



FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

LAURA GONÇALVES DA SILVA

***A Fisiopatologia da Sarcopenia e a sua associação com o
Envelhecimento***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO

PROFESSORA DOUTORA ANA TODO BOM

JANEIRO/2019

A Fisiopatologia da Sarcopenia e a sua associação com o Envelhecimento

Laura Gonçalves da Silva¹, Professora Doutora Ana Todo Bom^{1,2}, Professora Doutora Anabela Mota Pinto^{1,3}

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
2. Professora Auxiliar Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal
3. Professora Catedrática da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

Professora Doutora Anabela Mota Pinto
Rua Larga, 3004-504 Coimbra, Portugal
apinto@uc.pt

Índice

Resumo.....	3
Abstract.....	4
Lista de Abreviaturas.....	5
1. Introdução.....	7
2. Materiais e Métodos.....	9
3. Envelhecimento Neuromuscular.....	10
3.1 Perda de Massa Muscular e Atrofia Preferencial das Fibras Tipo II.....	10
3.2 Perda de Força por Área de Secção Transversal.....	11
3.3 Neurodegeneração.....	12
3.4 <i>Switching</i> Muscular.....	13
3.5 Ativação Reduzida das Células Satélite.....	14
3.6 Alterações do Tecido Conjuntivo.....	15
4. Mecanismos Micolulares.....	17
4.1 Apoptose das células musculares.....	17
4.2 Disfunção mitocondrial e Stress Oxidativo.....	18
4.3 Desequilíbrio no <i>Turnover</i> Proteico.....	20
4.3.1 Desregulação da Proteólise Muscular.....	20
4.3.1.1 Autofagia.....	20
4.3.1.2 Sistema Ubiquitina-Proteassoma.....	22
4.3.2 Síntese proteica reduzida.....	24
4.4 Perda de Mecanismos Citoprotetores.....	24
5. Mecanismos Inflamatórios.....	26
5.1 Citocinas Pró-inflamatórias.....	26
5.1.1 Fator de Necrose Tumoral Alfa.....	27
5.1.2 Interleucina-6.....	28
5.2 Citocinas Anti-inflamatórias.....	29
5.3 Neutrófilos.....	29
6. Mecanismos Endócrinos.....	31
6.1 Diminuição nos Níveis de Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1.....	31
6.2 Hiper cortisolismo.....	32
6.3 Redução dos Níveis de Dehidroepiandrosterona e Testosterona.....	32
6.4 Aumento da Resistência à Insulina.....	33
6.5 Aumento dos Níveis de Miostatina.....	33
6.6 Obesidade Sarcopénica.....	34
6.6.1 Principais Mecanismos da Obesidade Sarcopénica.....	35

6.6.1.1 Inflamação	35
6.6.1.2 Lipotoxicidade	35
7. Fatores Externos	37
7.1 Desnutrição e Resposta Inadequada do Metabolismo Proteico à Nutrição	37
7.2 Hipovitaminose D	38
7.3 Desuso e Inatividade Física	39
8. Discussão e Conclusão.....	41
Agradecimentos	44
Referências.....	45

Resumo

Como resultado dos avanços da medicina, a esperança de vida aumentou nas últimas décadas, resultando num incremento crescente do total da população envelhecida. É bem conhecido que os órgãos e tecidos se deterioram progressivamente com a idade. Um dos tecidos mais abundante nos seres humanos, o músculo esquelético, também sofre profunda alteração com o envelhecimento, resultando em perda de massa muscular e função. Esta perda muscular define uma síndrome geriátrica de elevada prevalência, a sarcopenia, à qual se associa disfunção física, má qualidade de vida e morte.

No que diz respeito à fisiopatologia da sarcopenia destacam-se: alterações quantitativas e qualitativas nas fibras musculares esqueléticas; degeneração neuronal; alterações a nível celular, como o aumento da apoptose nuclear, disfunção mitocondrial e desequilíbrios no *turnover* proteico; aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias; desequilíbrios hormonais e fatores externos, como a desnutrição e desuso. É também de referir o papel da obesidade sarcopénica pelas suas altas taxas de prevalência, a forte associação com o fenótipo sarcopénico e o seu impacto na morbilidade.

No presente trabalho apresenta-se uma revisão bibliográfica que descreve e relaciona os vários mecanismos fisiopatológicos que estão na base da sarcopenia e clarifica-se a associação desta entidade com o processo de envelhecimento.

Palavras Chave: Sarcopenia, Envelhecimento, Fisiopatologia, Inflamação, Obesidade.

Abstract

As a result of the medical advances, life expectancy has increased in the last decades resulting in an increase in the total elderly population. It is well known that organs and tissues deteriorate progressively with age. One of the most abundant tissues in humans, the skeletal muscle, also undergoes profound alteration with aging, resulting in loss of muscle mass and function. This muscular loss defines a geriatric syndrome of high prevalence, sarcopenia, which is associated with physical dysfunction, poor quality of life and death.

Regarding the pathophysiology of sarcopenia, we focus on mechanisms such as: quantitative and qualitative changes in skeletal muscle fibers; neuronal degeneration; changes at the cellular level (for example, increased nuclear apoptosis, mitochondrial dysfunction and imbalances in protein turnover); increased levels of proinflammatory cytokines; hormonal imbalances and external factors, namely malnutrition and disuse. It is also worth mentioning the role of sarcopenic obesity due to its high prevalence rates, its strong association with the sarcopenic phenotype and its impact on morbidity.

This work presents a literature review that describes and relates the various pathophysiological mechanisms underlying sarcopenia and clarifies the association of this entity with the aging process.

Keywords: Sarcopenia, Aging, Physiopathology, Inflammation, Obesity.

Lista de Abreviaturas

11 β HSD1 – Enzima 11 β -Hidroxiesteroide Desidrogenase Tipo 1 (*11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1*)

25[OH]D – Calcifediol ou 25-Hidroxicolecalciferol

AGE – Produtos Terminais de Glicosilação Avançada

CTE – Cadeia Transportadora de Eletrões

CRF – Fator de Libertação da Corticotropina (*corticotropin-releasing factor*)

CS – Células-Satélite

CSA – Área de Secção Transversal (*cross-sectional area*)

eIF2 – Fator-2 de Iniciação da Tradução Eucariótica

EWGSOP – Grupo de Trabalho Europeu sobre a Sarcopenia em Pessoas Idosas (*European Working Group on Sarcopenia in Older People*)

FOXO3 – Fator de Transcrição *Forkhead Box O3*

GDF8 – Miostatina

GH – Hormona de Crescimento (*growth hormone*)

Hsp – Proteína de Choque Térmico (*heat shock protein*)

IGF-1 – Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1 (*insulin-like growth factor 1*)

IL-1 β – Interleucina 1 β

IL1-ra – Antagonista do Recetor de Interleucina-1

IL-6 – Interleucina 6

IL-10 – Interleucina 10

IMC – Índice de Massa Corporal

MAF-bx (ou Atrogina-1) – *Muscle Atrophy F-box*

MAPK – Proteína Quinase Ativada por Mitógeno (*mitogen-activated protein kinase*)

MCP1 – Proteína de Quimioatração Monocitária

mtDNA – Ácido Desoxirribonucleico Mitocondrial

mTOR – Alvo Mamífero da Rapamicina

MuRF-1 – *Muscle Ring Finger Protein 1*

MyHC – Cadeia Pesada de Miosina Sarcomérica

nDNA – Ácido Desoxirribonucleico Nuclear

NET – Armadilhas Extracelulares de Neutrófilos (*neutrophil extracellular traps*)

NF- κ B – Fator de Transcrição Nuclear kappa-B

NF κ B [I κ B] – Inibidor do Fator Nuclear κ B

NO – Óxido Nítrico

OS – Obesidade Sarcopénica

PI3K-Akt – Via Fosfoinosítideo 3 Quinase

PCR – Proteína C Reativa

ROS – Espécies Reativas de Oxigênio

TGF- β – Fator de Crescimento Transformador Beta

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa

TNF-R – Recetor do Fator de Necrose Tumoral

UPS – Sistema de Ubiquitina-Proteassoma

1. Introdução

O envelhecimento pode ser entendido como um processo dinâmico e progressivo, caracterizado tanto por alterações funcionais como morfológicas e psicológicas. Associado ao aumento da esperança média de vida e ao crescente envelhecimento da população, certas patologias ganham também destaque, quer pela sua cronicidade quer pela íntima relação que têm com o mesmo, como é o caso da sarcopenia.

A sarcopenia, apesar de ser uma condição altamente prevalente e da sua forte associação com diversos desfechos desfavoráveis, ainda não possui uma definição operacional e universal. Contudo, em 2010, o Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia em Pessoas Idosas (EWGSOP) desenvolveu uma definição prática e clínica desta entidade, optando por descrever a Sarcopenia como uma síndrome caracterizada por uma perda, progressiva e generalizada, de massa muscular esquelética e força, frequentemente associada a um maior risco de disfunção física, má qualidade de vida e morte.¹ O reconhecimento precoce e a intervenção podem atenuar alguns destes resultados deletérios.

O EWGSOP recomenda ainda classificar a sarcopenia em pré-sarcopenia, sarcopenia e sarcopenia grave, dependendo da presença de certos critérios. Segundo esta classificação, a fase da pré-sarcopenia é caracterizada por baixa massa muscular sem impacto na força muscular ou desempenho físico, enquanto a fase da sarcopenia corresponde a baixa massa muscular com baixa força muscular ou baixo desempenho físico e a sarcopenia grave é a presença de todos os três critérios.^{2,3}

Importa, no entanto, distinguir sarcopenia de caquexia. Das palavras gregas “*kakos*” (má) e “*hexis*” (condição), caquexia foi definida há não muitos anos como uma síndrome metabólica complexa associada a uma doença subjacente e caracterizada pela perda de massa muscular, com ou sem perda de massa gorda. A caquexia é frequentemente associada a inflamação, resistência à insulina, anorexia e aumento do catabolismo proteico, e traduz-se numa perda de massa muscular aguda. Na caquexia, a inflamação é o fator chave, e a perda de peso é o principal sintoma. É por isso que muitas pessoas caquéticas também têm sarcopenia, mas muitas pessoas sarcopénicas não podem ser consideradas caquéticas. A caquexia ocorre em pessoas de qualquer idade e pode ser vista como um modelo primário acelerado de sarcopenia.^{4,3}

Uma outra síndrome geriátrica importante é a fragilidade, que é resultante de declínios cumulativos relacionados com a idade em vários sistemas fisiológicos, com perda de reserva homeostática e uma capacidade reduzida do organismo de suportar o stress, aumentando a vulnerabilidade a resultados adversos na saúde, incluindo quedas,

hospitalização, institucionalização e mortalidade. A fragilidade e a sarcopenia sobrepõem-se, sendo que a maioria dos idosos frágeis apresenta sarcopenia, e alguns idosos com sarcopenia também apresentam fragilidade. O conceito geral de fragilidade, no entanto, vai além dos fatores físicos para abranger também as dimensões psicológica e social, incluindo o status cognitivo, o apoio social e outros fatores ambientais.¹

A sarcopenia é um problema crescente de saúde global. De acordo com a definição de sarcopenia utilizada pelo EWGSOP, as taxas de prevalência variam entre 1 e 29% na população idosa que vive na comunidade e entre 14-33% em populações de cuidados de longa duração. Para além disso, a idade média dos pacientes sarcopénicos relatada foi de 70,5 anos nos homens e 71,6 anos nas mulheres.⁵ Como tal, percebe-se a razão pela qual o conceito de sarcopenia surge com cada vez mais frequência na prática clínica e investigação, tanto na área geriátrica como em muitas outras especialidades médicas. Existe, porém, alguma variabilidade nas estimativas de prevalência da sarcopenia que se pensa ser devido à falta de critérios uniformes para diagnóstico.

A fisiopatologia da sarcopenia do envelhecimento é complexa e não totalmente compreendida. Vários fatores foram identificados e acredita-se que contribuam para o desenvolvimento da perda muscular relacionada com a idade como, por exemplo, a neurodegeneração, o estado hormonal alterado, a regeneração muscular prejudicada, alterações na renovação proteica, aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, lesão oxidativa e alterações mitocondriais. No entanto, o impacto relativo de cada fator contribuinte e os mecanismos subjacentes ainda não estão completamente estabelecidos.

Assim, o presente trabalho de revisão terá como objetivo analisar a abundante informação disponível na literatura sobre a Sarcopenia e, a partir daí, descrever e relacionar os vários mecanismos fisiopatológicos que estão na sua base e fazer uma associação com o processo de envelhecimento. Pretende-se assim que esta revisão descreva a compreensão mais recente das alterações fisiopatológicas subjacentes à desregulação da massa muscular esquelética e função com o envelhecimento.

Pela elevada e crescente prevalência da sarcopenia e pela sua forte relação com o processo de envelhecimento, torna-se de extrema importância o entendimento e clarificação dos vários mecanismos na sua génese, de forma a capacitar uma atuação mais precoce e direcionada na prevenção e intervenção terapêutica da doença.

2. Materiais e Métodos

A revisão bibliográfica do presente artigo de revisão assentou numa pesquisa em bases de dados na Internet, incluindo a Pubmed e a ScienceDirect.

A pesquisa de bibliografia foi realizada com as seguintes palavras-chave, na língua inglesa: *sarcopenia, physiopathology, aging, inflammation*. Foi ainda utilizada a MeSH *database* para aperfeiçoar a pesquisa com termos mais específicos relativos a cada conteúdo desenvolvido.

Foram selecionadas preferencialmente referências bibliográficas dos últimos 10 anos, contudo, alguma bibliografia mais antiga foi incluída por constituir uma referência relevante em determinada temática. Foi também dada mais relevância a estudos realizados em humanos e a artigos escritos em Inglês e Português.

A seleção dos artigos foi feita após a leitura do título e resumo, sendo incluídos aqueles que abordavam questões relevantes para o trabalho de revisão. Foram excluídos os artigos que na leitura do resumo não apresentaram relação com o tema.

No site da ClinicalKey foi realizada uma pesquisa de livros científicos tendo sido selecionados os mais recentes e relevantes.

O intervalo temporal para a recolha de dados foi de setembro de 2018 a outubro de 2018.

3. Envelhecimento Neuromuscular

Um determinante da capacidade funcional e da autonomia é a integridade do sistema neuromuscular, que conecta o cérebro e os músculos esqueléticos através dos neurónios motores e da junção neuromuscular. Com a idade, diferentes componentes deste sistema podem falhar, levando à perda de massa e função muscular e à diminuição da capacidade de permanecer fisicamente ativo.⁶

Destacam-se a perda de massa muscular e a atrofia preferencial de fibras do tipo II, a perda de força por área de secção transversal, a neurodegeneração, o *switching* muscular, a ativação reduzida das células satélite e as alterações a nível do tecido conjuntivo como achados típicos associados ao envelhecimento.⁷

3.1 Perda de Massa Muscular e Atrofia Preferencial das Fibras Tipo II

O músculo esquelético consiste em diferentes tipos de fibras que expressam isoformas distintas da cadeia pesada da miosina sarcomérica (MyHC). Esta expressão distinta provoca diferentes atividades da ATPase e, portanto, dita a capacidade contrátil da fibra. Dois tipos principais de fibras podem ser distinguidos. A fibra tipo I, que é uma fibra resistente à fadiga, de contração lenta, com maior capacidade oxidativa, maior conteúdo mitocondrial, maior densidade capilar e maior conteúdo de mioglobina. Em contraste, a fibra tipo II é de contração rápida com alta capacidade glicolítica.^{8,9} A maioria dos músculos consiste de ambos os tipos de fibras, com exceção dos músculos posturais, que são constituídos apenas por fibras do tipo I. Durante atividades lentas e de baixa intensidade, a maior parte da força gerada é proveniente de fibras do tipo I, enquanto que a força do exercício de alta intensidade vem das fibras do tipo I e II.¹⁰

Com o envelhecimento, há um declínio característico e bem documentado na massa muscular e na área de secção transversal, do inglês *cross-sectional area* (CSA) do músculo, relatado tanto nos seres humanos como em roedores. A perda de massa muscular na base da sarcopenia deve-se principalmente à diminuição do número de fibras musculares do tipo I e do tipo II e à redução do tamanho das fibras musculares remanescentes, com uma preferência marcada de atrofia das fibras do tipo II.^{7,11} O tamanho das fibras do tipo II pode sofrer uma redução de até 50% na sarcopenia. No entanto, essas reduções são apenas moderadas quando comparadas com as reduções gerais na massa muscular. Isto apoia a possibilidade de que a sarcopenia represente tanto uma redução no número de fibras musculares quanto uma redução no tamanho das fibras.¹²

Estudos histológicos humanos *post mortem* confirmaram uma perda quantitativa de fibras com o envelhecimento, sendo que entre os 20 e os 80 anos ocorre uma redução de cerca de 50% no número total de fibras. Essa perda é mais rápida após os 60 anos. Essas mudanças morfológicas refletem-se na função muscular. A força muscular diminui cerca de 20-40% em indivíduos em torno dos 70 anos, em comparação com adultos jovens de 20 anos. A perda de força muscular aumenta até 50% em indivíduos com 90 anos.⁸

A fibra do tipo II, de contração rápida, está envolvida na produção de potência muscular, que é o produto da força e da velocidade de contração muscular. Como resultado da maior vulnerabilidade das fibras do tipo II à atrofia, a potência muscular diminui mais rapidamente com a idade do que a força muscular. Esta observação é clinicamente relevante pois estudos mostraram que a potência muscular está mais fortemente relacionada com o desempenho físico do que a força muscular.⁸ Além disso, a atrofia direcionada das fibras musculares do tipo II em idosos pode ser tão severa que a CSA tipo II pode tornar-se significativamente menor do que a CSA tipo I, desregulando a relação normal entre o tipo de fibra e o seu tamanho e afetando a capacidade funcional muscular.⁹

As alterações morfológicas do músculo esquelético associadas à sarcopenia não envolvem apenas uma redução na área de secção transversal e massa muscular, mas também uma remodelação da arquitetura muscular. Além da atrofia, as fibras musculares apresentam uma tendência a encurtar (diminuição do comprimento do fascículo da fibra muscular) e o seu ângulo de penação (orientação das fibras dentro do músculo) diminui, levando a uma configuração menos ideal.⁷ Uma consequência importante desta atrofia muscular e alterações qualitativas é a fraqueza muscular que a acompanha.¹¹

3.2 Perda de Força por Área de Secção Transversal

Entre as alterações musculares, uma redução na força de cada fibra por área de secção transversal (tensão específica) é um dos principais fatores que contribuem para o declínio da força muscular intrínseca e evidências recentes sugerem que esta está fortemente associada com a diminuição no número de pontes cruzadas de actomiosina, e não com a força exercida por cada ponte cruzada. Uma redução no acoplamento excitação-contração (E:C) no músculo esquelético, com o envelhecimento, também pode contribuir para a diminuição da tensão específica, já que há evidências crescentes de um declínio na função dos recetores de dihidropiridina, levando à redução da libertação de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático. Outra causa da diminuição da tensão específica de uma única fibra com o envelhecimento é a glicosilação proteica. Vários estudos mostraram uma acumulação de produtos terminais de glicosilação avançada (AGEs) com o envelhecimento. Demonstrou-se

que estas alteram as propriedades estruturais e funcionais da proteína contrátil miosina, levando a uma diminuição na velocidade máxima de encurtamento e tensão específica, bem como a um aumento da ligação cruzada de colagénio intramuscular, que se acredita estar associado a um aumento da rigidez muscular e a diminuição da função muscular em idosos. A acumulação de AGEs é particularmente frequente em indivíduos com diabetes e baixos níveis de atividade física.⁷

3.3 Neurodegeneração

A neurodegeneração pode contribuir de forma importante para os efeitos da idade no músculo. Com o envelhecimento, múltiplos níveis do sistema nervoso são afetados, incluindo o córtex motor, a medula espinhal, os neurónios periféricos e a junção neuromuscular. Dentro da medula espinhal, há um declínio substancial no número de neurónios motores alfa, e pode haver uma perda preferencial nos neurónios motores que inervam unidades motoras rápidas. Foram também descritas perdas, com o envelhecimento, em fibras nervosas periféricas e alterações nas suas bainhas de mielina. Finalmente, também se têm observado alterações na junção neuromuscular (JNM), com diminuição em número, mas aumento no tamanho, das áreas terminais e uma redução no número de vesículas sinápticas.^{10,12} Estes achados, juntamente com as mudanças na morfologia muscular consistentes com um processo neuropático crónico, surgem como um importante fator contribuinte para a redução do número de fibras musculares e da massa muscular.¹⁰

Ao longo da vida, o músculo esquelético sofre um ciclo contínuo de desinervação e reinervação, mas no idoso parece que o processo de reinervação não consegue acompanhar o da desinervação, contribuindo para a perda de unidades motoras. Embora não tenham sido realizados estudos longitudinais para definir o curso temporal destes eventos, estudos transversais sugerem que o número de motoneurónios ou de unidades motoras se encontra bem mantido até à sétima década, mas depois declina em ritmo acelerado. As causas exatas desta perda de motoneurónios associada à idade ainda não foram totalmente esclarecidas, mas descobertas recentes em roedores mostraram que um declínio relacionado com a idade na síntese do fator neurotrófico ciliar (CNTF), uma proteína que promove a diferenciação e sobrevivência de motoneurónios, está associado à degeneração de motoneurónios.^{7,13}

Esta perda de neurónios motores resulta na desinervação de fibras musculares dentro da unidade motora. Esta desinervação leva a atrofia das fibras musculares, que acabam por morrer, levando à diminuição da massa muscular. Quando um neurónio motor morre, um neurónio motor adjacente, geralmente um neurónio motor de contração lenta, pode reinervar

as fibras musculares, prevenindo a atrofia. Este processo é chamado de remodelação da unidade motora. Quando comparadas com as unidades motoras de contração rápida, as unidades motoras de contração lenta demoram mais tempo para contrair e produzem muito menos força. A remodelação da unidade motora pelos motoneurónios de contração lenta contribui para unidades motoras menos eficientes. Assim, a unidade motora remodelada, de contração lenta, terá movimentos menos precisos, menor produção de força e desaceleração da mecânica muscular, o que pode ajudar a explicar a perda de equilíbrio e velocidade do movimento com a idade. Além disso, as taxas de desinervação das fibras musculares de contração rápida podem exceder as taxas de reinervação pelos neurónios motores de contração lenta, o que também justifica a atrofia preferencial das fibras musculares de contração rápida nos idosos.⁸ Porque as fibras musculares não podem permanecer desinervadas, a perda de neurónios motores promove o surgimento lateral dos vizinhos, que reinervam estas fibras musculares. Este processo aumenta o tamanho das unidades motoras individuais, elevando a carga metabólica e biossintética numa única célula nervosa, possivelmente tornando-a propensa a degeneração por sobrecarga.⁶

Também a junção neuromuscular sofre considerável remodelação e fragmentação com o envelhecimento. Alterações degenerativas nesta estrutura incluem a fragmentação na distribuição de recetores de acetilcolina e um aumento na incidência de botões (terminações em forma de bulbo que entram em contacto com a fibra muscular) que estão espacialmente separados ou apenas conectados por finos filamentos nervosos, sugerindo fragmentação do terminal.⁷ O consenso geral no entanto, é que, com o envelhecimento, a complexidade e a morfologia das regiões pré e pós-sinápticas se alteram, o número de vesículas sinápticas contendo neurotransmissores diminui e o transporte axonal é mais lento. A estimulação neuronal da musculatura através da JNM é um passo fundamental na contração do músculo e no movimento humano. Sem ela o músculo atrofia, perdendo força e poder.⁶

3.4 *Switching* Muscular

Foi demonstrado ainda um aumento na co-expressão de múltiplas isoformas de MyHC em fibras musculares simples com o envelhecimento, o que pode representar transições contínuas no tipo de fibra muscular. O consenso geral é de uma mudança em direção aos tipos de fibras musculares mais lentas com o envelhecimento, reduzindo assim a capacidade de realizar contrações rápidas e potentes, como as frequentemente exigidas para evitar uma queda. O tipo de fibra muscular é amplamente influenciado pelo neurónio inervatório e, portanto, alterações na morfologia da junção neuromuscular e reinervação extensiva podem influenciar o tipo de fibra muscular com o envelhecimento. Além disso, a

carga mecânica reduzida do músculo induz uma transição dos tipos de fibras musculares lentas a rápidas e, portanto, níveis mais baixos de atividade física em populações idosas também podem afetar o tipo de fibra com o envelhecimento.⁹

3.5 Ativação Reduzida das Células Satélite

As células satélite (CS) são precursores miogénicos quiescentes que apresentam algumas propriedades de células-tronco e desempenham um papel fundamental na reparação e no crescimento muscular. Após uma lesão (ou exercício), ocorre ativação das células satélite que proliferam e se diferenciam em mioblastos¹². Desde que a lâmina basal permaneça intacta, os mioblastos fundem-se entre si para formar miotubos, que então formam uma nova fibra ou se fundem com uma já existente, resultando na reparação da fibra muscular. Investigações recentes mostram que a quebra da quiescência de células satélite e o início da proliferação são mediados pelo Notch, um recetor transmembranar. Com o envelhecimento, a ativação do Notch diminui devido a uma redução da atividade da proteína quinase ativada por mitogénio (MAPK), reduzindo assim a ativação de células satélite.^{12,13} Este processo é agravado por um aumento dos níveis de fator de crescimento transformador beta (TGF- β), levando à acumulação de quinase dependente de ciclina, que inibe as células satélite e impede a sua resposta regenerativa à lesão.⁷

Utilizando amostras de biópsia de músculo humano, Snijders *et al.* e Verdijk *et al.* mostraram recentemente que as alterações associadas ao envelhecimento no conteúdo de células satélite são específicas do tipo de fibra muscular (tipo II, mas não do tipo I), e que as fibras musculares de pessoas idosas contêm menos células satélite por fibra em comparação com as de indivíduos mais jovens. Além disso, as células satélite associadas às fibras musculares do tipo II, mas não do tipo I, demonstraram um aumento tardio do número de células após um único exercício de resistência.⁹ Em conjunto, estes dados sugerem diferenças específicas do tipo de fibra no conteúdo de células satélite e que o comportamento pode diferir entre indivíduos idosos e jovens, um fenótipo que pode exacerbar a capacidade reduzida de manter a massa de fibras musculares do tipo II durante o envelhecimento.

Embora as mudanças intrínsecas e extrínsecas às CS e ao seu ambiente pareçam contribuir para o seu declínio funcional com o envelhecimento, mais evidências sugerem que a perfusão adequada das fibras musculares pode ser um fator mediador essencial para permitir a ativação e função ótima destas células. O músculo esquelético é um tecido metabolicamente ativo e, portanto, requer entrega adequada de oxigénio, nutrientes e fatores de crescimento através do sistema vascular. Semelhante à redução da CSA das

fibras tipo II observada com o envelhecimento, há uma redução no conteúdo de capilares musculares, especialmente evidente nas fibras musculares do tipo II. A distância entre as CS e os capilares pode ser importante para determinar se uma CS é ou não ativada em resposta ao estímulo apropriado. Recentemente, foi demonstrado que a distância entre as células satélite associadas à fibra do tipo II e os capilares é maior nos idosos em comparação com os adultos mais jovens. A maior distância entre a CS e os capilares em adultos mais velhos pode contribuir para uma menor ativação das mesmas, prejudicando a capacidade do músculo de se remodelar e, em circunstâncias extremas, de se regenerar.^{14,15}

3.6 Alterações do Tecido Conjuntivo

A fraqueza muscular devido à sarcopenia é mais importante do que a que pode ser explicada apenas com a atrofia das fibras musculares. A perda suplementar das propriedades contráteis do músculo pode ser devido a alterações relacionadas com a idade nos tecidos conjuntivos que envolvem as fibras musculares (endomísio, perimísio e epimísio). O aumento da proporção de tecido conjuntivo e gordura, com o envelhecimento, no músculo, juntamente com a formação de ligações cruzadas intermoleculares adicionais, leva a mudanças profundas na composição do complexo músculo-tendão, bem como nas suas propriedades mecânicas. Estes processos são responsáveis por uma proporção crescente de matriz extracelular insolúvel e espessamento dos tecidos, além de aumentarem a rigidez mecânica e a perda de elasticidade. Notavelmente, as alterações miotendinosas com o envelhecimento contribuem para uma transmissão de força ineficaz do músculo para as suas inserções ósseas e fraqueza suplementar.¹¹

As alterações neuromusculares induzidas pelo envelhecimento encontram-se sumariadas abaixo (Tabela I).

Tabela I: Alterações neuromusculares induzidas pelo envelhecimento

Tecido Muscular	<ul style="list-style-type: none">• Perda de massa muscular• Atrofia preferencial de fibras musculares tipo II• Tendência ao encurtamento fascicular• Diminuição do ângulo de penetração• Perda de força por CSA muscular• <i>Switching</i> muscular
Tecido nervoso	<ul style="list-style-type: none">• Perda de motoneurónios alfa• Defeitos inervatórios periféricos• Remodelação das unidades motoras• Alterações estruturais e fragmentação da JNM
Células satélite	<ul style="list-style-type: none">• Redução do número de células satélite e da sua função• Diminuição da perfusão vascular das células satélite
Tecido Conjuntivo	<ul style="list-style-type: none">• Perda de elasticidade

CSA – Área de secção transversal; JNM – Junção neuromuscular

4. Mecanismos Micolulares

4.1 Apoptose das células musculares

A apoptose, um processo de morte celular programada, é um conjunto sistemático de eventos altamente conservado e rigidamente regulado, resultando na autodestruição celular sem a indução de inflamação ou dano ao tecido circundante.¹⁶ Originalmente, a apoptose referia-se exclusivamente à morte de uma célula inteira para manter a homeostase populacional, especialmente em células altamente proliferativas. No entanto, no caso de células pós-mitóticas multinucleadas (como os miócitos esqueléticos), o termo apoptose nuclear parece ser mais preciso. Ou seja, a morte de um único mionúcleo numa miofibrila multinucleada pode não resultar na eliminação da célula inteira. Por definição, a apoptose nuclear envolve uma sinalização celular tão precisa que núcleos individuais podem ser selecionados para eliminação dentro de uma miofibrila esquelética multinucleada sem atingimento dos outros núcleos.¹³

Com o envelhecimento, a atividade apoptótica nuclear aberrante pode reduzir os mionúcleos disponíveis para o controlo transcricional e, assim, diminuir a capacidade miogénica e hipertrófica, com atrofia muscular subsequente. Evidências atuais sugerem um aumento da ativação de vias de sinalização apoptóticas específicas nas células musculares esqueléticas de idosos. Vários estímulos, como citocinas inflamatórias, stress oxidativo e iões de cálcio intracelular podem desencadear a ativação das vias apoptóticas no músculo sarcopénico.¹⁷

A miofibrila esquelética é um tipo de célula diferenciada, mas altamente plástica, que se adapta às variações de carga e descarga. Assim, a adição de núcleos extras (provenientes das células satélite) à miofibrila é necessária para suportar o incremento do tamanho das células, a fim de alcançar a hipertrofia muscular, e a remoção dos mionúcleos é necessária para que o músculo atrofie. Se menos núcleos estiverem disponíveis devido a um aumento na atividade apoptótica, menor área citoplasmática poderá ser suportada pela miofibrila. Com a idade há ainda uma perda de células satélite (células precursoras musculares), o que reduz a capacidade do músculo de substituir os núcleos que vão sendo destruídos. Como há menos núcleos estes são incapazes de manter a mesma área citoplasmática, o que resulta na atrofia das fibras musculares.¹³

Embora a função fisiológica exata da apoptose nuclear no músculo esquelético permaneça apenas parcialmente compreendida, os mecanismos apoptóticos parecem altamente ativados em várias condições de perda muscular como o desuso, a desinervação do neurónio motor, caquexia e sarcopenia, o que sugere uma relação causal importante.¹⁷

4.2 Disfunção mitocondrial e Stress Oxidativo

Os mecanismos mitocondriais implicados na sarcopenia envolvem alterações na dinâmica mitocondrial, acumulação de danos no DNA mitocondrial (mtDNA) e defeitos da cadeia respiratória, distúrbios metabólicos, sinalização pró-apoptótica e stress oxidativo. As causas exatas subjacentes às mudanças relacionadas com o envelhecimento no sistema neuromuscular ainda são desconhecidas, mas há evidências de que as mitocôndrias, um organelo celular crítico envolvido na produção de energia e sinalização celular, pode ser um *trigger* primário ou, pelo menos, um importante interveniente neste processo.⁶

As mitocôndrias contêm o seu próprio material genético, o DNA mitocondrial. O mtDNA difere do DNA nuclear (nDNA) em múltiplos aspetos: é curto (cerca de 16.6 kb) e circular, herdado uniparentalmente da mãe, contém poucas (<2%) regiões não codificadoras e não é protegido por histonas. Além disso, múltiplas cópias de mtDNA existem dentro de uma única mitocôndria, e múltiplas mitocôndrias residem no citoplasma de cada célula, criando a possibilidade de heteroplasmia onde diferentes mtDNAs (por exemplo, mutante e normal) podem coexistir numa única célula. Apesar do seu pequeno tamanho, o mtDNA é essencial para a função celular e pode acumular defeitos (mutações pontuais, deleções, duplicações) com o envelhecimento que irão afetar principalmente tecidos que exigem muita energia (como o sistema nervoso central e o músculo), o que justifica o facto de a disfunção mitocondrial ser proposta sistemicamente como possível causadora do declínio funcional relacionado com a idade.^{6,18}

A contração muscular depende da produção de ATP nas mitocôndrias. Como o ATP é usado para quase todas as reações na célula, incluindo a contração muscular, mudanças no tamanho das mitocôndrias, no seu DNA e nas proteínas mitocondriais afetam diretamente a contração muscular no músculo envelhecido. Com a idade, o conteúdo de DNA mitocondrial e a síntese proteica são menores, levando a uma redução nas proteínas mitocondriais. Além da redução da quantidade de proteínas mitocondriais, estas também têm atividade reduzida. Esta redução nas proteínas mitocondriais e na sua atividade resulta numa diminuição de 50% na capacidade oxidativa e na disponibilidade de ATP para a contração muscular. Isso, por sua vez, contribui para a redução da capacidade aeróbia no idoso.⁸

Além disso, a mitocôndria é o principal local celular de produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), pelo que os componentes mitocondriais são imediatamente suscetíveis a danos oxidativos. Em particular, o mtDNA é especialmente propenso a danos oxidativos devido à sua proximidade com a cadeia transportadora de eletrões (CTE), a falta de histonas protetoras e um sistema de reparação menos eficiente comparado ao do DNA nuclear. Além disso, devido à compactação do genoma mitocondrial (ou seja, falta de

intrões), cada mutação é suscetível de afetar a integridade do gene e, portanto, a função da proteína. Mutações no mtDNA podem levar à síntese de componentes defeituosos da cadeia respiratória, o que pode resultar no comprometimento da fosforilação oxidativa, diminuição da produção de ATP e da capacidade oxidativa no músculo envelhecido.^{8,19}

A disfunção mitocondrial e o stress do retículo sarcoplasmático parecem desempenhar um papel fundamental na indução da apoptose de células musculares esqueléticas e acredita-se que ROS, como o anião superóxido e o peróxido de hidrogénio, desempenhem um papel fundamental no desencadeamento destes eventos. Pensa-se que a produção de ROS mitocondrial aumenta com o envelhecimento devido à alteração da função da cadeia respiratória e à diminuição da defesa celular contra radicais livres originando danos ao nível do DNA mitocondrial.⁷ Estas alterações encontram-se representadas abaixo (Figura 1).

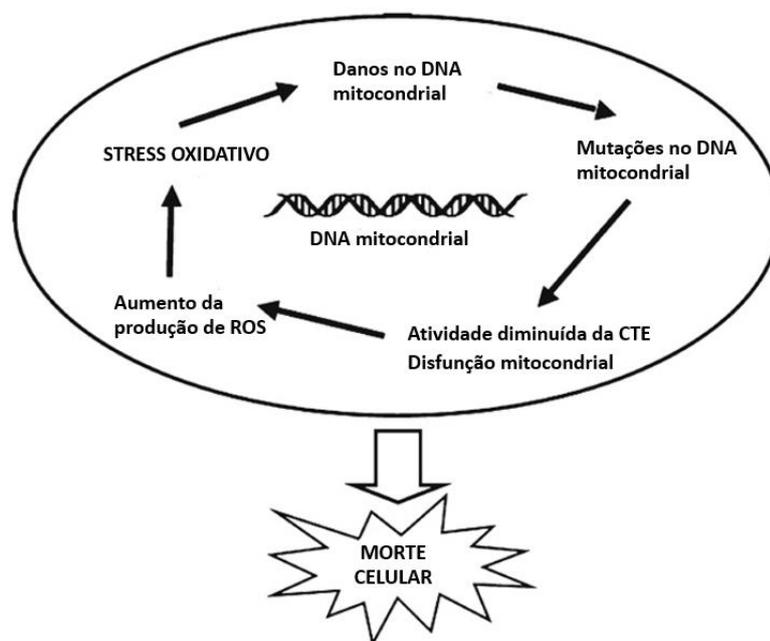


Figura 1: Mutações mitocondriais e stress oxidativo. Reproduzida com autorização de Argilés JM, *et al.* Muscle Wasting in Cancer and Ageing: Cachexia Versus Sarcopenia. In: Lynch GS, editor. Sarcopenia – Age-Related Muscle Wasting and Weakness. 1st ed. Springer Netherlands; 2011. p. 9-35.

Mutações no DNA mitocondrial parecem desempenhar um papel fundamental no desenvolvimento da sarcopenia. Estas mutações geram disfunção mitocondrial e ativação da apoptose mitocondrial. Por sua vez, esta disfunção mitocondrial gera um aumento nas espécies reativas de oxigénio (ROS), devido a problemas na cadeia transportadora de eletrões (CTE), o que gera ainda mais ROS e, portanto, maior disfunção mitocondrial.

Como referido anteriormente, a apoptose acelerada no músculo esquelético é cada vez mais reconhecida como um potencial mecanismo para o desenvolvimento da sarcopenia e da atrofia muscular por desuso. Dado o seu papel central na regulação da apoptose, as mitocôndrias são consideradas os principais intervenientes na patogénese da perda de

miócitos durante o envelhecimento e outras condições de atrofia. Os danos oxidativos a constituintes mitocondriais, respiração prejudicada e alteração no *turnover* mitocondrial têm sido propostos como possíveis eventos desencadeantes da sinalização apoptótica mitocondrial. Além disso, a acumulação de ferro nas mitocôndrias pode aumentar a suscetibilidade à apoptose durante o desenvolvimento da sarcopenia e possivelmente atrofia muscular aguda, provavelmente por exacerbação do stress oxidativo. As mitocôndrias podem induzir a apoptose de miócitos através de vias independentes e dependentes de caspases, embora os mediadores apoptogênicos envolvidos possam ser diferentes dependendo da idade, do tipo de músculo e das condições específicas de atrofia.¹³

4.3 Desequilíbrio no *Turnover* Proteico

4.3.1 Desregulação da Proteólise Muscular

A atrofia das fibras musculares resulta tipicamente da diminuição da síntese proteica muscular e do aumento da proteólise miofibrilar. Alguns sistemas proteolíticos têm sido descritos como participantes na degradação muscular. Entre eles, podem ser citados o processo de autofagia e o sistema ubiquitina-proteassoma (UPS) como sendo dos mais relevantes. Em modelos experimentais *in vivo* e em humanos não existe consenso sobre a importância relativa das diferentes vias de degradação proteica, no entanto, parece existir significativa variação na participação de cada uma delas consoante a situação clínica (p. ex., desinervação, imobilização, inflamação crónica). Apesar dos distintos mecanismos de sarcopenia, as vias que ativam os sistemas de autofagia e de ubiquitina-proteassoma são comuns. Ambas envolvem o fator de transcrição FOXO3 (*forkhead box O3*) e o fator de transcrição nuclear kappa-B (NF-κB). O FOXO3 é translocado para o núcleo na ausência de estímulos de síntese proteica, enquanto o NF-κB é translocado quando há inflamação.²⁰

4.3.1.1 Autofagia

A autofagia é um mecanismo ancestral de sobrevivência celular que permite que as células se autoconsumam em períodos de extrema privação nutricional. Este processo ocorre com o consumo de componentes citoplasmáticos, como o citoplasma e os organelos celulares, e é dependente do lisossoma.²⁰

Em relação à autofagia, vários estudos mostraram que a sua indução em músculos de roedores jovens levou à atrofia das fibras musculares, à perda de massa muscular e à diminuição proporcional da força muscular. Com base nestes dados, até recentemente assumia-se que o aumento da degradação de proteínas via autofagia contribuía para a

sarcopenia.^{20,21} No entanto, face a evidências recentes esta hipótese começa a ser questionada. Embora os autofagossomas possam englobar não-seletivamente grandes porções do citoplasma (por exemplo, na sequência da falta de nutrientes), a maquinaria autofágica também pode eliminar seletivamente proteínas defeituosas e organelos disfuncionais. A eliminação seletiva de componentes celulares defeituosos via autofagia preserva a função celular em muitos tecidos durante o envelhecimento.²¹

Em acordo com um papel protetor da autofagia durante a sarcopenia, vários achados indicam que a autofagia se torna progressivamente disfuncional com o envelhecimento nos músculos de roedores e humanos e que a redução na capacidade autofágica contribui para a sarcopenia. Por exemplo, a acumulação de depósitos de lipofuscina (um sinal de disfunção lisossomal) é observada em músculos envelhecidos de roedores e humanos. Vários mecanismos podem contribuir para o declínio progressivo com a idade do sistema autofagia/lisossoma, incluindo a diminuição da expressão génica da autofagia, níveis mais baixos dos componentes proteicos centrais da autofagia e dos seus reguladores, e sinalização contínua da mTORC1, que é vista no músculo de roedores idosos e é um conhecido inibidor da autofagia.²¹

Além disso, a inibição da autofagia exacerba a deterioração relacionada com a idade das junções neuromusculares e agrava a perda de massa muscular decorrente da desinervação. Estudos mostraram também que a ativação sustentada da sinalização de mTORC1 no músculo esquelético de roedores leva à inibição da autofagia e a uma miopatia grave caracterizada pela acumulação de agregados proteicos contendo mitocôndrias disfuncionais.²¹

Estes dados indicam que a redução da capacidade autofágica para degradar proteínas contráteis danificadas e organelos disfuncionais provavelmente contribui para o declínio da função da miofibra e da força muscular relacionada com a idade. Além disso, parece que a inibição da autofagia com o envelhecimento desencadeia a ativação de respostas mal-adaptativas ao stress e, talvez, induza a degradação proteica em massa aumentando a atividade de outros sistemas proteolíticos que podem, esses sim, ser responsáveis pela atrofia e perda muscular no idoso. Adicionalmente, um estudo recente em roedores mostrou que a autofagia preserva as células satélite no estado quiescente, enquanto o declínio da autofagia durante o envelhecimento leva à sua entrada na senescência devido à perda da homeostase proteica e aumento do stress oxidativo, o que prejudica a regeneração muscular nos idosos.²¹

Em conjunto, estas novas evidências destacam o importante papel da autofagia na regulação de vários aspetos da homeostase do músculo esquelético durante o envelhecimento.

4.3.1.2 Sistema Ubiquitina-Proteassoma

Outro sistema proteolítico relacionado com sarcopenia e atualmente considerado um dos mais importantes é o sistema ubiquitina-proteassoma. Este sistema é a principal maquinaria de degradação proteica não lisossomal em células eucarióticas e desempenha um papel central no controlo do tamanho muscular. As proteínas celulares destinadas à degradação devem estar devidamente marcadas por monómeros de ubiquitina, sendo depois degradadas no proteassoma. Para que a ubiquitina possa marcar especificamente os substratos proteicos são necessários 3 complexos enzimáticos (E1, E2 e E3). No músculo esquelético foram identificadas duas ligases E3 específicas que estão relacionadas com o processo de atrofia muscular: a atrogina-1 ou MAF-bx (*Muscle Atrophy F-box*), e a MuRF-1 (*Muscle Ring Finger-1*).²⁰

A Atrogina-1 e a MuRF-1 são duas ligases de ubiquitina E3 que são importantes reguladoras da degradação proteica mediada por ubiquitina no músculo esquelético. A este nível ocorrem mudanças relacionadas com o envelhecimento na estrutura e função do músculo esquelético, nomeadamente através da regulação da degradação proteica por TGF- β e miostatina, com ênfase no controlo da expressão de atrogina-1 e MuRF-1.²² O papel desta via na perda muscular em humanos foi revisado por Murton *et al.*, sugerindo que a ativação das ligases de ubiquitina Atrogina-1 e MuRF-1 ocorre principalmente durante processos inflamatórios.²⁰

Estudos anteriores indicaram que a Atrogina-1 e MuRF-1 são induzidas não só em resposta à sinalização da miostatina e TGF- β , como também após imobilização ou desinervação.²² Entretanto, surgiram ainda evidências de uma regulação positiva de atrogina-1 e MuRF1 no músculo esquelético de roedores idosos, indicando um possível papel da atrofia dependente de UPS com o envelhecimento. Além disso, a mesma investigação demonstrou um aumento concomitante na expressão de uma importante citocina pró-inflamatória, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), implicando a sua função como um modificador da expressão de MuRF1 e atrogina-1 no músculo envelhecido. Mais recentemente, um modelo de obesidade induzida por dieta demonstrou um aumento significativo na expressão do recetor de TNF- α associado a um aumento da fosforilação do NF- κ B e da expressão da proteína MuRF1. Correspondentemente, evidências anteriores indicaram que a ativação do NF- κ B aumenta a expressão dos componentes MuRF1 e UPS, pelo que a sua ativação dependente da

concentração de TNF- α , surge como o potencial elemento de ligação entre a inflamação e a atividade do UPS. Assim, de acordo com os achados atuais, uma cascata de sinalização TNF- α /NF- κ B/MuRF1 poderia explicar, pelo menos em parte, a atrofia muscular mediada pela inflamação através da via UPS.^{20,22}

Por sua vez, a expressão de atrogina-1 permaneceu inalterada após a ativação de NF- κ B, sugerindo uma via alternativa para a proteólise dependente de UPS. Evidências também indicaram que o TNF- α estimula a expressão de atrogina-1 de forma dependente de MAPK (proteína quinase ativada por mitógeno) p38, sugerindo assim um mecanismo secundário de proteólise mediada por inflamação independente de NF- κ B.¹⁷ Além da via do NF- κ B, o aumento da expressão de MuRF-1 e MAF-bx31 também pode ocorrer via FOXO3.²⁰ Os fatores de transcrição da família FoxO são também importantes reguladores da expressão do gene da atrogina-1 e MuRF-1, uma vez que a perda da sinalização por FoxO inibe a capacidade das fibras musculares de expressarem atrogina-1 ou MuRF-1.²²

Estes mecanismos encontram-se esquematizados abaixo (Figura 2).

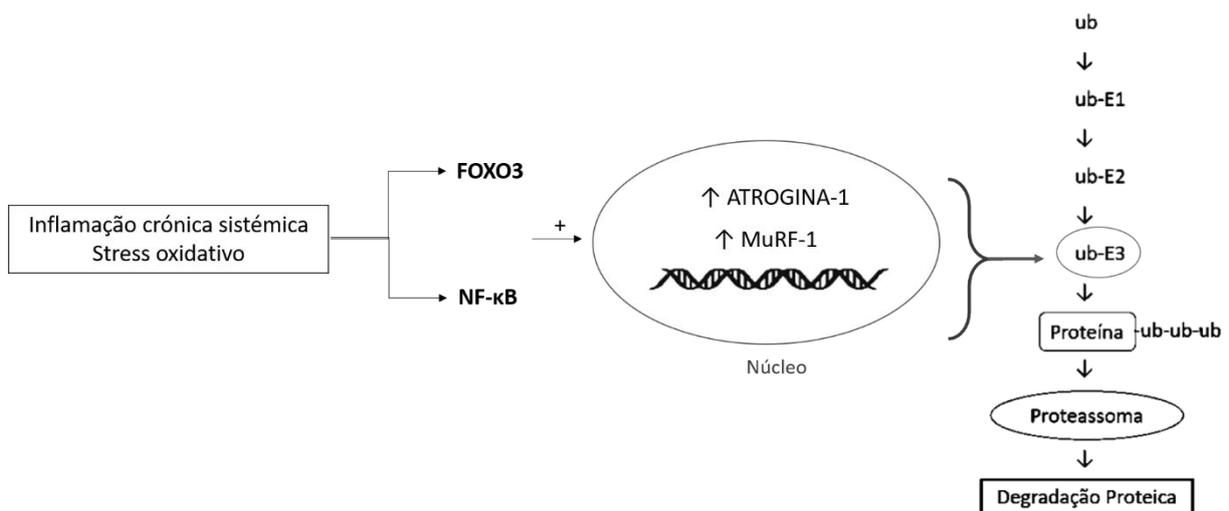


Figura 2: Mecanismos de proteólise muscular via UPS relacionados com a sarcopenia (Adaptado de Jo E, Lee S, Park B, Kim J. Potential mechanisms underlying the role of chronic inflammation in age-related muscle wasting. *Aging Clin Exp Res*; 2012, 24, (5), p.412-422).

Com o envelhecimento há aumento dos níveis de marcadores inflamatórios e um aumento do stress oxidativo. Uma das consequências destas alterações é a modulação da expressão de NF- κ B e FOXO3, que por sua vez estimulam a síntese de complexos enzimáticos E3, nomeadamente MuRF-1 e Atrogina-1, que são importantes intervenientes na proteólise muscular pelo sistema UPS. Um aumento da degradação proteica contribui para a perda de massa muscular e atrofia e, portanto, para o desenvolvimento da sarcopenia.

UPS – Sistema Ubiquitina Proteassoma; ub – Ubiquitina; E1, E2, E3 – Ligases

Estes achados demonstram a complexidade da regulação proteolítica no envelhecimento do músculo e, ao mesmo tempo, a natureza multifacetada da perda muscular relacionada com a idade. De qualquer forma, pode ser plausível sugerir que os indivíduos sarcopênicos exibam um grau elevado de capacidade proteolítica, especialmente durante a inflamação crônica.¹⁷

4.3.2 Síntese proteica reduzida

Com o envelhecimento, ocorre uma diminuição nos estímulos anabólicos, com consequente diminuição da síntese muscular. Um exemplo disto é a diminuição dos níveis de IGF-1, sendo que este fator de crescimento ativa uma via de sinalização que inclui o PI3k-Akt e o alvo mamífero da rapamicina (mTOR), que promove a síntese proteica.² O aumento dos níveis intramusculares de miostatina, característico do envelhecimento, pode também inibir o eixo IGF-1/PI3K/Akt e o mTOR, contribuindo para uma menor síntese proteica.²² (Abordado com mais detalhe na secção dos mecanismos endócrinos).

A diminuição na capacidade do organismo de sintetizar proteínas, associada à ingestão inadequada de calorias e/ou proteínas para sustentar a massa muscular, é comum na sarcopenia. O desequilíbrio marcado entre a síntese muscular e a degradação de proteínas culmina assim na perda de massa e função muscular, embora a exata contribuição de cada um destes fatores seja variável conforme o contexto clínico estudado. Além disso, com o envelhecimento, aumentam as proteínas oxidadas no músculo esquelético e a acumulação de lipofuscina e proteínas reticuladas que são inadequadamente removidas pelo sistema de proteólise. Isto leva a uma acumulação de proteína disfuncional não-contrátil nos músculos esqueléticos e faz parte do motivo pelo qual a força muscular diminui gravemente na sarcopenia.¹²

4.4 Perda de Mecanismos Citoprotetores

Acredita-se que os processos celulares acima mencionados relacionados com a sarcopenia sejam intensificados por um declínio concomitante, com o envelhecimento, dos mecanismos de proteção celular. O músculo esquelético contém uma rede de enzimas citoprotetoras e de defesa antioxidante para o proteger contra danos celulares. As Proteínas de Choque Térmico (Hsp) formam um componente chave dessa resposta adaptativa do músculo esquelético ao stress.²³ Em condições normais, as Hsp estão presentes em níveis baixos e tornam-se intensamente expressas durante várias situações de stress (por exemplo,

hipertermia, stress oxidativo e infecção) e protegem a integridade celular atuando como "acompanhantes" (*chaperones*) das proteínas intracelulares.¹¹

Várias famílias de Hsp estão identificadas, podendo ser classificadas de acordo com seu peso molecular. Especialmente a Hsp70, da família HspA, é a mais indutível por stress.²⁴ Acredita-se que alterações na expressão da Hsp70 estejam envolvidas em disfunções relacionadas com o envelhecimento, como a sarcopenia. Níveis basais e não estimulados de várias Hsp parecem aumentar com o envelhecimento, indicando que um dano contínuo de baixo grau está a ocorrer. Este aumento basal da Hsp70 está relacionado com o grau de inflamação, uma vez que é refletido pelos níveis circulantes de IL-6 e TNF- α . Por outro lado, foi demonstrado que a expressão de Hsp70 induzida pelo stress torna-se significativamente atenuada em indivíduos mais velhos. Pode-se, portanto, presumir que, embora o mecanismo de proteção de Hsp seja estimulado durante o envelhecimento, a proteção que é fornecida deve ser desproporcionalmente menor do que a necessária.^{11,25}

5. Mecanismos Inflamatórios

A inflamação parece ser um fator chave na gênese da sarcopenia. Um baixo nível de inflamação crônica é altamente prevalente em idosos, como tem sido demonstrado pelo aumento dos níveis de citocinas inflamatórias, de proteínas de fase aguda e pela prevalência de doenças inflamatórias prolongadas. Este fenômeno subjacente de inflamação crônica relacionada com a idade é muitas vezes denominado de *inflammaging*²⁶ e caracteriza-se por níveis aumentados (tipicamente 2-4 vezes os observados em indivíduos jovens saudáveis) de citocinas pró-inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 β (IL-1 β) e interleucina 6 (IL-6), bem como da proteína C reativa (PCR) e um nível sérico reduzido de citocinas anti-inflamatórias, incluindo interleucina 10 (IL-10) e o antagonista do recetor de interleucina-1 (IL1-ra).²⁷ Os fatores que impulsionam este tipo de inflamação são múltiplos e podem incluir aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias por monócitos em repouso, redução da produção de IL-10 por linfócitos reguladores, aumento da adiposidade levando à produção de adipocinas pró-inflamatórias (como a leptina) e reduzidas adipocinas anti-inflamatórias (como a adiponectina), redução da atividade física com a idade e células senescentes que se acumulam com a idade e secretam citocinas pró-inflamatórias.²

O declínio da função imunitária com a idade, denominado imunossenescência, está igualmente bem documentado e inclui maior suscetibilidade a infecções e neoplasias, redução da resposta à vacinação em idosos²⁸ e aumento do risco de doenças inflamatórias crônicas.² Com o envelhecimento ocorre involução tímica, resultando em redução do repertório de células T (comprometimento da produção de novas células T maduras) e perda de função, o que se traduz numa menor capacidade para eliminar novos patógenos, bem como num fenótipo pró-inflamatório amplificado. A população de células T CD8+ sofre mais alterações do que a população CD4+. Estas células, particularmente as CD8+, são produtoras extremamente potentes de citocinas inflamatórias e têm sido fortemente associadas a menor imunidade antiviral e patologias relacionadas com a inflamação.²⁹ Esta reorganização do sistema imunitário contribui para modificar o perfil de secreção de citocinas, causando *inflammaging*.

5.1 Citocinas Pró-inflamatórias

As citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa, interleucina 1 β e interleucina 6 promovem perda muscular diretamente pelo aumento da degradação das proteínas miofibrilares e pela diminuição da síntese proteica. Embora os mecanismos exatos

pelos quais as citocinas inflamatórias promovem a proteólise miofibrilar não sejam ainda completamente compreendidos, descobertas recentes destacaram uma regulação positiva da via ubiquitina-proteassoma. A inibição da formação de novas miofibrilas por citocinas inflamatórias foi também relatada.¹¹

Dentro das citocinas, as interleucinas em particular parecem estimular tanto o fator libertador de corticotropina (CRF) quanto a prostaglandina E1a que se comportam como poderosos agentes anoréticos, contribuindo para a diminuição da ingestão de alimentos associada ao envelhecimento. Além disso, as citocinas inibem a liberação de peptídeos orexigênicos, como o neuropeptídeo Y. Torna-se assim claro que as citocinas alteram o equilíbrio entre os sinais orexigênicos e anorexigênicos no cérebro e, portanto, contribuem significativamente para as alterações observadas no apetite dos idosos.¹³ Curiosamente, muitas citocinas também causam elevação da disponibilidade de leptina, que, por sua vez, contribui ainda mais para a diminuição da ingestão de alimentos e, conseqüentemente, da síntese proteica.

5.1.1 Fator de Necrose Tumoral Alfa

No que diz respeito a citocinas pró-inflamatórias, o TNF- α é um estimulador da proteólise particularmente potente. Este estímulo à proteólise é conseguido pela ativação do sistema proteolítico dependente de ubiquitina, uma vez que o TNF- α ativa várias proteínas cinases de serina/treonina e fatores intracelulares, incluindo o inibidor do fator nuclear-kappa B (NF κ B [I κ B]). Essa ativação induz a expressão de MuRF-1 que causa a degradação das miofibrilas através da via ubiquitina-proteassoma. Para além do seu efeito sobre a proteólise, o TNF- α prejudica a síntese de proteínas musculares, ao induzir a supressão da via Akt-mTOR da síntese proteica.^{2,30} Um efeito indireto do TNF- α sobre o metabolismo proteico muscular também pode ser a sua capacidade de inibir a ação da insulina, pois esta hormona demonstrou aumentar a síntese de proteína muscular e diminuir a proteólise.³¹ Adicionalmente, parece que o TNF- α pode antagonizar o efeito anabólico do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), devido ao desenvolvimento de resistência à hormona de crescimento, que diminui tanto o IGF-1 circulante quanto o muscular.³² Parece também que o TNF- α , ao aumentar a produção celular de espécies reativas de oxigênio e óxido nítrico, pode deprimir a contratilidade muscular, o que pode estar relacionado com sintomas como fadiga ou fraqueza durante condições inflamatórias.³³

5.1.2 Interleucina-6

O papel potencial da IL-6 na sarcopenia é complexo. Esta citocina, que inicialmente se pensava ser produzida apenas por células do sistema imunológico, foi identificada como sendo também produzida pelo músculo e, nesse contexto, foi denominada mioquina³⁴. A IL-6 desempenha um papel importante na patogênese de várias doenças crônicas, incluindo a sarcopenia, regulando as funções inflamatórias e metabólicas. A expressão de IL-6 aumenta de forma aguda na contração do músculo esquelético e é libertada após o exercício, aumentando o metabolismo muscular, a β -oxidação dos ácidos gordos e a captação de glicose no músculo, estimulando a gliconeogênese hepática e induzindo a lipólise na gordura.^{10,35} No entanto, há evidências crescentes de que a IL-6 pode atuar também na proteólise muscular através da via de degradação ubiquitina-proteassoma, com IL-6 sistêmica elevada associada ao aumento de proteína ubiquitina, proteína ligase E3 e atividade do proteassoma. Além disso, a IL-6 pode, tal como o TNF- α induzir resistência à insulina, que suprime a atividade da Akt-mTOR e inibe a síntese muscular.²

Assim sendo, uma associação positiva entre níveis séricos elevados de IL-6 e TNF- α e a sarcopenia foi demonstrada em vários estudos epidemiológicos. Vários estudos demonstraram que idosos com maiores concentrações de IL-6 circulante e TNF- α apresentam menor massa e força muscular^{36,37}, além disso, altas concentrações séricas de IL-6 e PCR na avaliação inicial foram associadas a um risco duas a três vezes maior de perda de mais de 40% da força de preensão muscular ao longo de três anos.^{24,38} Foi também reportado que para cada aumento no desvio padrão do valor de TNF- α , ocorre uma redução de 1,2-1,3 kg na força de preensão manual. Para cada aumento no desvio padrão de IL-6, uma redução de 1,1 a 2,4 kg é encontrada na força de preensão manual.³⁷

Alguns dos principais efeitos das citocinas pró-inflamatórias na base da perda de massa muscular encontram-se listados abaixo (Tabela II).

Tabela II – Principais efeitos das citocinas pró-inflamatórias envolvidos na perda de massa muscular

Citocinas Pró-inflamatórias	<ul style="list-style-type: none">• Diminuição da síntese proteica muscular• Aumento da proteólise miofibrilar• Aumento do stress oxidativo• Inibição da ação de IGF-1• Diminuição do apetite• Resistência à insulina
------------------------------------	--

IGF-1 – Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1

5.2 Citocinas Anti-inflamatórias

A IL-10 é uma citocina anti-inflamatória cuja concentração na circulação diminui com a idade em humanos. Atualmente há poucos relatos de associações entre IL-10 e a sarcopenia em humanos, existindo apenas um estudo que mostrou um aumento modesto de 1,4 vezes no mRNA de IL-10 em homens idosos saudáveis.³⁹ Portanto, é importante confirmar se a expressão de IL-10 está reduzida no músculo esquelético de idosos sarcopênicos para dar suporte ao seu papel na perda de massa muscular e fragilidade em humanos.

Existem poucos estudos de outras citocinas anti-inflamatórias e da sua expressão no músculo esquelético.

5.3 Neutrófilos

Alterações do sistema imunitário inato podem contribuir indiretamente para a sarcopenia pelo seu papel no aumento da inflamação sistêmica relacionado com a idade. A contagem de leucócitos e o número de neutrófilos estão aumentados em populações de idosos.⁴⁰ Os neutrófilos são o tipo de leucócito mais abundante no sangue e têm um papel fundamental na defesa contra infecções bacterianas e, em idosos, muitos aspectos de sua função, como a sua capacidade quimiotática, fagocitose, produção de superóxido e formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NET), estão prejudicados pelo envelhecimento.⁴¹ Os neutrófilos migram do sangue para um local de infecção ou dano tecidual em resposta aos quimiotáticos, movendo-se através do tecido libertando proteases, como a elastase de neutrófilos, e danificando o tecido saudável no processo que resulta em inflamação. Um estudo mostrou que a quimiotaxia está reduzida em adultos mais velhos, tornando a migração ineficiente. Conseqüentemente, se a migração é ineficiente, os neutrófilos produzem mais dano tecidual e inflamação sistêmica secundária à medida que migram através do tecido e, portanto, é plausível que desempenhem um papel fundamental no aumento da inflamação em adultos mais idosos, especialmente em momentos de lesão muscular e que sejam, por isso, importantes contribuintes para a sarcopenia. Esta quimiotaxia imprecisa foi associada à desregulação da via fosfoinositídeo 3 quinase (PI3K-Akt), estando atualmente em estudo a utilização de inibidores de PI3Kδ como uma possível nova rota terapêutica para a imunossenescência.^{2,42}

Na seção seguinte desta revisão serão desenvolvidos os mecanismos pelos quais a acumulação de gordura corporal contribui para a atrofia e fraqueza muscular. Esta acumulação de gordura abdominal com o envelhecimento é outro candidato a um processo

de inflamação de baixo grau que pode afetar o metabolismo e a função das proteínas musculares. O tecido adiposo, por intermédio dos macrófagos que contém, produz IL-6, TNF- α e adipocinas. Uma grande quantidade de tecido adiposo visceral ou uma dieta hiperlipídica correlacionam-se com um aumento nos níveis plasmáticos de PCR e IL-6 em indivíduos obesos, e também em indivíduos não obesos. O envelhecimento é acompanhado por um declínio nas hormonas sexuais em ambos os sexos. O papel dos androgénios e estrogénios na inflamação de baixo grau foi confirmado *in vitro* pela sua capacidade de suprimir a transcrição do gene da IL-6. E, finalmente, a exposição crónica ao stress, por intermédio do aumento da secreção endógena de glicocorticóides, tem uma influência pró-inflamatória na função dos linfócitos T.³³

6. Mecanismos Endócrinos

O envelhecimento relaciona-se com modificações na produção e sensibilidade hormonal, especialmente no que diz respeito à hormona do crescimento (GH), fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), corticosteroides, androgénios, estrogénios e insulina. Estas hormonas podem influenciar o estado anabólico e catabólico para se atingir um metabolismo proteico muscular ótimo.³¹ As alterações endócrinas que mais contribuem para a sarcopenia são representadas pela diminuição, ou resistência, aos fatores responsáveis pelo anabolismo (níveis reduzidos de GH, IGF-1, testosterona, insulina) e pelo aumento da atividade catabólica (níveis aumentados de IL-1, IL-6, TNF- α , miostatina).^{7,12} Este desequilíbrio entre os estímulos anabólicos e catabólicos encontra-se esquematizado na abaixo (Figura 3).

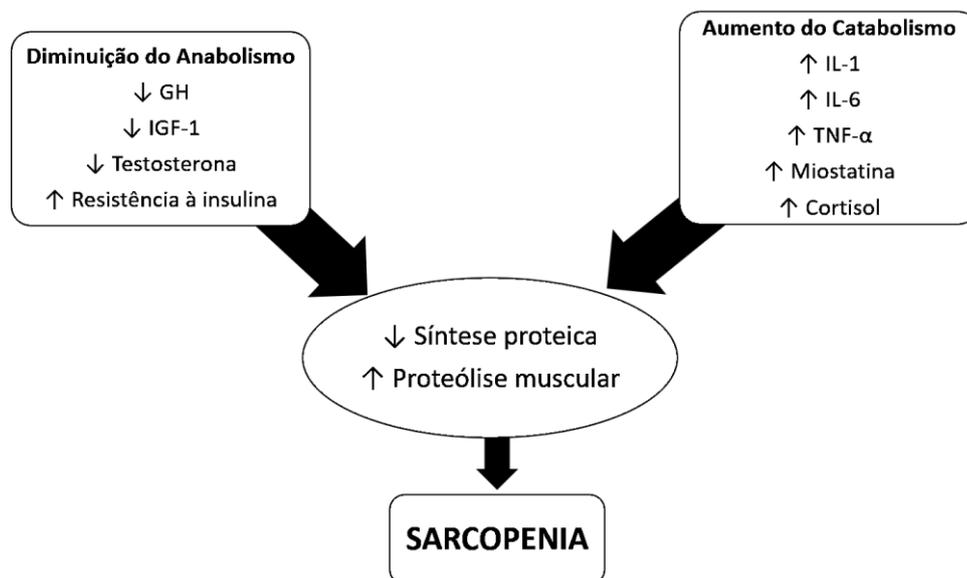


Figura 3: Desequilíbrio entre estímulos anabólicos e catabólicos no idoso que contribuem para a sarcopenia.

GH – Hormona do crescimento; IGF-1 – Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1; IL – Interleucina; TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa

6.1 Diminuição nos Níveis de Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1

É frequentemente demonstrada em pessoas idosas a diminuição dos níveis séricos de GH e IGF-1, um fenómeno que é acompanhado por mudanças na composição corporal (isto é, aumento da gordura visceral e diminuição da massa corporal magra e da densidade mineral óssea). Com o envelhecimento ocorre um declínio na GH circulante e, em consequência,

uma estimulação reduzida das vias de sinalização hepáticas pela GH leva à diminuição dos níveis circulantes de IGF-1 nos idosos. Ocorre também uma diminuição do mRNA do IGF-1 em músculos mais antigos, o que sugere uma redução da produção local desse fator de crescimento. O IGF-1 tem vários efeitos anabólicos no músculo, incluindo aumento da síntese proteica, aumento da proliferação e diferenciação de mioblastos e efeitos neurotróficos que aumentam a reinervação das fibras musculares.^{31,43}

6.2 Hiper cortisolismo

Alterações semelhantes na composição corporal são observadas no estado de hiper cortisolismo de tal forma que a relação cortisol/GH foi proposta como um fator importante para mudanças na composição corporal. Uma exposição crescente de vários tecidos aos glicocorticóides com o envelhecimento, em combinação com a redução dos efeitos lipolíticos do declínio dos níveis de GH, pode contribuir para uma maior acumulação de gordura visceral, dependente da idade. O envelhecimento está associado a níveis elevados de cortisol noturno em homens, mas mudanças na sensibilidade do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal também ocorrem com o envelhecimento. Isto pode levar a um aumento da exposição de vários tecidos aos glicocorticóides com o envelhecimento. Em pacientes com sarcopenia são encontrados níveis mais altos de cortisol do que em idosos saudáveis. O cortisol é profundamente catabólico e pode ser sintetizado a partir de cortisona inativa em tecidos, incluindo músculo e osso, pelas ações da enzima 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1 (11 β HSD1). A atividade de 11 β HSD1 aumenta com a idade e é induzida por citocinas, incluindo TNF α e IL-6. O aumento sistémico da inflamação com a idade pode ter impacto indireto sobre a renovação muscular por indução do 11 β HSD1.^{2,44}

6.3 Redução dos Níveis de Dehidroepiandrosterona e Testosterona

A dehidroepiandrosterona (DHEA) é um precursor hormonal que é convertido em hormonas sexuais (como testosterona e estrogénio) em tecidos alvo específicos e é, também, um inibidor da produção de IL-6. Assim, a redução de DHEA com a idade leva não só a uma diminuição nos níveis de testosterona e estrogénio, como também a uma falha na inibição da produção de IL-6, ou seja, indiretamente agrava o estado pró-inflamatório característico do envelhecimento.⁴³

A testosterona é uma hormona esteroide que estimula o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários nos homens, incluindo o crescimento muscular. Nos homens, a testosterona promove a regeneração muscular através da ativação de células satélite,

aumenta a síntese de proteína muscular pelo aumento da utilização de aminoácidos no músculo esquelético e aumenta a expressão do recetor androgénico.⁴⁵ A concentração sérica de testosterona livre nos homens diminui em cerca de 40% entre os 25 e os 75 anos, o que se associa a perda de massa muscular e aumento da gordura visceral.⁸ Embora as mulheres expressem o recetor androgénico, a importância da testosterona na manutenção da sua massa muscular e função já não é tão clara. O facto de a massa muscular e a força estarem correlacionadas com os níveis de testosterona livre e total em mulheres entre os 43 e os 73 anos sugere que a produção de testosterona é suficiente para ter efeito anabolizante.⁸

6.4 Aumento da Resistência à Insulina

Foi proposto recentemente o impacto da resistência à insulina na perda muscular relacionada com o envelhecimento, pois é bem conhecido que o aumento da massa gorda intramiocelular está associado a um risco aumentado de resistência à insulina com o envelhecimento. Existem também evidências crescentes de que a inflamação crónica pode ser um mecanismo para a resistência à insulina.⁷ A insulina estimula a síntese proteica muscular e diminui a proteólise pelo que, em indivíduos mais velhos, a resistência à ação anabólica da insulina, resulta em perda muscular. Inversamente, a perda de músculo esquelético, que é o maior tecido alvo de resposta à insulina, pode produzir mais resistência à insulina promovendo doenças cardiovasculares e outros distúrbios metabólicos.¹⁰

6.5 Aumento dos Níveis de Miostatina

Outro importante fator que regula o crescimento muscular é a miostatina (GDF8), da família dos fatores de transformação do crescimento β . Esta proteína atua como um regulador negativo da massa muscular esquelética ao estimular a atrofia muscular pela indução da formação do complexo proteico alterador da transcrição SMAD, que, por sua vez, regula a transcrição de genes envolvidos na proliferação e diferenciação dos precursores das células musculares esqueléticas, regula vias de degradação proteica e, ainda, inibe a via mTOR suprimindo a síntese proteica.⁴⁶ A miostatina também suprime os efeitos do PGC-1 α , um coativador transcricional que aumenta a biogénese mitocondrial e inibe a atividade transcricional da FoxO. A influência do avanço da idade na miostatina é, atualmente, pouco clara. Estudos em humanos e animais demonstraram que as concentrações séricas de miostatina aumentam com a idade e se correlacionam inversamente com a massa muscular esquelética. A obesidade e a resistência à insulina aumentam a expressão de miostatina no

músculo esquelético e amostras de tecido adiposo obtidas de mulheres obesas revelaram também níveis elevados de miostatina circulante. Como consequência da obesidade, um aumento na miostatina representa um risco para a saúde do músculo esquelético e metabolismo sistêmico em indivíduos mais velhos.^{5,47} Portanto, a possibilidade de usar a miostatina como alvo potencial para a terapia da sarcopenia merece mais investigação.

6.6 Obesidade Sarcopénica

A perda de massa muscular nos idosos está associada a um aumento da massa gorda. O desequilíbrio entre a massa muscular esquelética e a massa adiposa visceral em indivíduos mais velhos ocorre mesmo na ausência de alterações significativas no índice de massa corporal (IMC) e pode ter efeitos sinérgicos nos desfechos de saúde, incluindo distúrbios metabólicos e mortalidade. Esses desequilíbrios são extremos em alguns indivíduos, produzindo uma condição que é uma combinação de obesidade e sarcopenia, uma condição recentemente denominada de “obesidade sarcopénica” (OS). Assim sendo, a obesidade sarcopénica pode ser definida como uma condição médica na qual a baixa massa corporal magra observada na sarcopenia está associada a uma elevada massa gorda. Evidências epidemiológicas mostram que está associada a acelerado declínio funcional, complicações metabólicas, alto risco de doenças cardiovasculares e mortalidade.⁷ A prevalência relatada de OS está entre 2% e 21,7% e a explicação provável para a grande variabilidade na prevalência relatada deve-se a fatores como a falta de conhecimento sobre a OS entre os prestadores de cuidados de saúde e diferenças genéticas, nutricionais e de estilo de vida.¹²

É provável que a perda de massa muscular e a redução da força causem redução da atividade física durante o envelhecimento. Reduções nos níveis de massa muscular e atividade física diminuem os gastos com energia, o que resulta na acumulação de massa gorda, especialmente gordura visceral.⁴⁸ A acumulação de massa gorda que ocorre com o envelhecimento leva a infiltração de gordura no músculo, o que diminui a qualidade muscular e o seu desempenho. Esta infiltração de gordura no músculo esquelético não só representa uma dificuldade para a locomoção devido à massa inerte adicional que tem de ser transportada pelo indivíduo, como também se acredita que sustenta a sarcopenia por meio de uma libertação de citocinas pró-inflamatórias (como o TNF- α , IL-6, IL-1) produzidas por macrófagos, e adipocinas (leptina, adiponectina e resistina) por adipócitos em resposta à inflamação.⁷

6.6.1 Principais Mecanismos da Obesidade Sarcopénica

6.6.1.1 Inflamação

O envelhecimento está associado a níveis aumentados de componentes inflamatórios circulantes no sangue, incluindo concentrações elevadas de citocinas e proteínas inflamatórias. Além disso, atualmente sabe-se que os adipócitos participam ativamente na regulação metabólica, libertando ácidos gordos, mas também uma ampla gama de fatores e sinais proteicos, denominados adipocinas, de forma endócrina. Várias adipocinas, incluindo adiponectina, leptina, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 e proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP1) estão ligados à resposta inflamatória. Assim, o tecido adiposo branco é considerado como o principal local de inflamação na obesidade. Na obesidade, os adipócitos e macrófagos coexistem no tecido adiposo e a chegada de macrófagos ao tecido adiposo provavelmente leva a uma considerável amplificação do estado inflamatório na gordura branca.³¹ É bem conhecido que os macrófagos secretam uma variedade de citocinas incluindo TNF- α , IL-1b e IL-6.⁴⁸ O aumento da massa gorda promove a produção destas e outras adipocinas que promove ainda mais a resistência à insulina e, potencialmente, um efeito catabólico direto no músculo.⁴³

6.6.1.2 Lipotoxicidade

O aumento da infiltração de lípidos no músculo esquelético leva à acumulação de derivados lipídicos, incluindo acil-CoAs de cadeia longa, diacilglicerol e ceramidas, provavelmente responsáveis pela inibição da via bioquímica intracelular relacionada com a ação da insulina.⁴⁹ Uma redução no tamanho dos adipócitos foi observada em roedores obesos, o que pode ser explicado pela presença de numerosas áreas fibrosas. A menor capacidade de expansão do tecido adiposo em animais mais velhos foi associada a um aumento muito acentuado nos derivados lipídicos intramusculares, como triglicérideos, diacilgliceróis e ceramidas, e o mesmo estudo também revelou a ligação molecular entre a acumulação destes derivados lipídicos intramusculares e a redução da síntese proteica muscular. A subunidade alfa do fator de tradução eIF2 (fator-2 de iniciação eucariótica) estava hiperfosforilada em animais obesos mais velhos e essa hiperfosforilação do eIF2 α leva à inibição da síntese de proteínas. Portanto, a redução na taxa de síntese proteica que foi observada em animais obesos mais velhos provavelmente está relacionada com um estado de fosforilação aumentada do próprio eIF2 α , induzido pela acumulação de metabolitos lipídicos dentro das células musculares.^{31,49}

Juntos, estes novos dados mostram claramente que a capacidade de adaptação a lípidos está diminuída com a idade e que o anabolismo proteico é nutricionalmente regulado não apenas pela ingestão de proteínas, mas também pelos lípidos alimentares. Este controlo é um controlo celular e molecular porque alguns metabolitos lipídicos, como as ceramidas, são capazes de inibir especificamente a taxa de síntese proteica no músculo esquelético através da modulação de um intermediário chave da tradução proteica, o eIF2 α . Assim, durante o envelhecimento, a diminuição da capacidade de expansão do tecido adiposo associada à acumulação de gordura ectópica, especialmente no músculo, tem um papel dominante no anabolismo proteico e pode explicar a aceleração da perda de proteínas musculares durante a obesidade sarcopénica.⁴⁹

Concluindo, durante o envelhecimento, a perda de massa muscular (isto é, sarcopenia) pode ocorrer como evento principal. Esta perda é um dos principais contribuintes para a diminuição da atividade física e gasto de energia e contribui para o ganho de gordura. Esse aumento da massa gorda pode, por sua vez, reforçar, através de processos pró-inflamatórios e lipotoxicidade, a perda muscular e metabolismo e função muscular anormais. Cria-se um ciclo vicioso (representado na Figura 4) que leva a mais ganho de gordura e mais perda de músculo, até que um limiar seja atravessado, no qual ocorrem consequências funcionais, como incapacidade e doenças. A obesidade no idoso atua sinergicamente com a sarcopenia para maximizar a incapacidade, sendo que a obesidade sarcopénica está mais fortemente associada à incapacidade do que a sarcopenia ou a obesidade em si. Isto quer dizer que pacientes com obesidade sarcopénica são mais suscetíveis a problemas de mobilidade e incapacidade do que aqueles que têm apenas obesidade ou sarcopenia.^{31,43}

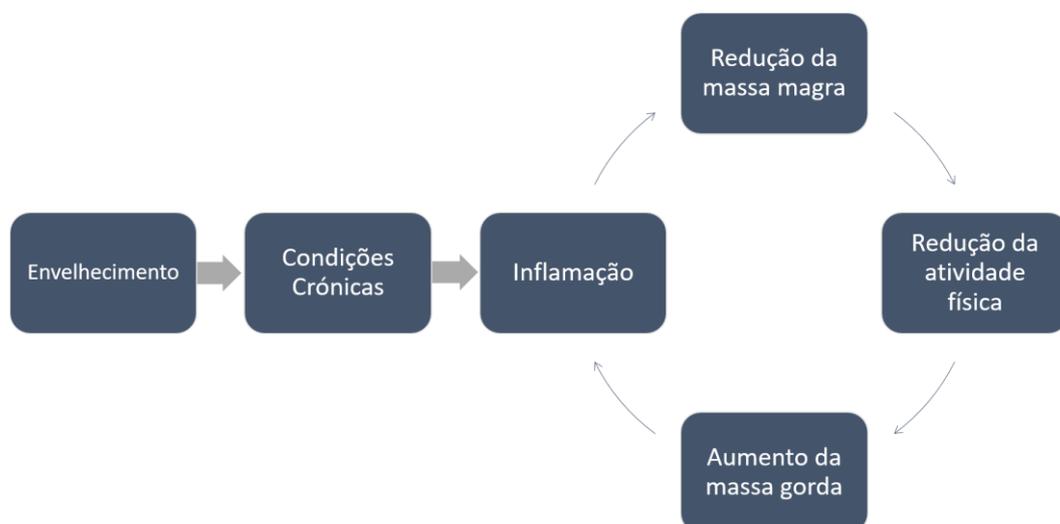


Figura 4: O ciclo vicioso da inflamação e da acumulação de gordura. Reproduzido com autorização de Muscaritoli M, *et al.* Cachexia and Sarcopenia. In: Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, editors. Sarcopenia. John Wiley & Sons, Ltd.; 2012. p. 141-153.

7. Fatores Externos

7.1 Desnutrição e Resposta Inadequada do Metabolismo Proteico à Nutrição

A desnutrição no envelhecimento é bastante comum e deve-se a uma perda progressiva de apetite, uma redução na ingestão de alimentos e também à deficiência de vitamina D, em grande parte devido à atrofia da pele. A diminuição do apetite e da ingestão de alimentos, chamada anorexia geriátrica, ocorre com o envelhecimento e em idosos com doenças crônicas. O que se observa em idosos é uma diminuição da sensação de fome e um aumento da satisfação após uma refeição normal em comparação com os jovens. Entre outros fatores, uma das principais causas deste processo parece ser a produção e ação de “citocinas da saciedade”.⁴³ As citocinas pró-inflamatórias influenciam diretamente o desenvolvimento da desnutrição, diminuindo a ingestão de alimentos e reduzindo o peso corporal. O aumento dos níveis de TNF- α , IL-1 e IL-6 tem consequências metabólicas com aumento da lipólise, diminuição da síntese de lípidos, diminuição da atividade da lipoproteína lipase, diminuição da síntese proteica e aumento da proteólise. Além disso, o TNF- α atua diretamente no sistema digestivo, atrasando o esvaziamento gástrico e diminuindo a atividade peristáltica (essencialmente à custa da supressão da motilidade do intestino delgado). Além destas ações diretas, as citocinas estimulam a liberação de sinais anorexigênicos no cérebro e, portanto, contribuem significativamente para as alterações observadas no apetite dos idosos.³³

A perda muscular em idosos pode depender tanto da ingestão nutricional inadequada como da adaptação deficiente do músculo esquelético aos nutrientes (por exemplo, aminoácidos essenciais). Uma resposta anabólica inadequada do músculo esquelético à nutrição parece contribuir para o desenvolvimento de sarcopenia nos idosos a longo-prazo. Estudos recentes mostram que um defeito na via de ativação de aminoácidos de cadeia ramificada pode ser responsável pela diminuição da sensibilidade do músculo esquelético a aminoácidos nos idosos. Consequentemente, a alteração da resposta de síntese de proteínas musculares a sinais anabólicos pode ser neutralizada por estratégias nutricionais destinadas a melhorar a disponibilidade de aminoácidos de cadeia ramificada. Dentro das proteínas da dieta, os aminoácidos essenciais são muito importantes para o anabolismo muscular.³¹ Por exemplo, a administração de leucina *in vitro* ou *in vivo* é capaz de estimular a taxa de síntese de proteína muscular em roedores idosos. Nesses modelos, a leucina age como um mediador capaz de modular vias intracelulares específicas ligadas à estimulação da tradução proteica. Curiosamente, quando administrada a ratos idosos por 10 dias, o efeito benéfico da suplementação de leucina persistiu, indicando que o uso prolongado de dietas enriquecidas com leucina pode limitar a perda muscular em indivíduos idosos. O

efeito benéfico de tal dieta na síntese de proteína muscular em humanos idosos está atualmente em estudo.^{8,31}

Além disso, Wilkes *et al.* relataram que a inibição da proteólise pela insulina em resposta à alimentação e a ativação da via de sinalização da proteína quinase Akt está diminuída em indivíduos mais velhos em comparação com adultos jovens. Estes resultados sugerem que a sarcopenia em humanos não é devida apenas a uma resposta anabólica enfraquecida (sensibilidade e resposta reduzidas) à alimentação de aminoácidos, mas também a uma sensibilidade reduzida ao efeito inibitório da insulina na degradação de proteínas.⁷

7.2 Hipovitaminose D

Até agora, muita pesquisa foi feita no campo da nutrição, identificando fatores de risco para a sarcopenia. Neste campo, os dois fatores mais importantes responsáveis pelo desenvolvimento da sarcopenia parecem ser uma deficiência de proteínas e de vitamina D.⁸ A influência da deficiência nutricional na sarcopenia é inegável. A ingestão insuficiente de proteínas influenciará desfavoravelmente o sistema muscular. Quanto à hipovitaminose D, que é extremamente comum em pessoas idosas, estritamente falando, não pode ser considerada apenas como um problema nutricional, pois a principal fonte de síntese de vitamina D ocorre através da exposição solar. No idoso, essa mesma produção de vitamina D na pele após a exposição à luz ultravioleta, diminui consideravelmente.¹¹ Um estudo epidemiológico de adultos residentes na comunidade, com idades entre os 71 e os 76 anos, na Europa, mostrou que 36% dos homens e 47% das mulheres têm uma deficiência de vitamina D.⁸ Como a vitamina D tem sido reconhecida como sendo importante não apenas para o esqueleto, mas também para o sistema muscular, acredita-se que a hipovitaminose D em adultos mais velhos esteja associada à sarcopenia, fraqueza muscular, baixo desempenho físico, problemas de equilíbrio e quedas. Mulheres idosas com osteoporose e hipovitaminose D demonstraram pior força de preensão do que aquelas com níveis normais de vitamina D.²⁴

Em estudos randomizados e controlados com adultos mais velhos, a investigação dos efeitos da suplementação com vitamina D no desempenho físico mostrou uma clara tendência à melhoria do desempenho físico e da força muscular. Uma justificativa para este efeito é que os recetores da vitamina D estão presentes na membrana celular e no núcleo das células musculares. O efeito genómico da vitamina D resulta em alterações das concentrações de mRNA e consecutivamente na síntese proteica *de novo* na célula muscular. Efeitos não genómicos incluem a ativação da proteína quinase C, libertando Ca^{2+} no citoplasma, que é essencial para a contração muscular.⁸

7.3 Desuso e Inatividade Física

Acredita-se que a falta de exercício físico seja um dos principais fatores de risco para a sarcopenia. Um declínio gradual no número de fibras musculares começa por volta dos 50 anos de idade, sendo este declínio das fibras musculares e da força mais pronunciado em pacientes com estilo de vida sedentário do que em pacientes que são fisicamente mais ativos.¹² O exercício físico pode afetar o equilíbrio hormonal, reduzir o stress oxidativo, induzir a síntese mitocondrial, alterar a função imunitária e motora e melhorar a capacidade oxidativa muscular. O aumento da síntese proteica muscular com o exercício sensibiliza o músculo para a ação da insulina e promove o anabolismo.⁴⁵

A sarcopenia está associada à redução da síntese proteica muscular em parte devido à diminuição da estimulação anabólica (que pode resultar da falta de exercício regular). O exercício aeróbico, o treino de resistência ou a combinação dos dois aumenta a síntese proteica muscular em idosos (por exemplo pela ativação da via intracelular Akt/mTOR⁹), apesar da diminuição da sinalização anabólica relacionada com a idade. As células satélite musculares, localizadas entre as miofibras e a sua lâmina basal adjacente, são recrutadas para as fibras musculares existentes pela atividade física. A lesão muscular ativa as células satélite para que regenerem o músculo, libertando IGF-1 e outros fatores de crescimento, que estimulam a diferenciação e proliferação de células satélite musculares.⁴⁵

A atividade física regular tem ainda uma influência positiva no nível de inflamação, como é mostrado em vários estudos. Níveis mais altos de atividade física foram associados a menores concentrações séricas de vários marcadores de inflamação, incluindo PCR, IL-6, TNF- α e fibrinogénio, bem como menores contagens de leucócitos, o que pode explicar o efeito prejudicial da inatividade física no músculo por meio da redução da síntese proteica induzida pela inflamação.⁸

Situações como a recuperação de lesões ou doenças podem levar a períodos forçados de desuso ou descarga muscular. Tais circunstâncias levam a perdas consideráveis de massa muscular esquelética e, conseqüentemente, a inúmeras conseqüências negativas para a saúde.⁵⁰ Estudos têm mostrado que há redução na síntese proteica e perda significativa de massa muscular, sem alterações significativas na massa gorda, em idosos saudáveis que são confinados ao leito por 10 dias, enquanto em jovens tais efeitos são observados apenas após 28 dias de repouso no leito. Isto mostra que a população idosa é particularmente vulnerável aos desafios da atrofia muscular por desuso. Foi também demonstrado que, em pacientes submetidos a cirurgia de trauma, ocorre um aumento dos níveis de cortisol que tem graves efeitos sobre o metabolismo proteico do músculo esquelético, causando aumento da proteólise e afetando os níveis de insulina.⁴³

Reconhece-se que a atrofia muscular durante o desuso prolongado (superior a 10 dias) é causada principalmente por um declínio nas taxas basais e pós-prandiais da síntese proteica muscular, sem uma contribuição clara de alterações na degradação das proteínas musculares. Poucos dados estão disponíveis sobre o impacto do desuso de curto prazo (inferior a 10 dias) no *turnover* das proteínas musculares em humanos, no entanto, parece que um aumento precoce e transitório na degradação basal das proteínas musculares pode contribuir também para a atrofia muscular que ocorre durante esta fase inicial, acompanhada pelo declínio da síntese proteica muscular.⁵⁰

Um período de desuso reduz ainda os requisitos de energia e o apetite. Consequentemente, a ingestão de alimentos geralmente diminui, resultando num consumo de proteínas insuficiente para a manutenção da massa muscular. Evidências sugerem que a manutenção da ingestão de proteínas e a suplementação com aminoácidos durante o período de inatividade física poderiam atenuar a atrofia por desuso.⁵¹

Nesta revisão dos mecanismos fisiopatológicos da sarcopenia, foi dado destaque aos aspetos do envelhecimento, nutrição e desuso. É claro, no entanto, que uma ampla variedade de distúrbios clínicos pode contribuir para a fraqueza muscular no idoso. Reconhece-se, por exemplo, que a maioria das doenças cardiovasculares e pulmonares tem um efeito prejudicial. Um agravamento da sarcopenia ocorre durante a inflamação, e ocorrerá em casos de infeção, trauma, cirurgia, queimaduras, enfarte tecidual e cancro. Além da regulação da reação imunitária contra a agressão externa, diversas citocinas pró-inflamatórias estão envolvidas nos processos catabólicos associados à inflamação. Particularmente o TNF- α , a IL-1 β e a IL-6 são conhecidos por terem propriedades citotóxicas e proteolíticas, portanto qualquer contexto que origine concentrações elevadas das principais citocinas pró-inflamatórias no sangue, está relacionado com perda muscular grave.²⁴

8. Discussão e Conclusão

A homeostase do músculo esquelético depende de um equilíbrio entre hipertrofia, atrofia e regeneração muscular. À medida que envelhecemos, a manutenção da homeostase muscular é perturbada, resultando numa perda de massa e função muscular, denominada sarcopenia. Indivíduos com sarcopenia exibem dificuldades de equilíbrio, aumento de quedas e um declínio geral na qualidade de vida.

A sarcopenia é sustentada por uma miríade de alterações fisiopatológicas progressivas, que, em última análise, perturbam a manutenção da homeostase muscular com o envelhecimento. A nível do tecido muscular ocorre declínio no número e no tamanho das fibras e, além disso, as fibras musculares do tipo II, de contração rápida, revelaram-se mais suscetíveis à atrofia do que as do tipo I. Em termos de produção de força, em comparação com as fibras musculares de indivíduos jovens, as fibras do tipo II de idosos, que têm uma área de secção transversal menor, apresentam uma diminuição na velocidade máxima de encurtamento e na tensão específica. Os achados dos últimos anos evidenciaram também que, à medida que os organismos envelhecem, ocorre um declínio significativo na função e número das células satélite, o que compromete fortemente a capacidade regenerativa do músculo esquelético. Em particular, mais estudos serão necessários para identificar os fatores associados à disfunção da ação regenerativa muscular das células satélite em indivíduos idosos e se a intervenção a este nível pode rejuvenescer células satélite antigas e melhorar a regeneração muscular no geral.

Com o avançar da idade ocorrem também alterações no sistema nervoso que têm um papel relevante no aparecimento da sarcopenia. Dos vários mecanismos envolvidos no aparecimento e progressão da sarcopenia, os processos neuropáticos são das causas mais importantes pois são responsáveis pela degeneração dos neurónios motores alfa e pela desinervação das fibras musculares, resultando na remodelação ou perda das unidades motoras e em transições no tipo de fibra muscular. Finalmente, a morfologia da junção neuromuscular torna-se progressivamente disfuncional com a idade e as alterações subsequentes na interação entre o músculo e nervo podem ser críticas para a manutenção da massa muscular saudável e funcional. Como tal, é imperativo que a interação entre o músculo e nervo seja um dos focos considerados na investigação das alterações associadas à idade na homeostase muscular.

A presença de apoptose nuclear acelerada e de alterações mitocondriais em miócitos em condições de envelhecimento foi também demonstrada, o que condiciona uma menor quantidade de mitocôndrias, um aumento do stress oxidativo e a morte celular por apoptose. Novas evidências destacam também o importante papel da autofagia na regulação de vários

aspectos da homeostase do músculo esquelético durante o envelhecimento. O aumento da autofagia basal protege da disfunção muscular relacionada com a idade, promovendo a degradação seletiva de proteínas defeituosas e organelos disfuncionais.

Ainda a um nível miocelular, a Atrogina-1 e a MuRF-1 foram identificadas como enzimas importantes na degradação proteica miofibrilar pelo sistema ubiquitina proteassoma, pelo que modular a sua expressão, por meio de atividade física ou visando as citocinas e fatores de crescimento que regulam a sua expressão, tem o potencial de prevenir ou reverter a atrofia muscular em pacientes com sarcopenia. A estas alterações celulares foi ainda associada uma menor eficácia dos mecanismos citoprotetores, como as Hsp, pelo que aprofundar o conhecimento sobre a sua ação pode revelar potenciais alvos de intervenção terapêutica.

O envelhecimento está associado a um aumento da atividade inflamatória refletida, principalmente, pelos níveis circulantes aumentados de TNF- α e IL-6. Estes níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias têm efeitos prejudiciais diretos a nível muscular e também indiretos pelas alterações sistêmicas que originam, sendo por isso um importante fator que contribui para o desenvolvimento da sarcopenia. Estudos demonstraram também alterações relacionadas com a idade no sistema imunitário, “imunossenescência”, contribuindo para este fenómeno a função alterada das células T e desregulação da função dos neutrófilos. Esta disfunção imunitária contribui indiretamente para a perda muscular através da exacerbação do estado pró-inflamatório característico do envelhecimento.

A sarcopenia resulta também de um desequilíbrio entre os estímulos anabólicos e catabólicos. Em particular, a diminuição nas concentrações de algumas hormonas (como a GH, IGF-1 e testosterona), o aumento da resistência à insulina, o hipercortisolismo e o aumento dos níveis de miostatina vão levar a uma promoção do catabolismo muscular com consequente inibição da síntese de proteínas musculares e estímulo das vias de proteólise miofibrilar.

Os efeitos metabólicos do envelhecimento que resultam em sarcopenia, incluindo a diminuição da taxa metabólica de repouso e a redução da atividade física, levam também a um aumento da massa gorda, particularmente da gordura visceral. A obesidade, e a consequente infiltração de lípidos no músculo esquelético, reforça os estímulos pró-inflamatórios, a lipotoxicidade e a resistência à insulina e pode causar limitação funcional, o que, por sua vez, vai afetar negativamente a massa muscular esquelética, contribuindo para o desenvolvimento e progressão de uma condição denominada obesidade sarcopénica. Assim, a sarcopenia e a obesidade podem potenciar-se mutuamente e ter um efeito

sinérgico na incapacidade física, nos distúrbios metabólicos crônicos e nas doenças cardiovasculares.

Uma ingestão inadequada de calorias e/ou proteínas, uma resposta anabólica inadequada do músculo esquelético à nutrição e uma deficiência de vitamina D também contribuem para o fenótipo sarcopênico. Conseqüentemente, devem ser estudadas estratégias nutricionais destinadas a melhorar a resposta da síntese proteica muscular à nutrição.

Acredita-se ainda que a falta de exercício seja dos principais fatores de risco para a sarcopenia e está demonstrado que a pessoa idosa é especialmente propensa a perder massa muscular em períodos de inatividade física. É, portanto, necessária pesquisa para elucidar a base fisiológica e molecular da rápida perda muscular durante os períodos de desuso. Esta permitirá a caracterização de intervenções nutricionais, de exercício e/ou farmacológicas para prevenir ou atenuar esta perda muscular e auxiliar no tratamento da sarcopenia relacionada com a idade.

Esta revisão ilustrou alguns dos principais mecanismos fisiopatológicos atualmente propostos para o desenvolvimento da sarcopenia. A compreensão do processo de envelhecimento tem melhorado e essa evolução tem revelado imensas possibilidades terapêuticas que podem tornar-se vitais no tratamento da perda de massa muscular relacionada com a idade. Isto é de extrema importância pois, atualmente, a maioria das intervenções, como as intervenções de exercício físico e nutrição, estão focadas em melhorar a função das fibras musculares remanescentes no idoso. No sentido de uma atuação não só terapêutica, mas também preventiva, são necessárias pesquisas adicionais para que se intervenha nos mecanismos pelos quais as fibras musculares se perdem e atrofiam em primeiro lugar.

Agradecimentos

À minha família, por sempre me incentivarem e proporcionarem as condições necessárias para poder concretizar os meus sonhos.

Aos meus amigos, por estarem sempre presentes.

À Professora Doutora Anabela Mota Pinto e à Professora Doutora Ana Todo Bom, pela sua disponibilidade, acompanhamento e orientação que foram fundamentais para a realização deste trabalho.

Referências

1. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-423.
2. Wilson D, Jackson T, Sapey E, Lord JM. Frailty and sarcopenia: The potential role of an aged immune system. *Ageing Res Rev*. 2017;36:1-10.
3. Santilli V, Bernetti A, Mangone M, Paoloni M. Clinical definition of sarcopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014;11(3):177-180.
4. Zamboni M, Mazzali G, Fantin F, Rossi A, Di Francesco V. Sarcopenic obesity: A new category of obesity in the elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18(5):388-395.
5. Marty E, Liu Y, Samuel A, Or O, Lane J. A review of sarcopenia: Enhancing awareness of an increasingly prevalent disease. *Bone*. 2017;105:276-286.
6. Rygiel KA, Picard M, Turnbull DM. The ageing neuromuscular system and sarcopenia: a mitochondrial perspective. *J Physiol*. 2016;594(16):1-14.
7. Narici M V, Maffulli N. Sarcopenia: Characteristics, mechanisms and functional significance. *Br Med Bull*. 2010;95(1):139-159.
8. Drey M. Sarcopenia - Pathophysiology and clinical relevance. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2011;161(17-18):402-408.
9. Brown DM, Goljanek-Whysall K. MicroRNAs: Modulators of the underlying pathophysiology of sarcopenia? *Ageing Res Rev*. 2015;24(Pt B):263-273.
10. Kim TN, Choi KM. Sarcopenia: Definition, Epidemiology, and Pathophysiology. *J Bone Metab*. 2013;20:1-10.
11. Bautmans I, Van Puyvelde K, Mets T. Sarcopenia and functional decline: Pathophysiology, prevention and therapy. *Acta Clin Belg*. 2009;64(4):303-316.
12. Dhillon RJS, Hasni S. Pathogenesis and Management of Sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. 2017;33(1):17-26.
13. Lynch GS, ed. *Sarcopenia – Age-Related Muscle Wasting and Weakness*. 1st ed. Springer Netherlands; 2011.
14. Joannis S, Nederveen JP, Snijders T, McKay BR, Parise G. Skeletal Muscle Regeneration, Repair and Remodelling in Aging: The Importance of Muscle Stem

- Cells and Vascularization. *Gerontology*. 2016;63(1):91-100.
15. Snijders T, Parise G. Role of muscle stem cells in sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017;20(3):186-190.
 16. Meng SJ, Yu LJ. Oxidative stress, molecular inflammation and sarcopenia. *Int J Mol Sci*. 2010;11(4):1509-1526.
 17. Jo E, Lee S-R, Park B-S, Kim J-S. Potential mechanisms underlying the role of chronic inflammation in age-related muscle wasting. *Aging Clin Exp Res*. 2012;24(5):412-422.
 18. Wallace DC. A mitochondrial bioenergetic etiology of disease. *J Clin Invest*. 2013;123(4):1405-1412.
 19. Wazen RM, Kuroda S, Nishio C, Sellin K, Brunski JB, Nanci A. Mitochondrial dysfunction and sarcopenia of aging: from signaling pathways to clinical trials. *NIH Public Access*. 2014;8(9):1385-1395.
 20. Teixeira VON, Filippin LI, Xavier RM. Mecanismos de perda muscular da sarcopenia. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(2):252-259.
 21. Jiao J, Demontis F. Skeletal muscle autophagy and its role in sarcopenia and organismal aging. *Curr Opin Pharmacol*. 2017;34:1-6.
 22. Gumucio JP, Mendias CL. Atrogin-1, MuRF-1, and sarcopenia. *Endocrine*. 2013;43(1):12-21.
 23. Lightfoot AP, McCormick R, Nye GA, McArdle A. Mechanisms of skeletal muscle ageing; Avenues for therapeutic intervention. *Curr Opin Pharmacol*. 2014;16(1):116-121.
 24. Beyer I, Mets T, Bautmans I. Chronic low-grade inflammation and age-related sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15(1):12-22.
 25. Vos MJ, Hageman J, Carra S, Kampinga HH. Structural and functional diversities between members of the human HSPB, HSPH, HSPA, and DNA chaperone families. *Biochemistry*. 2008;47(27):7001-7011.
 26. Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Sevini F, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev*. 2007;128(1):92-105.
 27. Thomas DR. Sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. 2010;26(2):331-346.
 28. Goronzy JJ, Weyand CM. Understanding immunosenescence to improve responses to

- vaccines. *Nat Immunol.* 2013;14(5):428-436.
29. Baylis D, Bartlett DB, Patel HP, Roberts HC. Understanding how we age: insights into inflammaging. *Longev Heal.* 2013;2(1):1-8.
 30. Pijet B, Pijet M, Litwiniuk A, Gajewska M, Pajak B, Orzechowski A. TNF- α and IFN- γ -Dependent Muscle Decay Is Linked to NF- κ B- and STAT-1 α -Stimulated Atrogin1 and MuRF1 Genes in C2C12 Myotubes. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:1-18.
 31. Walrand S, Guillet C, Salles J, Cano N, Boirie Y. Physiopathological mechanism of sarcopenia. *Clin Geriatr Med.* 2011;27(3):365-385.
 32. Fan J, Kou X, Yang Y, Chen N. MicroRNA-regulated proinflammatory cytokines in sarcopenia. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:1-9.
 33. Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(12):877-882.
 34. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an Endocrine Organ: Focus on Muscle-Derived Interleukin-6. *Physiol Rev.* 2008;(88):1379-1406.
 35. Kelly M, Gauthier M, Saha AK, Ruderman NB. Activation of AMP-Activated Protein Kinase by Interleukin-6 in Rat Skeletal Muscle. *Diabetes.* 2009;58(September):1953-1960.
 36. Payette H, Roubenoff R, Jacques PF, Dinarello CA, Wilson PWF, Abad LW, et al. Insulin-like growth factor-1 and interleukin 6 predict sarcopenia in very old community-living men and women: The Framingham heart study. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(9):1237-1243.
 37. Visser M, Pahor M, Taaffe DR, Goodpaster BH, Simonsick EM, Newman AB, et al. Relationship of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor- α With Muscle Mass and Muscle Strength in Elderly Men and Women: The Health ABC Study. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2002;57(5):M326-M332.
 38. Schaap LA, Pluijm SMF, Deeg DJH, Visser M. Inflammatory Markers and Loss of Muscle Mass (Sarcopenia) and Strength. *Am J Med.* 2006;119(6): 526.e9-526.e17.
 39. Przybyla B, Gurley C, Harvey JF, Bearden E, Kortebein P, Evans WJ, et al. Aging alters macrophage properties in human skeletal muscle both at rest and in response to acute resistance exercise. *Exp Gerontol.* 2006;41(3):320-327.
 40. Collerton J, Martin-Ruiz C, Davies K, Hilkens CM, Isaacs J, Kolenda C, et al. Frailty

and the role of inflammation, immunosenescence and cellular ageing in the very old: Cross-sectional findings from the Newcastle 85+ Study. *Mech Ageing Dev.* 2012;133(6):456-466.

41. Hazeldine J, Harris P, Chapple IL, Grant M, Greenwood H, Livesey A, et al. Impaired neutrophil extracellular trap formation: A novel defect in the innate immune system of aged individuals. *Aging Cell.* 2014;13(4):690-698.
42. Sapey E, Greenwood H, Walton G, Mann E, Love A, Aaronson N, et al. Phosphoinositide 3-kinase inhibition restores neutrophil accuracy in the elderly: Toward targeted treatments for immunosenescence. *Blood.* 2014;123(2):239-248.
43. Malafarina V, Úriz-otano F, Iniesta R, Gil-guerrero L. Maturitas Sarcopenia in the elderly : Diagnosis, physiopathology and treatment. *Maturitas.* 2012;71(2):109-114.
44. Morgan SA, Sherlock M, Gathercole LL, Lavery GG, Lenaghan C, Bujalska IJ, et al. 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Regulates Glucocorticoid-Induced Insulin Resistance in Skeletal Muscle. *Diabetes.* 2009;58(November 2009):2506-2515.
45. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(9):513-537.
46. Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenia - The search for emerging biomarkers. *Ageing Res Rev.* 2015;22:58-71.
47. Kob R, Bollheimer LC, Bertsch T, Fellner C, Djukic M, Sieber CC, et al. Sarcopenic obesity: molecular clues to a better understanding of its pathogenesis? *Biogerontology.* 2014;16(1):15-29.
48. Kim TN, Park MS, Lim K II, Choi HY, Yang SJ, Yoo HJ, et al. Relationships between sarcopenic obesity and insulin resistance, inflammation, and vitamin D status: The Korean Sarcopenic Obesity Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(4):525-532.
49. Tardif N, Salles J, Guillet C, Tordjman J, Reggio S, Landrier J-F, et al. Muscle ectopic fat deposition contributes to anabolic resistance in obese sarcopenic old rats through eIF2 α activation. *Aging Cell.* 2014;13(6):1001-1011.
50. Wall BT, Snijders T, Senden JMG, Ottenbros CLP, Gijsen AP, Verdijk LB, et al. Disuse impairs the muscle protein synthetic response to protein ingestion in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4872-4881.
51. Wall BT, van Loon LJ. Nutritional strategies to attenuate muscle disuse atrophy. *Nutr Rev.* 2013;71(4):195-208.