



ASSOCIAÇÃO DA OBESIDADE E SARCOPENIA COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 EM IDOSOS

Adriane Gisele Osaida

Acadêmica do Curso de Biomedicina - 8º semestre. Faculdade CNEC Santo Ângelo. Email: adri.osaida@gmail.com

Matias Nunes Frizzo

Farmacêutico. Doutor em Biologia Celular e Molecular – PUC/RS. Professor da Faculdade CNEC Santo Ângelo. Email: matias.frizzo@gmail.com

RESUMO

Introdução: A prevalência de incapacidade e dependência funcional é maior em idosos e está intimamente associada à redução da massa muscular, essa perda relacionada à idade foi denominada sarcopenia. Pessoas idosas também estão mais suscetíveis a desenvolverem Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), um quadro que resulta em defeitos na secreção e ação da insulina que pode agravar a perda muscular. **Objetivo:** Descrever o desenvolvimento da Diabetes Mellitus tipo 2 e sua relação no agravamento da sarcopenia. **Métodos:** A revisão foi elaborada a partir da compilação de artigos de revisão e estudos originais publicados entre 2000 e 2016, indexados em português e inglês nas bases de dados SciELO, PubMed, Lilacs e revistas eletrônicas. **Discussão:** A compilação dos artigos selecionados esclarece e fortalece o conceito da obesidade como uma doença inflamatória, com maior expressão das adipocinas pró-inflamatórias como a interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa. Os resultados demonstram que as adipocinas acabam gerando consequências como defeitos na secreção e ação da insulina, levando ao quadro de Diabetes Mellitus tipo 2, que por consequência leva a um agravamento da perda muscular, devido uma maior diminuição dos hormônios GH e IGF-1, e uma maior produção de adipocinas.

Palavra Chave: Sarcopenia, Obesidade, Diabetes Mellitus tipo 2, citocinas.

ABSTRACT

Introduction: The prevalence of disability and functional dependence is higher in the elderly and is closely associated with reduced muscle mass, this age-related loss was termed sarcopenia. Older people are also more likely to develop Type 2 Diabetes Mellitus (DM2), a condition that results in defects in the secretion and action of insulin that can worsen muscle loss. **Objective:** To describe the development of Type 2 Diabetes Mellitus and its relation to worsening sarcopenia. **Methods:** The review was elaborated from the compilation of review articles and original studies published between 2000 and 2016, indexed in Portuguese and English in SciELO databases, PubMed, Lilacs and electronic journals. **Discussion:** The compilation of selected articles clarifies and strengthens the concept of obesity as an inflammatory disease, with greater expression of proinflammatory adipokines such as interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha. The results demonstrate that adipokines end up causing consequences as defects in insulin secretion and action, leading to a type 2 Diabetes Mellitus, which consequently leads to aggravation of muscle loss, due to a greater decrease of the hormones GH and IGF-1, and increased production of adipokines.

Key words: Sarcopenia, Obesity, Diabetes Mellitus type 2, cytokines.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento resulta em uma perda progressiva de massa muscular e força, chamada sarcopenia, a qual está associada há diversos fatores etiológicos envolvidos na sua patogênese, como sedentarismo, aspectos neurológicos, hormonais, nutricionais e imunológicos. Entre os principais estão a diminuição de estímulos anabólicos e aumento de estímulos catabólicos musculares, sendo que a elevação das citocinas pró-inflamatórias, relacionadas ao

p. 85-95

aumento da massa gorda induz a elevação das adipocinas, a qual atua desenvolvendo um quadro de resistência à insulina, levando ao aparecimento do Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), sendo este um dos mais importantes responsáveis pelo agravamento da sarcopenia em idosos (SILVA et al., 2006).

Fatores como idade, obesidade e estilo de vida, têm sido determinantes para o expressivo crescimento no número de pacientes com DM2. No Brasil o DM2 atinge mais de 16 milhões de brasileiros adultos e mata em torno de 72 mil pessoas por ano e estima-se que, em 2025, o número de portadores da doença atingirá mais de 350 milhões de pessoas. Conforme Mclellan et al. (2007), a Diabetes Mellitus tipo 2 é definida como uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina ou da incapacidade da mesma de exercer adequadamente seus efeitos, resultando em resistência insulínica.

A relação do aumento da adiposidade intra-abdominal, obesidade, e seus processos inflamatórios são os que apresentam maior impacto sobre a deterioração da sensibilidade à insulina. Algumas dessas substâncias secretadas pelo tecido adiposo, as adipocitocinas ou adipocinas, vem recebendo atenção especial da literatura especializada, as quais são: a leptina (responsável por sinalizar o SNC sobre os estoques corporais de energia); a Interleucina-6 (pró-inflamatório, lipolítico, responsável por aumentar a resistência à insulina) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), responsável por levar à redução da autofosforilação do receptor da insulina (RIBEIRO FILHO et al., 2006; ROUBENOFF, 2000).

Segundo Campos (2001), às concentrações elevadas de gordura nas células adiposas causam o aumento na secreção da leptina no sistema circulatório, no entanto, o que deveria gerar um estímulo para que o hipotálamo diminui-se a fome e aumenta-se o metabolismo de repouso acaba levando ao surgimento da resistência à leptina, o que por consequência piora o quadro da obesidade devido uma maior alimentação. O aumento nos níveis de TNF- α promovem uma supressão da sinalização da insulina, pois provocam a fosforilação do receptor de insulina em seringa, o qual atenua a transmissão do sinal através da diminuição da capacidade deste receptor em se fosforilar em tirosina. Essas fosforilações inibitórias causam *feedback* negativo na sinalização insulínica e provocam resistência à insulina, desencadeando o quadro hiperglicêmico no diabetes (CARVALHO et al., 2006; CARVALHEIRA et al., 2002).

Martins et al. (2014) demonstraram que o TNF- α atua no tecido adiposo inibindo a produção de adiponectina e estimula a produção de IL-6, o que também contribui para a indução e manutenção da resistência à insulina. A IL-6 reduz a síntese de glicogênio dependente de insulina e a absorção de glicose nos adipócitos através da expressão aumentada de SOCS-3 (*suppressor of cytokine signaling-3*), o qual reage negativamente na fosforilação e transcrição do Substrato de Receptor de Insulina 1 (IRS-1), contribuindo para menor sinalização da insulina.

Sabe-se, hoje, que o DM 2 é um fator de risco para incapacidade funcional e para limitações de mobilidade em idosos. A redução da sinalização da insulina leva à diminuição da síntese protéica e ao aumento da degradação protéica, o que pode contribuir significativamente à redução da massa muscular. Além disso, outros mecanismos de potencial adicional que associam o DM2 a sarcopenia incluem citocinas inflamatórias, disfunção mitocondrial e estresse oxidativo (UMEGAKI, 2015; WANG et al., 2016).

O Diabetes Mellitus, promove uma série de alterações metabólicas que têm influência sobre alguns hormônios, entre os quais o hormônio do crescimento (GH), que tem sua síntese ou liberação descontrolada pela doença. Este hormônio age diretamente sobre as células do fígado, ligando-se ao seu receptor e induzindo uma série de eventos que acabam resultando, por exemplo, na produção do fator de crescimento semelhante à insulina IGF-1, responsável por estimular o crescimento em quase todas as células do corpo, principalmente em células do músculo. Nesse sentido, a diminuição do GH induzido pela hiperglicemia também atua na perda de massa muscular (GOMES et al., 2008).

Diante deste quadro, o presente estudo tem como objetivo descrever a relação entre o desenvolvimento de sarcopenia em idosos e sua relação com a obesidade, inflamação e diabetes.

MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de uma pesquisa exploratória de revisão descritiva acerca de artigos científicos publicados nas bases de dados bibliográficas: PubMed, SciELO, Lilacs e Google Acadêmico. A pesquisa e seleção de artigos ocorreram nos meses de janeiro a outubro do ano de 2017, a qual utilizou as palavras-chaves diabetes mellitus tipo 2 (*diabetes mellitus type 2*), sarcopenia (*sarcopenia*), obesidade (*obesity*), citocinas (*cytokines*). Inicialmente foram selecionadas referências publicadas entre os anos de 2000 e 2016, resultando em 151 artigos no PubMed, 2 no SciELO, 6 no Lilacs e 50 no Google Acadêmico. Após, os artigos selecionados foram triados pela leitura de título e resumo totalizando 85 artigos. A seleção final dos artigos selecionados para este estudo foi através da leitura na íntegra dos artigos, obtendo-se um total de 40 artigos.

DISCUSSÃO

FISIOPATOLOGIAS DA OBESIDADE NO IDOSO

Evidências sugerem que a prevalência de sobrepeso e da obesidade tem aumentado em taxas alarmantes, incluindo países desenvolvidos e subdesenvolvidos. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) o Brasil, em 2013, possuía cerca de 82 milhões de pessoas com IMC igual ou maior do que 25 (sobrepeso ou obesidade), sendo que o sedentarismo e os maus hábitos nutricionais parecem representar o principal fator de risco no desenvolvimento da obesidade (BRASIL, 2015). Estudos demonstram que o maior índice de obesidade ocorre entre 45 a 64 anos, com maior prevalência no sexo feminino, e que juntamente com o envelhecimento acentua-se a perda progressiva da massa magra associada com o aumento de gordura corporal (CABRERA et al., 2001).

A obesidade é gerada pelo excesso de peso caracterizado por uma participação da massa de tecido adiposo maior que 20% do peso do indivíduo. Essa massa de tecido adiposo concentra-se, principalmente, na região abdominal (obesidade central), sendo responsável pelo surgimento de várias doenças crônicas não transmissíveis, como por exemplo, diabetes mellitus e distúrbios metabólicos. Atualmente, estudos demonstram que a chance de desenvolver DM2 chega a ser dez vezes maior quando a gordura localiza-se na região abdominal, e seus processos inflamatórios se caracterizam como importante modulador de desfechos patológicos (MARIATH et al., 2007).

Estudos descrevem que os fatores ambientais associados a redução no gasto calórico diário e elevação na ingestão alimentar inadequada e excessiva são determinantes para o desenvolvimento da obesidade. A obesidade ocorre quando o valor calórico ingerido é superior ao gasto, gerando um aumento nos estoques de energia e peso corporal, relacionados paralelamente à redução na prática de exercícios físicos e aumento no sedentarismo. A ingestão lipídica excessiva provoca um balanço lipídico positivo gerando um acúmulo na massa adiposa corporal, a qual desenvolve um quadro inflamatório (PEREIRA et al., 2003).

Quando um indivíduo encontra-se num quadro de obesidade produção de adipocinas é aumentado (com exceção da adiponectina), esse aumento contribui para o estabelecimento de resistência periférica à insulina (QUEIROZ et al., 2009). Oliveira et al. (2010) demonstram que o aumento das adipocinas pode ser consequência do aumento dos adipócitos hipertrofiados, que comprimem a vasculatura do tecido e por consequência reduzem a chegada de oxigênio, o que geraria à hipóxia e levaria a estimulação e a liberação de citocinas, responsáveis por atrair mais macrófagos para o tecido e gerar uma maior secreção de citocinas pró-inflamatórias, a fim de

aumentar a angiogênese e o fluxo sanguíneo. As principais citocinas secretadas denominadas de adipocinas, incluem as proteínas relacionadas ao sistema imune, como por exemplo, as citocinas clássicas, fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e interleucina-6, IL-6 (FONSECA-ALANIZ et al., 2006; QUEIROZ et al., 2009).

As vias bioquímicas inflamatórias causadas pela obesidade geram prejuízos na sinalização intracelular da insulina prejudicando a translocação do GLUT4 para a membrana plasmática, o que gera uma diminuição da capacidade do músculo esquelético e outros tecidos de captar glicose para as células, ocasionando um estado hiperglicêmico (FREITAS et al., 2014; MACHADO et al., 2006). Uma das citocinas pró- inflamatória envolvidas na resistência à insulina, encontrada na obesidade, é a Interleucina 6 (IL-6), que circula no plasma em concentrações relativamente altas. Esta interleucina está envolvida no desenvolvimento da hiperinsulinemia, que gera um aumento da lipólise e um aumento da liberação de ácidos graxos livres e glicerol, provocando uma redução da expressão do substrato do receptor de insulina-1 (IRS-1) e GLUT-4 nos tecidos muscular e hepático (VOLP et al., 2008).

Portanto, a Interleucina-6 (IL-6) atua sobre o metabolismo de carboidratos e lipídios, estimulando a liberação de ácidos graxos livres (AGL), bem como a produção hepática da PCR, proteína de fase aguda que indica inflamação sistêmica. Também diminui a síntese de glicogênio dependente de insulina e a absorção de glicose nos adipócitos através da expressão aumentada de SOCS-3, uma proteína que se liga e inibe o receptor de insulina, reagindo negativamente a fosforilação e transcrição do IRS-1 (NISHIDA et al., 2007; OLIVEIRA et al., 2010).

Outra adipocina é o Fator de necrose tumoral- α (TNF- α), uma citocina imunomodulatória e pró-inflamatória que age diretamente no adipócito regulando acúmulo de gordura e interferindo diretamente em diversos processos dependentes de insulina, como no metabolismo de lipídios a homeostase glicêmica. Também está relacionada ao efeito na regulação da massa de tecido, ou seja, quanto mais adipócitos maior é a produção de RNAm de TNF- α . Segundo estudos, existe uma correlação inversa entre o TNF- α e metabolismo de glicose, ou seja, devido à supressão pelo TNF- α da sinalização da insulina existe uma redução na fosforilação do substrato do receptor de insulina-1 (IRS-1) e da atividade da PI3 quinase, o que gera uma diminuição da síntese e da translocação do transportador de glicose (GLUT4) para a membrana, por conseguinte uma diminuição na captação de glicose mediada pela insulina (FONSECA-ALANIZ et al., 2006; MARIATH et al., 2007; CARVALHO et al., 2006).

FISIOPATOLOGIAS DO DAIBETES NO IDOSO

A insulina age nas células por meio de receptores na membrana plasmática, denominado subunidades α e β , que ativa as enzimas no citoplasma celular IRSs e PI-3 quinase, culminando na translocação de vesículas ricas em proteínas transportadoras GLUT4 (transportador de glicose tipo 4) para a membrana plasmática, que tem o papel de permear a glicose para o interior das células (FONSECA - ALANIZ et al., 2006; CARVALHEIRA et al., 2002).

Uma desordem metabólica, caracterizada por extensas alterações bioquímicas decorrentes da deficiência absoluta ou relativa de insulina ou da ineficiência na ação periférica deste hormônio caracteriza o Diabetes Mellitus, a qual é uma das principais doenças crônicas atuais (MARCONDES, 2003). Segundo Poutout et al. (2002) o DM2 causa um estado hiperglicemia e uma glicotoxicidade, a qual é responsável por um estresse oxidativo crônico ao nível tecidual, sendo um importante fator das complicações crônicas do diabete.

As espécies reativas de oxigênio (ROS) são produzidas continuamente sob condições fisiológicas pelas células. Apesar de desempenharem funções fisiológicas, os radicais livres têm sido associados na patogênese da diabetes mellitus tipo 2. O excesso de glicose é o principal responsável pela maior produção de radicais livres em pacientes diabéticos, além disso, ocorre

uma deficiência na defesa antioxidante. Assim, as espécies reativas de oxigênio podem gerar danos oxidativos em um grande número de moléculas como carboidratos, lipídios e o DNA (CORBI, 2014).

Uma das anormalidades metabólicas associadas, também à resistência insulínica, seria pronunciada com elevação dos ácidos graxos livres, AGL. Segundo estudos, o aumento de AGL no plasma diminuiria a oxidação de carboidratos e a captação de glicose por estes tecidos, ou seja, os AGL geram a beta oxidação com aumento da produção de acetil-CoA, acarretando na inibição da piruvato desidrogenase e oxidação do piruvato. Por conseguinte, ocorreria uma elevação de citrato e adenosina trifosfato (ATP), o qual inibiria a fosfofrutoquinase e a glicólise, resultando em acúmulo da glicose-6-fosfato (G-6-P). Esta, por sua vez, causaria à inibição da atividade da hexoquinase, com redução na captação e fosforilação da glicose, gerando a resistência à insulina, a qual mantém o quadro hiperglicêmico (HABER et al., 2001).

Sabe-se que o aumento da idade é caracterizado pelo desenvolvimento espontâneo de um quadro de obesidade, que se acompanha de resistência à insulina. Estudos demonstram que durante o processo de desenvolvimento da obesidade, o aumento na adiposidade promove uma atuação dos adipócitos e macrófagos teciduais como células de caráter endócrino, uma vez que liberam citocinas pró-inflamatórias que induzem ao quadro de resistência insulínica e, por conseguinte diabetes (MACHADO et al., 2006). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), fatores como idade, obesidade e modo de vida, têm sido determinantes para o expressivo crescimento no número de pacientes com DM2, o qual atinge mais de 16 milhões de brasileiro adultos e gera o óbito de 72 mil pessoas por ano.

Segundo estudos, o substrato do receptor de insulina (IRSs ou insulin receptor substrate) é responsável pela resistência insulínica em nível celular, principalmente, o IRS-1 que é mais concentrado no compartimento de membrana e o IRS-2 que se encontra duas vezes mais no citosol. As células que não expressam o IRS-1 possuem resistência insulínica e retardo de crescimento, mas não exibem hiperglicemia através da ação compensatória do IRS-2. No entanto, as células que não expressam o IRS-2 apresentam hiperglicemia e falência da atividade secretória das células beta, acompanhada de redução da massa de células beta-pancreáticas de aproximadamente 50% (GROZOVSKY, 2006).

FISIOPATOLOGIAS DA SARCOPENIA NO IDOSO

Com o envelhecimento, ocorre aumento da adiposidade e diminuição da massa corporal magra, especificamente a massa muscular esquelética, que diminui cerca de 40%, a partir dos 20 até aos 60 anos de idade. Estima-se um ganho de gordura corporal de 7,5% por década a partir dos 40 anos, sendo as alterações mais acentuadas após 50 anos de idade. A redução do tamanho e do número de fibras musculares é o resultado da combinação da atrofia de cada fibra muscular e influência na gravidade da sarcopenia, visto que as fibras musculares do tipo II (anaeróbias, de contração rápida) declinam de 20 a 50% neste período enquanto as fibras do tipo I (aeróbias, de contração lenta) parecem sofrer menos atrofia associada ao envelhecimento (ZHONG et al., 2007).

Um dos fatores que desempenha papel significativo na sarcopenia gerando uma diminuição da função essencial do músculo esquelético é o desequilíbrio entre pró-oxidantes e antioxidantes, gerando o estresse oxidativo. O estresse oxidativo no tecido muscular provoca a perda da enzima Cálcio-ATPase (Ca-ATPase) no músculo esquelético, a qual atua no processo contração e relaxamento das miofibrilas. No estresse oxidativo muscular a sensibilidade ao cálcio é alterada, ocorrendo a glicação da miosina, que inibe a atividade da Ca ATPase a qual promove a diminuição da motilidade da actina. Dessa forma, há uma redução na velocidade de contração-relaxamento muscular, ainda mais exacerbada nos idosos (PROCHNIEWICZ et al., 2005).

Estudos também demonstraram que a sarcopenia ocasionada pela perda de fibras musculares pode ser ocasionada pelo fenômeno neurogênico, no qual a reinervação não é capaz de acompanhar a denervação e reinervação. Por consequência, ocasiona uma diminuição das fibras musculares não inervadas, sendo estas posteriormente substituídas por gordura e tecido conjuntivo, isso justificaria a acentuada diminuição da porcentagem de tecido muscular contrátil na musculatura do indivíduo idoso (PEREIRA et al., 2006). Evidências de estudos também demonstram a presença de autofagossomos em fibras musculares e que uma restrição de aminoácidos geraria uma aceleração do catabolismo protéico principalmente pela indução de autofagia. Isso ocorreria pela super expressão de LC3 (*microtubule-associated protein 1 light chain 3*), o qual geraria a ativação do sistema de autofagia no músculo esquelético (TEIXEIRA et al., 2012).

Segundo Grimble (2003) existe uma relação entre a diminuição dos hormônios androgênicos na sarcopenia. Os hormônios são responsáveis por estimular a síntese protéica e o recrutamento das células satélites, a testosterona, por exemplo, inibe a liberação de citocinas pró-inflamatórias por macrófagos, sendo assim, seu decréscimo contribuiria para o aumento das citocinas pró-inflamatórias promovendo um efeito catabólico indireto sobre o músculo através da apoptose em células musculares. A reduções de GH (*Growth Hormone*) e IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*), também estão implicadas no menor estímulo anabólico sobre o tecido muscular esquelético.

Além disso, as citocinas pró-inflamatórias ativam a transcrição do fator nuclear Kappa-B (NF- κ B), que provoca uma diminuição da síntese proteica muscular através da autofagia. O TNF- α também é responsável pela proteólise da miosina de cadeia pesada e a IL-6 geraria a inibição do efeito anabólico do IGF-1 no músculo, contribuindo para o agravamento da sarcopenia nos idosos (TEIXEIRA et al., 2012). Segundo Pierine et al. (2009) existe uma correlação direta entre marcadores inflamatórios e o percentual de gordura corporal, a qual é considerada como maior contribuinte para o aumento de adiposidade associada com a perda gradativa da massa muscular.

A musculatura esquelética de pessoas idosas produz menos força e desenvolve suas funções mecânicas mais lentamente. Segundo estudos, mutações deletérias no genoma mitocondrial acumulam-se com o envelhecimento, levando a uma perda de fibras e atrofia dos músculos. Acarretando em um aumento do número de fibras deficientes de citocromo-oxidase, última proteína da cadeia transportadora de elétrons para a formação de ATP e água. Por conseguinte, ocorre um estresse oxidativo que reduz a permeabilidade da membrana mitocondrial e leva a liberação do citocromo C iniciando apoptose (UNICOVSKY, 2004).

3.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE DIABETES E SARCOPENIA NO IDOSO

O envelhecimento é caracterizado por um processo contínuo durante o qual ocorrem modificações dos diversos sistemas fisiológicos, redução da capacidade funcional e consequente repercussão na qualidade de vida dos idosos (NETO et al., 2012). Isto se justifica, principalmente, pelo aumento de gordura abdominal, redução do teor de água e declínio da massa muscular, sarcopenia. Está pode ser gerada por uma diminuição e alterações nas proteínas actina e miosina ou por um estresse oxidativo nas células, ou seja, perda dos miócitos, fibras musculares principalmente as fibras tipo II as glicolíticas, via apoptose, sendo, portanto, um processo natural gerado pelo envelhecimento (FIGUEIREDO et al., 2011).

Com a perda de massa magra, particularmente massa muscular, na terceira idade ocorre alteração da composição corporal como o aumento da massa gorda, que pode levar ao desenvolvimento da obesidade (NETO et al., 2012). A obesidade, particularmente aquela localizada na região abdominal, apresenta-se não apenas como um problema, mas também como

um fator de risco para várias doenças como DM2. O tecido adiposo atua aumentando a demanda por insulina em pacientes obesos, o que ocasiona resistência à esta, e por consequência gera um aumento na glicemia e uma hiperinsulinemia. Sendo que a resistência pode ser atribuída à diminuição na concentração de receptores de insulina ou em falha no mecanismo de trânsito celular (FRANCISCHI et al., 2000).

Estudos atuais demonstram que pacientes com DM2 apresentaram maior taxa de sarcopenia do que pessoas saudáveis, sendo que a DM2 está associado a um risco 1,56 vezes maior da patologia. Sabe-se que os pacientes com DM2 apresentaram maior perda de massa muscular e capacidade funcional com o envelhecimento do que os indivíduos não diabéticos e que existe uma diminuição da força, principalmente nas pernas, em comparação com aqueles sem diabetes (WANG et al., 2016).

A hiperglicemia provocada por uma insuficiência na produção e/ou atividade da insulina é um fator de risco para massa muscular associada à idade e redução funcional. A resistência à insulina está envolvida em um dos vários mecanismos subjacentes da indução de sarcopenia, pois os defeitos na sinalização de insulina podem levar a síntese muscular reduzida, devido ela ser responsável por estimular a síntese protéica, incluindo a síntese do músculo. Assim sendo, uma redução da sinalização da insulina gera à diminuição da síntese proteica e ao aumento da degradação proteica, estando envolvida na incapacidade funcional e nas limitações de mobilidade em pacientes com Diabetes Mellitus mais velhos (UMEGAKI, 2015).

A deficiência de insulina promove uma série de modificações metabólicas que têm influência sobre alguns hormônios, entre os quais o hormônio do crescimento GH, que tem sua produção ou liberação descontrolada pela doença gerando uma redução das concentrações séricas deste hormônio. O hormônio do crescimento é responsável por agir diretamente sobre as células do fígado, ligando-se ao seu receptor e induzindo uma série de eventos que acabam resultando, por exemplo, na produção do fator de crescimento semelhante à insulina IGF-1, *insulin-like growth factor 1* (GOMES et al., 2008).

Inúmeros autores têm encontrado redução do GH em diabéticos, segundo estudos a hiperglicemia afetaria a síntese de RNAm, assim como, a produção de GH. O excesso de ácidos graxos livres (AGL) circulantes, os quais se originam do tecido adiposo e das lipoproteínas ricas em triglicerídeos, aumentam a produção de glicose pelo fígado, assim como, no músculo esses ácidos graxos reduzem a sensibilidade à insulina inibindo a captação de glicose (MACHADO et al., 2006). Além desse fator, sabe-se que os ácidos graxos livres (AGLs) também influenciam nos níveis de GH, pois a ação direta dos AGLs sobre a hipófise inibe a liberação do hormônio de crescimento, pelo mecanismo de feedback, uma vez que o GH estimula a mobilização de AGLs (ROTUNNO et al., 2001; GOMES et al., 2008).

A redução de GH e IGF-1 implica no menor estímulo anabólico sobre o tecido muscular esquelético. E sua diminuição está associada a maior produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF- α) em idosos, que podem estimular a perda de aminoácidos, incrementar a quebra de proteínas das fibras musculares e estimular a apoptose das células musculares (SILVA et al., 2006). Um maior conteúdo plasmático de IL-6 também está correlacionado ao aumento da massa corporal, ou seja, quanto maior o acúmulo de gordura corporal, maior a expressão de IL-6 pelo tecido adiposo. Esta adipocina diminui a síntese de glicogênio dependente de insulina e a absorção de glicose nos adipócitos através da expressão aumentada de SOCS-3 (*Suppressor of cytokine signaling 3*), inibindo o receptor de insulina, IRS-1 (NISHIDA et al., 2007; OLIVEIRA et al., 2010).

O TNF- α também seria responsável por induzir a apoptose e a perda de massa muscular devido o aumento da degradação da proteína miofibrilar (SILVA JÚNIOR et al., 2011). Portanto, o ganho progressivo de massa gorda leva ao aumento da resistência periférica à insulina em idosos.

Pois, o efeito catabólico da IL-6 induz a resistência à insulina e diminui a concentração de IGF-1, assim como, leva a maior perda de massa magra em idosos (LOPES, 2006).

CONCLUSÃO

Portanto, compreende-se que o envelhecimento determina diversas modificações na composição corporal no decorrer dos anos, como a diminuição de hormônios GH, IGF-1 e perda de massa magra, sarcopenia. Hábitos alimentares e de vida inadequados podem ocasionar um maior acúmulo de massa gorda, ocasionando o surgimento da obesidade. As vias inflamatórias geradas pela obesidade podem gerar prejuízos na sinalização intracelular da insulina, agravando ou provocando o quadro de Diabetes Mellitus 2. Sendo que o quadro de DM2 pode ocasionar uma maior perda de massa muscular, tanto pela elevação das citocinas inflamatórias como pelo agravamento da diminuição dos hormônios GH, IGF-1.

REFERÊNCIAS

BRASIL, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Pesquisa Nacional de Saúde 2013 – Ciclos de Vida, Brasil e Grandes regiões**, Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: <<http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv94522.pdf>> Acesso em: 20/09/2017.

CABRERA, Marcos AS; JACOB FILHO, Wilson. Obesidade em idosos: prevalência, distribuição e associação com hábitos e comorbidades. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 45, n. 5, p. 494-501, 2001.

CAMPOS, Maurício de Arruda. Musculação: diabéticos, osteoporóticos, idosos, crianças, obesos. **Rio de Janeiro: Sprint**, 2001, 180 p.

CARVALHEIRA, José BC; ZECCHIN, Henrique G.; SAAD, Mario JA. Vias de sinalização da insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, n. 4, p. 419-425, 2002.

CARVALHO, Maria Helena C. de; COLAÇO, André Luiz; FORTES, Zuleica Bruno. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 304-312, 2006.

CORBI, Sâmia Cruz Tfaile. **Avaliação da expressão gênica e de lesões no DNA de indivíduos portadores de diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e periodontite crônica**. 2014. 180 f. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, Faculdade de Odontologia de Araraquara, 2014.

FIGUEIREDO, Larissa Lomeu et al. Análise do equilíbrio no processo de envelhecimento. **Fisioterapia em Movimento**, v. 24, n. 3, 2011.

FONSECA-ALANIZ, Miriam H. et al. The adipose tissue as a regulatory center of the metabolism. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 216-229, 2006.

FRANCISCHI, Rachel Pamfílio Prado de et al. Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. **Revista de Nutrição**, vol.13, n.1, p.17-28, 2000.

FREITAS, M C; CESCHINI, F L; RAMALLO, B T. Resistência à insulina associado à obesidade: Efeitos anti-inflamatórios do exercício físico. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, vol. 22, n.3, v. 139-147, 2014.

GOMES, Ricardo J. et al. Efeitos do treinamento físico sobre o hormônio do crescimento (GH) e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) em ratos diabéticos. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v. 11, n. 3, p. 57-62, 2008.

GRIMBLE, Robert F. Inflammatory response in the elderly. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 6, n. 1, p. 21-29, 2003.

GROZOVSKY, Renata. **Substratos do receptor de insulina-1 e 2 (IRS-1 e IRS-2) na tireóide e no fígado – estudo do dimorfismo sexual**. 2006. 97 f. Dissertação (Doutorado em Endocrinologia) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2006.

HABER, Esther P. et al. Secreção da insulina: efeito autócrino da insulina e modulação por ácidos graxos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 45, n. 3, p. 219-227, 2001.

LOPES, Antonio Carlos. Diagnóstico e tratamento. **São Paulo: Manole Ltda**, 2006, 1035 p.

MACHADO, Ubiratan Fabres; SCHAAN, Beatriz D.; SERAPHIM, Patrícia M. Transportadores de glicose na síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, vol.50, n.2, p. 177-189, 2006.

MARCONDES, José Antonio Miguel. Diabete melito: Fisiopatologia e tratamento. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 5, n. 1, p. 18-26, 2003.

MARIATH, Aline Brandão et al. Obesidade e fatores de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis entre usuários de unidade de alimentação e nutrição. **Cad saúde pública**, v. 23, n. 4, p. 897-905, 2007.

MARTIN

S, Luana Mota et al. Obesity, inflammation, and insulin resistance. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, vol.50, n.4, pp. 677-692, 2014.

MCLELLAN, Kátia Cristina Portero et al. Diabetes mellitus do tipo 2, síndrome metabólica e modificação no estilo de vida. **Rev Nutr**, v. 20, n. 5, p. 515-24, 2007.

NETO, LS Silva et al. Associação entre sarcopenia, obesidade sarcopênica e força muscular com variáveis relacionadas de qualidade de vida em idosos. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 16, n. 5, p. 360-7, 2012.

NISHIDA, Makoto et al. Effects of IL-6, adiponectin, CRP and metabolic syndrome on subclinical atherosclerosis. **Clinica chimica acta**, v. 384, n. 1, p. 99-104, 2007.

OLIVEIRA, Josie de Souza; BRESSAN, Josefina. El tejido adiposo como regulador de la inflamación y de la obesidad. **Revista Digital, Buenos Aires**, Año 15, Nº 150, Noviembre de 2010.

PEREIRA, E. F.; TEIXEIRA, Clarissa Stefani; ETCHEPARE, Luciane Sanhotene. O envelhecimento e o sistema músculo esquelético. **Revista Digital: Buenos Aires**, v. 11, p. 101, 2006.

PEREIRA, Luciana O. et al. Obesidade: hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, 2003.

PIERINE, Damiana Tortolero; NICOLA, Marina; OLIVEIRA, Érick Prado. Sarcopenia: alterações metabólicas e conseqüências no envelhecimento. **Revista brasileira de Ciência e Movimento**, v. 17, n. 3, p. 96-103, 2009.

POITOUT, Vincent; ROBERTSON, R. Paul. Minireview: secondary β -cell failure in type 2 diabetes—a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. **Endocrinology**, v. 143, n. 2, p. 339-342, 2002.

PROCHNIEWICZ, Ewa; THOMAS, David D.; THOMPSON, LaDora V. Age-related decline in actomyosin function. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 60, n. 4, p. 425-431, 2005.

QUEIROZ, Jean César Farias de et al. Controle da adipogênese por ácidos graxos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 5, p. 582-594, 2009.

RAW, Isaias. Mecanismo de ação da insulina. **Revista de Medicina**, v. 85, n. 4, p. 124-129, 2006.

RIBEIRO FILHO, Fernando Flexa et al. Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, vol.50, n.2, p.230-238. 2006.

ROTUNNO, Leila R. Arias; ZAIA, Cássia Thaís Bussamra Vieira. Hormônio do crescimento (GH) e somatomedinas (IGFs). Suas funções no metabolismo e no crescimento. **RBM rev. bras. med**, vol.58, n.9, pp.677-684-688, 2001.

ROUBENOFF, Ronenn; HUGHES, Virginia A. Sarcopenia: current concepts. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 55, n. 12, p. M716-M724, 2000.

SILVA JÚNIOR, Fernando Lopes e. **Associação entre treinamentos resistido e níveis circulantes de mediadores pró-inflamatórios IL-6, TNF- α e IFN- γ em idosos**. 2011. 76 f. Dissertação (Mestrado em Educação Física) - Universidade Católica de Brasília, Brasília, 2011.

SILVA, Tatiana Alves de Araújo et al. Sarcopenia associada ao envelhecimento: aspectos etiológicos e opções terapêuticas. **Revista Brasileira de Reumatologia**, vol.46, n.6, p.391-397, 2006.

TEIXEIRA, Vivian de Oliveira Nunes; FILIPPIN, Lidiane Isabel; XAVIER, Ricardo Machado. Mecanismos de perda muscular da sarcopenia. **Revista brasileira de reumatologia**, Vol. 52, n. 2, p. 247-259, 2012.

UMEGAKI, Hiroyuki. Sarcopenia and diabetes: Hyperglycemia is a risk factor for age-associated muscle mass and functional reduction. **Journal of diabetes investigation**, v. 6, n. 6, p. 623-624, 2015.

UNICOVSKY, Margarita Ana Rubin. Idoso com sarcopenia: uma abordagem do cuidado da enfermeira. **Revista brasileira de Enfermagem**, v. 57, n. 3, p. 298-302, 2004.

VOLP, Ana Carolina Pinheiro et al. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em predizer a síndrome metabólica: Inflammation biomarkers capacity in predicting the metabolic syndrome. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 3, p. 537-549, 2008.

WANG, Taotao et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased risks of sarcopenia and pre-sarcopenia in Chinese elderly. **Scientific reports**, v. 6, 2016.

ZHONG, S.; CHEN, C. N.; THOMPSON, L. V. Sarcopenia of ageing: functional, structural and biochemical alterations. **Brazilian journal of physical therapy**, v. 11, n. 2, p. 91-97, 2007.