Biochemistry* 21: 325-331.

Bales CW, Ritchie CS (2002) Sarcopenia, Weight Loss, and Nutritional Frailty in the Elderly. *Annu. Rev. nutr.* 22: 309-323.

Baumgartner RN, Debra L, Waters, Gallagher Dympha, Morley JE, Garry PJ (1999) Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mechanisms of Ageing and Development* 107: 123-136.

Boirie Y (2009) Physiopathological mechanism of sarcopenia. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 13 (8): 717-23.

Buford TW, Anton SD, Judge AR, Marzetti E, Wohlgemuth SE, Carter CS, Leeuwenburgh C, Pahor M, Manini TM (2010) Models of accelerated sarcopenia: Critical pieces for solving the puzzle of age-related muscle atrophy. *Ageing Research Reviews* 9: 369-383.

Burton LA, Sumukadas D (2010) Optimal management of sarcopenia. *Clinical Interventions in Aging* 5: 217-228.

Corcoran MP, Lamon-Fava S, Fielding RA (2007) Skeletal muscle lipid deposition and insulin resistance: effect of dietary fatty acids and exercise. *The American Journal of Clinical Nutrition* 85: 662-77.

Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel J-P, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M (2010) Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing* 39: 412-423.

Dirks AJ, Hofer T, Marzetti E, Pahor M, Leeuwenburgh C (2006) Mitochondrial DNA mutations, energy metabolism and apoptosis in aging muscle. *Ageing Research Reviews* 5: 179-195.

Doherty TJ (2003) Aging and Sarcopenia. *Journal of Applied Physiology* 95: 1717-1727.

Dreyer HC, Volpi E (2005) Role of Protein and Amino Acids in the Pathophysiology and Treatment of Sarcopenia. *Journal of the American College of Nutrition* 24(2): 140S-145S.

Drummond MJ, Dreyer HC, Pennings B, Fry CS, Dhanani S, Dillon EL, Sheffield-Moore M, Volpi E, Rasmussen BB (2008) Skeletal muscle protein anabolic response to resistance exercise and essential amino acids is delayed with aging. *Journal of Applied Physiology* 104: 1452-1461.

Edström E, Altun M, Bergman E, Johnson H, Kullberg S, Ramírez-León V, Ulfhake B (2007) Factors contributing to neuromuscular impairment and sarcopenia during aging. *Physiology & Behavior* 92: 129-135.

Evans WJ, Cyr-Campbell D (1997) Nutrition, exercise, and healthy aging. *Nutrition and health for older Americans* 97(6): 632-638.

Evans WJ (2004) Protein Nutrition, Exercise and Aging. *Journal of the American College of Nutrition* 23(6): 601S-609S.

Fujita S, Volpi E (2006) Amino Acids and Muscle Loss with Aging. *The Journal of Nutrition* 136: 277S-280S.

Gannon J, Doran P, Kirwan A, Ohlendieck K (2009) Drastic increase of myosin light chain MLC-2 in senescent skeletal muscle indicates fast-to-slow fibre transition in sarcopenia of old age. *European Journal of Cell Biology* 88: 685-700.

Giovanni S, Marzetti E, Borst SE, Leeuwenburgh (2008) Modulation of GH/IGF-1 axis. Potential strategies to counteract sarcopenia in older adults. *Mechanisms of Ageing and Development* 129: 593-601.

Goldspink G, Harridge SDR (2004) Growth factors and muscle ageing. *Experimental Gerontology* 39: 1433-1438.

Greenlund LJS, Nair KS (2002) Sarcopenia – consequences, mechanisms, and potential therapies. *Mechanisms of Ageing and Development* 124: 287-299

Guillet C, Boirie Y (2005) Insulin resistance: a contributing factor to age-related muscle mass loss? *Diabetes Metab.* 31: 5S20-5S26

Hiona A, Leeuwenburgh C (2008) The role of mitochondrial DNA mutations in aging and sarcopenia: Implications for the mitochondrial vicious cycle theory of aging. *Experimental Gerontology* 43: 24-33.

Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, Harris TB, Tylavsky FA, Newman AB, Lee JS, Sahyoun NR, Visser M, Kritchevsky SB (2008) Dietary protein intake is associated with lean

mass change in older, community-dwelling adults: the health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *The American Journal of Clinical Nutrition* 87: 150-5.

Iannuzzi-Sucich M, Prestwood KM, Kenny AM (2002) Prevalence of Sarcopenia and Predictors of Skeletal Muscle Mass in Healthy, Older Men and Women. *Journal of Gerontology: Medical Sciences* 57A (12): M772-M777.

Johnston APW, Lisio MD, Parise Gianni (2008) Resistance training, sarcopenia, and the mitochondrial theory of aging. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 33: 191-199.

Kim J-S, Wilson JM, Lee S-R (2010) Dietary implications on mechanisms of sarcopenia: roles of protein, amino acids and antioxidants. *Journal of Nutritional Biochemistry* 21: 1-13.

Kuk JL, Saunders TJ, Davidson LE, Ross R (2009) Age-related changes in total and regional fat distribution. *Ageing Research Reviews* 8: 339-348.

Lang T, Streeper T, Cawthon P, Baldwin K, Taaffe DR, Harris TB (2010) Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporos Int* 21: 543-559.

Layman DK (2009) Dietary Guidelines should reflect new understanding about adult protein needs. *Nutrition & Metabolism* 6:12.

Marzetti E, Hwang JCY, Lees HA, Wohlgemuth SE, Dupont-Versteegden EE, Carter CS, Bernabei R, Leeuwenburgh C (2010) Mitochondrial death effectors: Relevance to sarcopenia and disuse muscle atrophy. *Biochim Biophys Acta* 1800(3): 235-244.

Marzetti E, Lees HA, Wohlgemuth SE, Leeuwenburgh (2009) Sarcopenia of aging: Underlying cellular mechanisms and protection by calorie restriction. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology, Inc.* 35(1): 28-35.

Marzetti E, Leeuwenburgh C (2006) Skeletal muscle apoptosis, sarcopenia and frailty at old age. *Experimental Gerontology* 41: 1234-1238.

Meng S-J, Yu L-J (2010) Oxidative stress, Molecular Inflammation and Sarcopenia. *International Journal of Molecular Sciences* 11: 1509-1526.

Morley JE (2001) Anorexia, Sarcopenia and Aging. *Nutrition* 17 (7/8): 660-663.

Morley JE (2008) Sarcopenia: diagnosis and treatment. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 12(7): 452-6.

Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, Boirie Y, Bosaeus I, Cederholm T, Costelli P, Fearon KC, Laviano A, Maggio M, Rossi Fanelli F, Schneider SM, Schols A, Sieber CC (2010) Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pré-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. *Clinical Nutrition* 29: 154-9

Nicklas BJ, Brinkley TE (2009) Exercise Training as a Treatment for Chronic Inflammation in the Elderly. *Exerc Sport Sci Rev.* 37(4): 165-170.

Paddon-Jones D, Short KR, Campbell WW, Volpi E, Wolfe RR (2008) Role of the dietary protein in the sarcopenia of aging. *The American Journal of Clinical Nutrition* 87(suppl): 1562S-6S.

Pahor M, Manini T, Cesari M (2009) Sarcopenia: Clinical evaluation, biological markers and other evaluation tools. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 13(8): 724-8.

Peterson MD, Rhea MR, Sen A, Gordon PM (2010) Resistance exercise for muscular strength in older adults: A meta-analysis. *Ageing Research Reviews* 9: 226-237.

Rasmussen BB, Fujita S, Wolfe RR, Mittendorfer B, Roy M, Rowe VL, Volpi E (2006) Insulin resistance of muscle protein metabolism in aging. *FASEB J.* 20(6): 768-769

Rieu I, Magne H, Savary-Auzeloux I, Averous J, Bos C, Peyron MA, Combaret L, Dardevet D (2009) Reduction of low grade inflammation restores blunting of postprandial muscle anabolism and limits sarcopenia in old rats. *The Journal of Physiology* 587 (22): 5483-5492.

Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G, Morley JE, Cesari M, Onder G, Woo J, Baumgartner R, Pillard F, Boirie Y, Chumlea WMC, Vellas B (2008) Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 12(7): 433-50.

Rosenberg IH (1989) Summary comments. *Am J Clin Nutr* 50:1231-3.

Schaap LA, MSc, Pluijm SMF, PhD, Deeg DJH, PhD, Visser M, PhD (2006) Inflammatory Markers and Loss of Muscle Mass (Sarcopenia) and Strength. *The American Journal of Medicine* 119: 526.e9-526.e17.

Schuit AJ (2006) Physical activity, body composition and healthy ageing. *Science & Sports* 21: 209-213.

Sieber CC (2009) Virtual Clinical Nutrition University: Nutrition in the elderly, pathophysiology – sarcopenia. *E-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism* 4: e77-e80.

Snijders T, Verdijk LB, van Loon LJC (2009) The impact of sarcopenia and exercise training on skeletal muscle satellite cells. *Ageing Research Reviews* 8: 328-338.

Taaffe DR (2006) Sarcopenia. Exercise as a treatment strategy. *Australian Family Physician* 35(3): 130-133.

Thomas, DR (2007) Loss of skeletal muscle mass in aging: Examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. *Clinical Nutrition* 26(4): 389-99.

Timmerman KL, Volpi E (2008) Amino acid metabolism and regulatory effects in aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 11(1): 45-49

Visser, M (2009) Towards a definition of sarcopenia results from epidemiological studies. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 13(8): 713-6.

Volpi E, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Mittendorfer B, Wolfe RR (2003) Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in healthy elderly adults. *Am J Clin Nutr* 78: 250-8.

Waters DL, Baumgartner RN, Garry PJ, Vellas B (2010) Advantages of dietary, exercise-related, and therapeutic interventions to prevent and treat sarcopenia in adult patients: an update. *Clinical Interventions in Aging* 5: 259-270

Wenz T, Rossi SG, Rotundo RL, Spiegelman BM, Moraes CT (2009) Increased muscle PGC-1 α expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging. *PNAS* 106 (48): 20405-20410.

Wohlgemuth SE, Seo AY, Marzetti E, Lees HA, Leeuwenburgh C (2010) Skeletal muscle autophagy and apoptosis during aging: effects of calorie restriction and life-long exercise. *Experimental Gerontology* 45: 138-148.