



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE – UFCG
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – CCBS
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS MÉDICAS – UACM

GABRIEL VASCONCELOS DE LIMA
GUILHERME DE ANDRADE LIRA MOTA

ASSOCIAÇÃO ENTRE SARCOPENIA E DIABETES MELLITUS: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA

CAMPINA GRANDE - PB

2017

GABRIEL VASCONCELOS DE LIMA

GUILHERME DE ANDRADE LIRA MOTA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE SARCOPENIA E DIABETES MELLITUS: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

*Trabalho de conclusão de curso
apresentado a banca examinadora como
requisito parcial para a obtenção do
título de bacharel em medicina na
Universidade Federal de Campina
Grande.*

ORIENTADORA: PROFº DRº MARIA ROSENEIDE DOS SANTOS TORRES

CAMPINA GRANDE-PB

2017

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG

L732a

Lima, Gabriel Vasconcelos de.

Associação entre Sarcopenia e Diabetes Mellitus: uma revisão sistemática / Gabriel Vasconcelos de Lima, Guilherme de Andrade Lira Mota. – Campina Grande, 2017.

52f.; il.; tab.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Medicina, Curso de Medicina, Campina Grande, 2017.

Orientadora: Maria Roseneide dos Santos Torres, Dra.

1.Diabetes Mellitus tipo 2. 2.Sarcopenia. 3.Envelhecimento. 4.Hemoglobina glicada. 5.Síndrome metabólica. I.Título. II.Mota, Guilherme de Andrade Lira.

BSHUAC/CCBS/UFCG

CDU 616.379-008.64:612.67(043.3)



Autência original
Em 11/09/2017
Matricula: 0334366
[Handwritten signature]

ANEXO VI

Ata da Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina da UAMED/CCBS/UFCG

Às 09:15 horas do dia 11/09/17, nas dependências do Hospital Universitário Alcides Carneiro, da Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, realizou-se a defesa do TCC intitulado: ASSOCIAÇÃO ENTRE SARCOPENIA E DIABETES MELLITUS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

de autoria dos discentes:

GABRIEL VASCONCELOS DE LIMA
GUILHERME DE AMORIM LIRA MOTA

sendo orientado(s) por:

MARIA ROSEMEDE DOS SANTOS TUMES

e coorientado por:

Estiveram presentes os seguintes componentes da Banca Examinadora:

MARIA ROSEMEDE DOS SANTOS TUMES
PAULA BEATRIZ DE OLIVEIRA SOARES
EMK TRUAS DINIZ

Iniciados os trabalhos, o Presidente da Banca Examinadora sorteou o aluno:

GABRIEL VASCONCELOS DE LIMA

passando a palavra ao mesmo para iniciar a apresentação, que teve 30 minutos para fazê-lo. A apresentação durou 36 minutos, após a qual foi iniciada a discussão e arguição pela Banca Examinadora. A seguir, os discentes retiraram-se da sala para que fosse atribuída a nota. Como resultado, a Banca resolveu APROVAR o trabalho, conferindo a nota final de 10,0. Não havendo mais nada a tratar, deu-se por encerrada a sessão e lavrada a presente ata que vai assinada por quem de direito.

Campina Grande, 11/09/17.

Orientador

Maria Roseme de S. Tumes

Titular 1

Paula Beatriz de O. Soares

Titular 2

Emk Truas Diniz

Suplente

Dedicatória

Às nossas famílias, pelo apoio,
incentivo e amor devotados. Aos nossos
pacientes, pelos ensinamentos diários e
pela demonstração de confiança.

Agradecimentos

Agradecemos, primeiramente, aos nossos pais, mais responsáveis que nós por nossas conquistas. Todos os momentos de apoio e cuidado, amparo e carinho, os momentos de disciplina e limites. Seu suor diário para que pudéssemos alcançar vidas dignas não passa despercebido, tudo que fazemos tem suas marcas já que são nossos espelhos e metas.

Aos colegas, que, com nossas angústias e felicidades compartilhadas durante o curso, se tornaram também parte de nossas famílias. Nossa união nos fez, faz e ainda fará mais fortes diante de tantos desafios que nossa vida pessoal e profissional nos guardam.

Aos nossos grandes mestres, que nos ensinaram que praticar medicina é praticar dedicação constante, que nosso conhecimento deve ser sempre atualizado e, sobretudo, que o coração dos pacientes não está nos livros e que a medicina não pode ser bem praticada se não aliada à humildade.

À nossa Orientadora, Dra. Maria Roseneide dos Santos Torres, pela atenção, prontidão e diálogo na confecção deste trabalho, além de todos os ensinamentos durante a graduação e internato. Nossa admiração vai além de seu conhecimento vasto e eternamente em construção, mas principalmente por seu cuidado para com o ser humano deitado no leito.

Aos nossos respectivos parceiros, Fernanda Batista e Edgley Duarte, pelo carinho e companheirismo diário, pela troca de ombros para descansar anseios, pelo amor e amizade lenientes e aplacantes.

Resumo

Introdução: O processo natural de envelhecimento é complexo e acarreta diversas mudanças para o indivíduo, que ocorrem tanto no âmbito físico, quanto no psíquico e social. Sabe-se que existe relação entre doenças e o efeito da idade, gerando alterações na composição corporal. A sarcopenia é uma das principais alterações corporais que acontecem no envelhecimento e pode ser entendida, de acordo com o Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia em Idosos, como sendo a baixa quantidade de massa muscular, podendo estar acompanhada de baixa força muscular ou de baixo desempenho funcional. O diabetes mellitus tipo 2 e a sarcopenia são condições que influenciam o panorama de saúde dos indivíduos, presentes nas mesmas faixas etárias e com fatores de risco em comum o que torna necessário estudos sobre a intersecção dessas duas patologias com a maior acurácia possível.

Objetivo: Elaborar uma revisão sistemática identificando associações relevantes entre sarcopenia e diabetes mellitus tipo 2 importantes para a prática clínica. **Métodos:** Foi realizado um levantamento bibliográfico de artigos sobre sarcopenia e diabetes mellitus tipo 2 nos bancos de dados eletrônicos PUBMED, SCOPUS e Web Of Science, publicados no período de janeiro de 2013 a agosto de 2017, incluindo artigos escritos em inglês, português e espanhol, estudos realizados com seres humanos e com texto completo disponível. Foi realizada também uma sistematização secundária das informações e análise da qualidade dos estudos encontrados. **Resultados:** A prevalência total de sarcopenia nos pacientes diabéticos dos estudos elegíveis foi de 32,11%, usando diversos métodos de diagnóstico de sarcopenia. Foram encontradas alterações de padrões musculares nos pacientes diabéticos diferentes das encontradas em não diabéticos, sendo essas alterações maiores em indivíduos com maiores níveis de HbA1C. Foi vista associação entre síndrome metabólica e sarcopenia, mais proeminente em idosos e mais relacionada à obesidade abdominal. Encontrou-se resposta clínica favorável com o uso de drogas incretinomiméticas e bloqueador de receptor de angiotensina. **Conclusão:** A sarcopenia ainda necessita de uma maior padronização diagnóstica que respeite as diferenças étnicas das populações, sendo ressaltadas alterações musculares qualitativas nos pacientes diabéticos. Parece certo que o controle metabólico e glicêmico é importante para frear o avanço da sarcopenia e, por isso, são necessários mais estudos para elucidar esses aspectos ainda não totalmente compreendidos.

Palavras chave: Diabetes Mellitus tipo 2; Sarcopenia; Envelhecimento; Hemoglobina glicada; Síndrome Metabólica

Abstract

Background: The natural aging process is a complex mechanism and implicates plenty of changes for the individual, which occur in the physical, psychic and social matters. It's known that there is a relation between diseases and the aging effect in the organs, generating many signs, symptoms and alterations in body composition. The sarcopenia is one of the main body alterations that happens in aging and can be defined, according with the European Working Group on Sarcopenia in Older People, as low quantity of muscle mass, that could be accompanied of low muscle strength or loss of muscle function. With diabetes mellitus type 2 and sarcopenia being conditions that influences the whole landscape of health of individuals of the same age range and with mutual risk factors in common the study of the intersection of these two pathologies it's needed with high accuracy. **Goals:** Elaborate a systematic review that could identify relevant associations between sarcopenia and diabetes mellitus type 2 that could improve clinical practice. **Methods:** Was made a bibliographic survey of articles on sarcopenia and diabetes mellitus type 2 in the electronic databases PUBMED, SCOPUS and Web Of Science, published between january of 2013 and august of 2017, including articles published in english, portuguese and spanish, made with human beings and with full text available. It was also made a secondary survey of informations and analyses of the quality of found studies. **Results:** The total prevalence of sarcopenia em diabetic patients of the selected studies was 32,11%, using various methods to diagnose sarcopenia. It was found alterations of muscular padrons in diabetic patients not found in non-diabetic patients, bigger alterations were found in individuals with higher HbA1C. It was seen association between metabolic syndrome and sarcopenia, more prominent em elderly people and more related to abdominal obesity. It was found positive clinical response with the utilization of incretin agonists, DPP-4 inhibitor and angiotensin receptor blocker. **Conclusion:** Sarcopenia still needs a better diagnostic padronization that respects ethnic differences among populations, highlighting muscle quality alterations on diabetic patients, it's certain that the metabolic and glycemc control are important to slow sarcopenia progression and more studies are necessary to propose new treatment to those patients.

Key words: Diabetes Mellitus Type 2; Sarcopenia; Aging; Glycosylated Hemoglobin A; Metabolic Syndrome

Lista de Tabelas e Figuras

Figura 1: fluxograma da seleção dos artigos da revisão sistemática.

Figura 2: frequência dos periódicos de publicação entre os artigos analisados.

Figura 3: Prevalência de sarcopenia em diabéticos nos estudos elegíveis.

Figura 4: Associação entre DM2 e os parâmetros de sarcopenia isolados

Figura 5: Associação entre retinopatia diabética e os componentes isolados da sarcopenia.

Figura 6: associação entre BRA e sarcopenia nos estudos de Fukuda et al, e Bouchi et al.

Tabela 1: Classificação dos artigos selecionados, conforme os critérios estabelecidos por Figueiredo e Neto

Tabela 2: Metodologia de estudo dos artigos incluídos na revisão.

Tabela 3: Local de publicação dos artigos

Tabela 4: Parâmetros utilizados para o diagnóstico de sarcopenia e os valores de corte.

Tabela 5: Análise conclusiva dos estudos que apresentaram diferenças de padrões de alteração muscular

Tabela 6: Estudos que relacionam HbA1C no diabético e sarcopenia.

Tabela 7: análise das terapêuticas propostas nos artigos

Lista de Abreviaturas e Siglas

ALT. - Método Alternativo
AWGS - *Asian Work Group For Sarcopenia*
BIA - Análise de Bioimpedância Elétrica
BRA - Bloqueadores do Receptor de Angiotensina
CI - Intervalo de confiança
CONV. - Método Convencional
CP - Circunferência da Panturrilha
DFM - Diminuição de Força Muscular
DM - Diabetes Mellitus
DM2 - Diabetes Mellitus Tipo 2
DMM - Diminuição de Massa Muscular
DXA - *Dual energy X-ray Absorptionmetry*
ECA - Enzima Conversora de Angiotensina
EUA - Estados Unidos da América
EWGSOP - Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia em Idosos
FPM/FP - Força de prensão muscular
GIP - *Gastric Inhibitory Polipeptide*
GLP-1 - *Glucagon-Like Peptide-1*
GLUT-4 - *Glucose Transporter - 4*
H - Homens
H2 - Altura ao quadrado, em metros
HbA1C - Hemoglobina Glicada
HOMA-IR - *Homeostatic Model Assessment - Insulin Resistance*
I-DPP4 - Inibidor de DPP4
IMC - Índice de Massa Corpórea
IME - Índice de Massa Esquelética
LADA - Diabetes Latente Autoimune de Adultos
M - Mulheres
MMA - Massa Muscular Apendicular ou Massa Esquelética Apendicular
OMS - Organização Mundial de Saúde
OR - Odds Ratio
PERF. FIS.: Performance Física
RNM - Ressonância Nuclear Magnética
SM - Síndrome Metabólica
RDP- Retinopatia diabética proliferativa
VM - Velocidade de Marcha

Sumário	
1	Introdução 12
2	Objetivos 14
3	Referencial Teórico 15
4	Metodologia 18
4.1	Desenho do estudo 18
4.2	Objeto do estudo 18
4.3	Critérios de inclusão 18
4.4	Critérios de exclusão 18
4.5	Critérios de sistematização secundária 18
4.6	Estratégia para pesquisa nos bancos de dados 18
4.6.1	Etapas da seleção dos artigos 19
4.6.2	Estratégia para síntese das informações 19
4.7	Estratégia para elaboração descritiva das informações 19
4.8	Qualidade dos estudos 20
4.9	Variáveis Pesquisadas 20
4.10	Planejamento estatístico 20
4.11	Conflitos de interesse 20
5	Resultados 21
5.1	A inclusão de estudos 21
5.2	A qualidade dos estudos 23
5.3	Tipos de Estudo 24
5.4	Origem dos artigos 25
5.5	Base eletrônica 26
5.6	Análise demográfica dos estudos 26
5.7	Presença de Dual Energy X-Ray Absorptiometry ou Análise de Bioimpedância Elétrica para diagnóstico de sarcopenia 27
5.8	Diferenças em padrões musculares qualitativos ou quantitativos entre pacientes diabéticos sarcopênicos e sarcopênicos não diabéticos. 28
5.9	Mensuração da hemoglobina glicada para avaliação do controle glicêmico e sua influência nas patologias estudadas 29
5.10	Influência da Síndrome Metabólica nas patologias estudadas 30
5.11	Proposta terapêutica para a população abordada nos estudos 31
6	Discussão 33
7	Conclusão 46
8	Referências Bibliográficas 47
APÊNDICE I 51	

1 Introdução

O envelhecimento é um processo contínuo que envolve alterações fisiológicas múltiplas nos sistemas do corpo humano, resultando em redução da capacidade funcional. O sistema músculo esquelético, que envolve funções de mobilidade como movimento e locomoção, é afetado pela redução da massa magra, em especial da massa muscular (Silva et al., 2012).

A transição demográfica, processo de envelhecimento mundial que vem ocorrendo principalmente nos países em desenvolvimento como o Brasil, levará o país a ter uma das dez maiores populações idosas do planeta até o ano de 2025 (OMS, 1998). Esse crescimento da população idosa traz consigo, em termos de saúde, o aparecimento de agravos à saúde, que consistem, entre outros, em doenças crônicas não transmissíveis como doenças cardiovasculares, câncer e doenças respiratórias crônicas (Achutti e Azambuja, 2004). E, mais recentemente, a sarcopenia também vindo sendo considerada uma síndrome geriátrica (Cruz-Jentoft et al., 2010).

Em 1988, Irwin Rosenber definiu a sarcopenia como sendo o decréscimo de massa muscular esquelética e função motora decorrente da idade e agravada pela inatividade física. O termo sarcopenia é ainda amplamente desconhecido por grande parte da comunidade científica e profissionais de saúde. Essa condição é geralmente acompanhada de diminuição de mobilidade, lentidão da marcha e diminuição da resistência motora, que levam ao aumento de quedas, alterações também comuns da síndrome de fragilidade (Kim et al., 2013).

A perda muscular progressiva tem início por volta dos 40 anos de idade e é estimado que decaia 8% a cada década subsequente. Após os 70 anos, essa queda é ainda maior e chega a 15% por década. Embora essa perda tenha sido encontrada tanto em homens como em mulheres, a taxa de decaimento de massa muscular não ocorre na mesma proporção e idade em ambos os gêneros (Moreira et al, 2016).

Uma revisão sistemática recente mostrou que a prevalência média de sarcopenia na população geral brasileira é de 12.0% em homens e 20.0% em mulheres com idade de 60 anos ou mais no (Diz, Juliano, et al., 2017). Porém, devido a não padronização de método diagnóstico, resultados de prevalência no mundo para essa mesma faixa etária variam de 8% a 40% (Abellan, van Kan G, 2009).

Múltiplos métodos avaliativos da massa e força muscular, das mais variadas complexidades, podem ser utilizados para dar o diagnóstico de sarcopenia. O Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia em Idosos (EWGSOP) recomenda o diagnóstico da sarcopenia baseado na confirmação da baixa quantidade de massa muscular (critério 1), somado a um dos seguintes critérios: baixa força muscular (critério 2) ou baixo desempenho funcional (critério 3), porém a existência do critério 1 já faz o diagnóstico de sarcopenia, enquanto que a presença dos três critérios caracteriza sarcopenia grave (Cruz-Jentoft et al., 2010).

Alguns estudos como o de Ferrucci et al, 2014 tratam a sarcopenia juntamente com a osteoporose devido à grande interação entre fatores de risco, epidemiologia e consequências, comuns às duas condições. Fazendo ambas parte da síndrome da imobilidade.

Diversos relatos mostram que o DM2 é associado à maior prevalência de sarcopenia e fragilidade. Um estudo realizado na Coreia, mostrou que pacientes com diabetes tinham 3 vezes mais risco de sarcopenia (OR 3.06, CI 95% 1.42-6.62) do que indivíduos sem diabetes após ajustes estatísticos para diversos fatores (Kim, Tae Nyun, et al., 2010).

A patogênese da sarcopenia no diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é um conceito desafiador e muitos mecanismos têm sido propostos como agravantes da sarcopenia em pacientes diabéticos e também o papel dessa condição no desenvolvimento de DM2. Dentre esses mecanismos, pode-se citar o estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, estado pró-inflamatório, resistência à insulina e etc. (KHAMSEH, Mohammad E. et al., 2011).

Sendo o DM2 e a sarcopenia condições que influenciam a saúde dos indivíduos, incidentes nas mesmas faixas etárias, com fatores de risco em comum e que, principalmente na população idosa, contribuem para a fragilidade, faz-se necessário um estudo da intersecção entre essas duas patologias.

2 Objetivos

2.1 Objetivo principal

Identificar na literatura recente aspectos comuns à sarcopenia e ao DM2.

2.2 Objetivos secundários

- a. Descrever os métodos diagnósticos mais utilizados para o diagnóstico de sarcopenia.
- b. Investigar possível correlação entre a prevalência de sarcopenia e os níveis de HbA1C no DM2.
- c. Definir as intersecções de sarcopenia e síndrome metabólica encontradas na literatura.
- d. Encontrar propostas terapêuticas possivelmente eficazes para o diabético sarcopênico.

3 Referencial Teórico

O processo natural de envelhecimento é complexo e acarreta diversas mudanças para o indivíduo, as quais ocorrem tanto no âmbito físico, quanto no psíquico e social. Sabe-se que existe relação entre doenças e o impacto do envelhecer nos diversos órgãos, gerando os mais variados sinais e sintomas e alterações na composição corporal, como a redução no teor de água, aumento da gordura e diminuição da massa muscular esquelética. Nessa perspectiva, é importante observar que, a partir dos 40 anos, a massa muscular e a força começam a declinar progressivamente, em uma taxa estimada de 5% a cada década e essa perda se acelera a partir dos 65 anos de idade, particularmente nos membros inferiores (De Araújo Silva, Tatiana Alves et al., 2006).

Grande parte dos fatores interligados ao envelhecimento, tais como dieta inadequada, doenças crônicas, alterações endócrinas, utilização de certas drogas, sedentarismo e restrição ao leito, estão relacionados à perda muscular e juntos levam à uma condição chamada de sarcopenia. Esta pode ser entendida como uma generalizada e progressiva perda da massa e da função (força e performance) dos músculos esqueléticos e, por isso, aumento do risco para eventos adversos como a fragilidade, perda de independência, incapacidade motora, a baixa qualidade de vida e até aumento da mortalidade em idosos (Jang, Hak Chul, 2016).

O estudo do New Mexico Elmer Health mostra uma prevalência de sarcopenia de 14% em indivíduos de 65-69 anos e mais de 50% em indivíduos maiores de 80 anos (Harris, Tamara, 1997). Mais recentemente, o *European Working Group on Sarcopenia in Older People* dividiu a sarcopenia em 3 estágios, quais sejam: 1) Pré-sarcopenia, onde há a diminuição da massa muscular; 2) Sarcopenia, onde há a baixa da massa muscular associada à diminuição da força ou da performance; 3) Sarcopenia grave, onde há a diminuição da massa muscular, da força e da performance (Cruz-Jentoft, 2010).

Os métodos para avaliação da massa muscular incluem testes de análise de imagens, como o *dual energy x-ray absorptionmetry* (DXA), ressonância nuclear magnética (RNM) e pelo método de análise de bioimpedância elétrica (BIA) além da circunferência da panturrilha (CP) menor que 34 centímetros para os homens e menor que 33 centímetros para as mulheres (Barbosa-Silva, Thiago G. et al., 2015), sendo o DXA considerado o exame padrão ouro (Cruz-Jentoft et al., 2010).

Uma meta-análise publicada no Journal of Diabetes Metabolic Disorders por Shafiee et al, 2017 avaliou a prevalência da sarcopenia em diversos estudos de populações idosas, comparando sobretudo a BIA e o DXA, e concluiu que embora a sarcopenia tenha sua prevalência aumentada com a idade ao avaliar ambos os métodos, existe uma tendência ao maior número de diagnósticos com o uso da BIA de forma que a padronização diagnóstica da sarcopenia ainda precisa ser definida.

Outra condição de grande repercussão no *status* de saúde do indivíduo e na saúde pública, que aumenta sua prevalência com o processo de envelhecimento, é o diabetes mellitus (DM). A Pesquisa Nacional de Saúde de 2013 estimou que 19,9% dos brasileiros com idades entre 65 e 74 anos eram diabéticos (IBGE. PNS, 2013). Pode-se definir DM como um grupo heterogêneo de distúrbios que têm como fator comum a hiperglicemia, que pode ser resultante de defeitos secretivos e/ou na ação da insulina (Diretrizes SBD, 2016). Intrinsecamente relacionados ao DM tipo 2, o estado hiperglicêmico, a obesidade, a resistência à insulina, o aumento das citocinas inflamatórias e as mudanças endocrinológicas, são fatores que estão diretamente relacionados com uma aceleração da redução da massa e da força muscular (Jang, Hak Chul, 2016).

Síndrome Metabólica (SM) é definida como um conjunto de fatores de risco que incluem resistência à insulina, dislipidemia, obesidade abdominal e pressão arterial alta, levando ao aumento do risco de doenças cardiovasculares e diabetes, tendo uma grande associação com a última (Patel JL, Suthar AM et. al., 2013). A prevalência da SM varia de 80% a 96,1%, em diferentes regiões do mundo (Patel JL, Suthar AM et. al., 2013) (Tan MC, Ng OC et. al., 2013). No Brasil, uma pesquisa realizada no Rio Grande do Sul também encontrou uma alta prevalência (78,6%) de SM em pessoas com DM2 (Moehlecke M, et al., 2010).

Dentre os métodos usados para avaliação do controle glicêmico no paciente diabético, a hemoglobina glicada (HbA1C) tem grande relevância já que corresponde a valores de glicemia dos últimos 120 dias, ainda que os dias mais recentes à coleta tenham maior influência no valor que os mais longínquos. Avaliar o controle glicêmico e ajustar a terapêutica é essencial para prevenir complicações crônicas e agudas do DM2, causadas pelos altos níveis glicêmicos e suas implicações (Diretrizes SBD, 2016).

Nesse contexto, pode-se inferir que a obesidade é um fator agravante da sarcopenia, já que obesos normalmente são pouco ativos e o sedentarismo tende a contribuir para o

decaimento da força muscular, que conduz à diminuição da taxa metabólica e, conseqüentemente, predispõe ao aumento de peso. Além disso, o tecido adiposo quando abundante, produz citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas 1 e 6, fator de necrose tumoral e aumento da resistência à insulina, através da resposta cruzada entre os receptores de citocinas e os de insulina nas suas vias de sinalização, levando, assim, ambos os fatores, ao catabolismo muscular. Em adição, nos obesos os níveis de testosterona são baixos e o tecido adiposo libera ácidos graxos livres, que inibe os níveis plasmáticos do hormônio de crescimento e do fator de crescimento 1. A depleção desses hormônios anabólicos se associa também à perda de força muscular (Stenholm, Sari et al, 2008).

É importante ressaltar que, além das alterações musculares, o DM2 também altera o metabolismo ósseo e aumenta o risco de fraturas. Existem evidências de que o risco de fratura aumenta proporcionalmente ao tempo de diabetes, fazendo com que idosos diabéticos tenham um risco de fratura significativamente aumentado em comparação a não-diabéticos (Schwartz, Ann V. et al., 2011). Na população idosa, as fraturas patológicas cursam com baixa recuperação funcional, piora da qualidade de vida, alteração da autonomia e aumento da mortalidade (Ferrucci, Luigi et al., 2014). Apesar da densidade mineral óssea está aumentada em diabéticos em comparação a não-diabéticos, o diabetes está relacionado à diminuição da taxa de remodelamento ósseo, havendo uma desproporção entre a baixa formação óssea e a taxa de absorção, majoritariamente em região cortical, aumentando a sua porosidade.

No mais, o aumento dos produtos finais da glicação avançada, que são produtos da glicoxidação de proteínas, lipídios e ácidos nucleicos, interferem na função normal do osteoblasto, na conexão com a matriz de colágeno e no processo de diferenciação dos osteoclastos. Dessa forma, há alteração da integridade da estrutura das proteínas da matriz óssea. Portanto, as alterações ósseas que elevam o risco de fraturas são, predominantemente qualitativas (Rubin, Mishaela R.; Patsch, Janina M., 2016).

Portanto, na medida em que a população envelhece, faz-se necessário aproximar o conhecimento e as pesquisas científicas do processo de envelhecimento. Assim a compreensão e conexão dos processos fisiopatológicos de sarcopenia e diabetes, juntamente com seus fatores de riscos, podem contribuir para que essa população viva cada vez mais com qualidade e com independência.

4 Metodologia

4.1 Desenho do estudo

Revisão Sistemática da Literatura sobre estudos originais acerca do tema sarcopenia e diabetes mellitus tipo 2, após resgate e seleção de artigos que cumprissem os critérios de inclusão e exclusão.

4.2 Objeto do estudo

Levantamento bibliográfico de artigos sobre sarcopenia e sua associação com DM2.

4.3 Critérios de inclusão

- a. Estudos publicados nos bancos de dados eletrônicos SCOPUS, PUBMED e Web Of Science no período de janeiro de 2013 a agosto de 2017.
- b. Publicações nos idiomas Inglês, Português e Espanhol;
- c. Estudos com objetivo principal ou secundário de analisar o efeito da diabetes na fisiopatologia da sarcopenia;

4.4 Critérios de exclusão

- a. Publicações na forma de Relatos de Caso, Revisões de Literatura, Anais de Congresso e Abstracts, Respostas ou Comentários de Artigos originais;
- b. Artigos com texto completo indisponíveis;
- c. Estudos envolvendo animais.

4.5 Critérios de sistematização secundária

A estruturação do banco de dados com os elementos de sistematização para a análise secundária de dados seguiu o modelo preconizado por Figueiredo & Tavares-Neto (APÊNDICE I) (Figueiredo, G.C.; Neto, J.T, 2001).

4.6 Estratégia para pesquisa nos bancos de dados

Nesta revisão sistemática da literatura, a busca nas bases de dados eletrônicas foi por meio dos descritores relacionados ao objetivo principal: “Sarcopenia” e “Diabetes”. Os artigos deveriam possuir o descritor “sarcopenia” em seu título e o descritor “diabetes” em sua abordagem temática. Adicionalmente, foi realizado uma busca ativa no mecanismo de

busca da google® para assegurar que artigos pertinentes provenientes da literatura cinza, como apresentações em conferência, não tenham deixado de ser analisados.

4.6.1 Etapas da seleção dos artigos

a. A primeira etapa consistiu na avaliação conjunta dos pesquisadores do grau de relevância do artigo, baseado na leitura do título, segundo os critérios de inclusão, exclusão e duplicidade.

b. A segunda etapa deu-se pela leitura dos resumos (Abstracts) e subsequente avaliação dos mesmos em separado, segundo os critérios de inclusão e exclusão. As discordâncias foram submetidas à avaliação dos pesquisadores para decisão sobre inclusão ou exclusão.

c. Por fim, foi realizada a terceira etapa de seleção, após leitura do artigo completo pelos pesquisadores, para inclusão ou exclusão do artigo. As discordâncias foram colocadas sob discussão para inclusão ou exclusão.

4.6.2 Estratégia para síntese das informações

Após a seleção final dos artigos, todos os trabalhos que satisfizeram os critérios de seleção foram lidos na íntegra pelos autores. Foram indexados ao banco de dados as principais informações caracterizadoras de cada trabalho incluído, além de outros dados de relevância para a revisão.

O banco de dados, que sistematiza tais informações que foram coletadas dos trabalhos, encontra-se no APÊNDICE I.

4.7 Estratégia para elaboração descritiva das informações

As informações sintetizadas e sistematizadas no banco de dados foram confrontadas, sendo criado um corpo de texto.

4.8 Qualidade dos estudos

Os artigos foram classificados utilizando uma adaptação do modelo idealizado por Figueiredo e Neto (Figueiredo, G.C.; Neto, J.T., 2001). A partir da quantidade de variáveis presentes, utilizando a Ficha de Sistematização de Dados (APÊNDICE I), os artigos foram classificados em:

- Classe A (excelente): 100 % das variáveis;
- Classe B (ótima ou boa): 80% das variáveis;
- Classe C (regular): 60% das variáveis;
- Classe D (ruim): 40% ou menos das variáveis pesquisadas.

4.9 Variáveis Pesquisadas

- a. Presença de Dual Energy X-Ray Absorptiometry ou Análise de Bioimpedância Elétrica para diagnóstico de sarcopenia.
- b. Diferenças em padrões musculares qualitativos ou quantitativos entre pacientes diabéticos sarcopenicos e sarcopenicos não diabéticos.
- c. Mensuração da hemoglobina glicada para avaliação do controle glicêmico e sua influência nas patologias estudadas.
- d. Influência da síndrome metabólica nas patologias estudadas.
- e. Proposta terapêutica para a população abordada nos estudos.

4.10 Planejamento estatístico

Após a coleta e seleção qualitativa dos dados dos artigos, os mesmos foram implantados em uma planilha e então foi realizada a análise descritiva.

4.11 Conflitos de interesse

Não houve qualquer conflito de interesses entre os envolvidos no estudo.

5 Resultados

5.1 A inclusão de estudos

A busca dos artigos teve, como ponto de partida, a utilização do descritor “sarcopenia” para a busca de títulos e o descritor “diabetes” como campo temático nas plataformas eletrônicas SCOPUS, PUBMED e Web Of Science. A busca resultou em 316 itens.

Filtrou-se a pesquisa pela data de publicação, limitando-se aos últimos 5 anos, e pelos idiomas inglês, português e espanhol, tendo como resultado 221 artigos. Após a seleção de estudos que se tratassem apenas de humanos, com texto completo disponível e retirados os artigos repetidos, 22 trabalhos foram selecionados para terem seus textos completos estudados.

Dos 22 artigos estudados em sua completude, 12 estudos foram selecionados como adequados aos critérios de inclusão desta revisão (Figura 1), aos quais foi aplicado a Ficha de Sistematização dos Dados (APÊNDICE I).

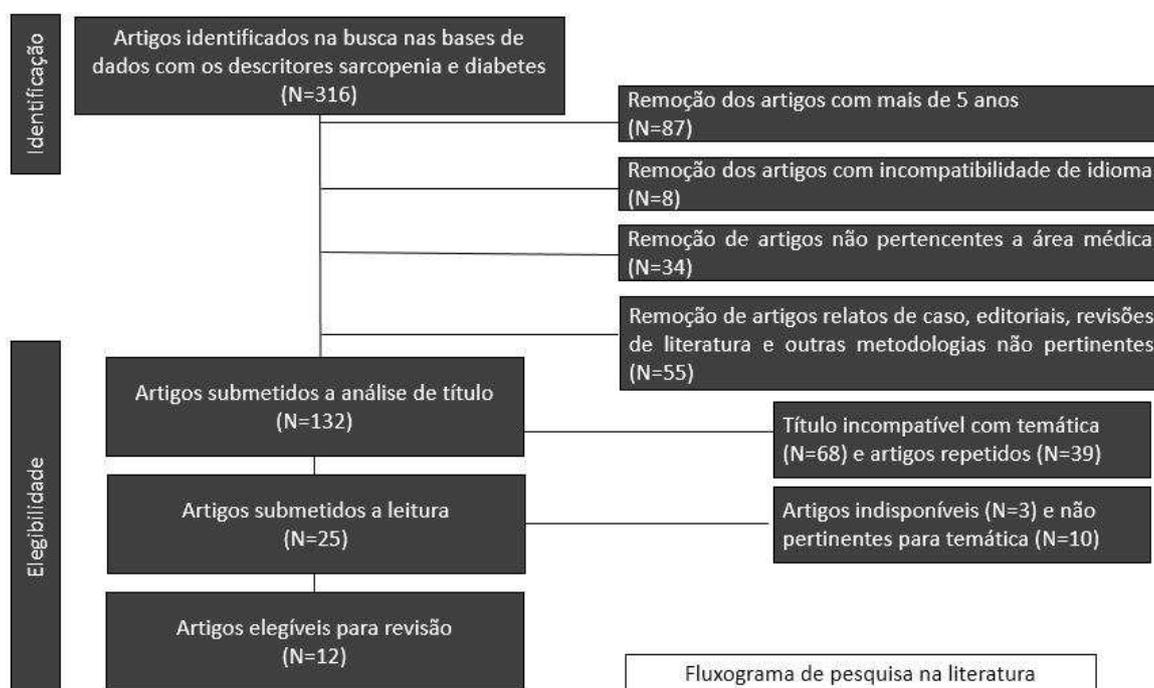


Figura 1: fluxograma da seleção dos artigos da revisão sistemática.

Os artigos selecionados como relevantes para este estudo foram:

BOUCHI, Ryotaro et al. Association of sarcopenia with both latent autoimmune diabetes in adults and type 2 diabetes: a cross-sectional study. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 31, n. 6, p. 992-996, 2017.

BUCHMANN, Nikolaus et al. Identifying sarcopenia in metabolic syndrome: data from the Berlin Aging Study II. **Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences**, v. 71, n. 2, p. 265-272, 2015.

FUKUDA, Tatsuya et al. Association of diabetic retinopathy with both sarcopenia and muscle quality in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. **BMJ Open Diabetes Research and Care**, v. 5, n. 1, p. e000404, 2017.

HAN, Eugene et al. Sarcopenia is associated with albuminuria independently of hypertension and diabetes: KNHANES 2008–2011. **Metabolism**, v. 65, n. 10, p. 1531-1540, 2016.

ISHII, Shinya et al. Metabolic syndrome, sarcopenia and role of sex and age: cross-sectional analysis of Kashiwa cohort study. **PLoS one**, v. 9, n. 11, p. e112718, 2014.

KOO, Bo Kyung et al. Difference between old and young adults in contribution of β -cell function and sarcopenia in developing diabetes mellitus. **Journal of diabetes investigation**, v. 7, n. 2, p. 233-240, 2016.

LICCINI, Anthony P.; MALMSTROM, Theodore K. Frailty and sarcopenia as predictors of adverse health outcomes in persons with diabetes mellitus. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 17, n. 9, p. 846-851, 2016.

PERNA, Simone et al. Liraglutide and obesity in elderly: efficacy in fat loss and safety in order to prevent sarcopenia. A perspective case series study. **Aging clinical and experimental research**, v. 28, n. 6, p. 1251-1257, 2016.

RIZZO, Maria Rosaria et al. Sarcopenia in elderly diabetic patients: Role of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 17, n. 10, p. 896-901, 2016.

TANAKA, Ken-ichiro; KANAZAWA, Ippei; SUGIMOTO, Toshitsugu. Reduction in endogenous insulin secretion is a risk factor of sarcopenia in men with type 2 diabetes mellitus. **Calcified tissue international**, v. 97, n. 4, p. 385-390, 2015.

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.

YANG, Rongrong et al. Sarcopenia associated with renal function in the patients with type 2 diabetes. **Diabetes research and clinical practice**, v. 118, p. 121-129, 2016.

5.2 A qualidade dos estudos

A tabela 1 mostra a classificação dos artigos selecionados, baseada nas variáveis sistematizadas, conforme os critérios estabelecidos por Figueiredo e Neto (Figueiredo, G.C.; Neto, J.T., 2001). É prudente analisar que, devido à diversidade temática que aborda os descritores Diabetes e Sarcopenia, os artigos foram incluídos na classificação de qualidade por deter-se a apenas variáveis específicas, porém com grande aprofundamento no conteúdo.

Qualidade da Descrição	N	%
Classe A (Excelente)	0	0
Classe B (Ótima ou Boa)	3	25%
Classe C (Regular)	5	41,66%
Classe D (Ruim)	4	33,33%
Total	12	100%

Tabela 1: Classificação dos artigos selecionados, conforme os critérios estabelecidos por Figueiredo e Neto

5.3 Tipos de Estudo

Dentre os estudos elegíveis para a revisão sistemática, se encontram 9 estudos transversais (prevalência) e 3 estudos de observacionais de coorte, conforme mostrado na tabela 2.

Estudo	Tipo de estudo
(Bouchi, Ryotaro et al., 2017)	Transversal
(Buchmann, Nikolaus et al., 2015)	Transversal
(Fukuda, Tatsuya et al., 2017)	Transversal
(Han, Eugene et al., 2016)	Transversal
(Ishii, Shinya et al., 2014)	Transversal
(Koo, Bo Kyung et al., 2016)	Transversal
(Liccini, Anthony P.; Malmstrom, Theodore K., 2016)	Coorte
(Perna, Simone et al., 2016)	Coorte
(Rizzo, Maria Rosaria et al., 2016)	Transversal
(Tanaka, Ken-ichiro; Kanazawa, Ippei; Sugimoto, Toshitsugu, 2015)	Coorte
(Wang, Taotao et al., 2016)	Transversal
(Yang, Rongrong et al., 2016)	Transversal

Tabela 2: Metodologia de estudo dos artigos incluídos na revisão.

5.4 Origem dos artigos

Os artigos estudados são na maioria asiáticos (8), 1 estudos dos EUA e 3 estudos europeus, conforme mostrado na Tabela 3.

Estudo	Local do estudo
(Bouchi, Ryotaro et al., 2017)	Japão
(Buchmann, Nikolaus et al., 2015)	Alemanha
(Fukuda, Tatsuya et al., 2017)	Japão
(Han, Eugene et al., 2016)	Korea
(Ishii, Shinya et al., 2014)	Japão
(Koo, Bo Kyung et al., 2016)	Korea
(Liccini, Anthony P.; Malmstrom, Theodore K., 2016)	EUA
(Perna, Simone et al., 2016)	Suíça
(Rizzo, Maria Rosaria et al., 2016)	Italia
(Tanaka, Ken-ichiro; Kanazawa, Ippei; Sugimoto, Toshitsugu, 2015)	Japão
(Wang, Taotao et al., 2016)	China
(Yang, Rongrong et al., 2016)	China

Tabel

a 3: Local de publicação dos artigos

5.5 Base eletrônica

Os periódicos de publicação utilizados constam na figura 2, a seguir:



Figura 2: frequência dos periódicos de publicação entre os artigos analisados.

5.6 Análise demográfica dos estudos

A presente revisão sistemática consta de um total de 12 estudos, onde, entre si também são utilizados diferentes métodos para diagnóstico de sarcopenia e também com diferentes pontos de corte. Sendo 9 os estudos que quantificam os diabéticos e os diabéticos sarcopênicos, montamos a figura 3 com os 3136 diabéticos abordados. Destes 1007 eram sarcopênicos, determinando, assim, uma prevalência de 32,11%.

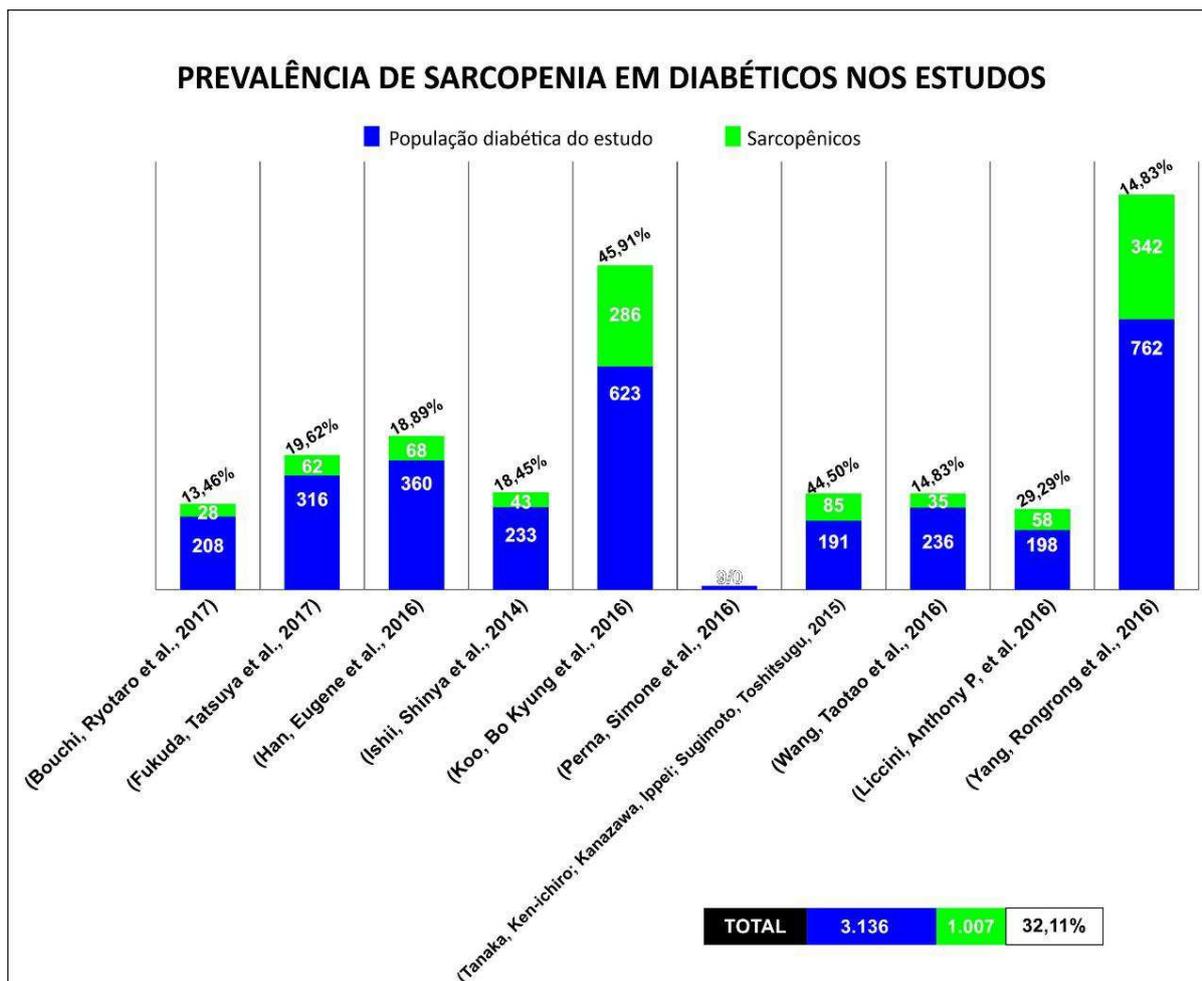


Figura 3: Prevalência de sarcopenia em diabéticos nos estudos elegíveis.

5.7 Presença de Dual Energy X-Ray Absorptiometry ou Análise de Bioimpedância Elétrica para diagnóstico de sarcopenia

Dos 12 artigos abordados, 11 lançam mão de métodos de imagem como ferramenta para o diagnóstico de sarcopenia. Entretanto, os critérios de sarcopenia e os valores limítrofes da normalidade diferem entre si na quase totalidade dos artigos. Apenas os critérios e valores de referência constatados por Perna, Simone et al. foram corroborados por Koo, Bo Kyung et al. e os de Bouchi, Ryotaro et al. foram reiterados por Fukuda, Tatsuya et al.

Os parâmetros utilizados para o diagnóstico de sarcopenia e os valores de corte encontram-se na tabela 4.

Tabela 4: Parâmetros utilizados para o diagnóstico de sarcopenia e os valores de corte.

Estudo	Método	Parâmetros
(Bouchi, Ryotaro et al., 2017)	DXA	MMA/H2 H \leq 7.0 Kg/m ² M \leq 5,4 kg/m ² + FP H \leq 26kg M \leq 18kg
(Buchmann, Nikolaus et al., 2015)	DXA	Conv.: MMA/H2 H \leq 7.26 Kg/m ² M \leq 5.5 kg/m ² Alt.: <20º percentil de MMA; Peso e H
(Fukuda, Tatsuya et al., 2017)	DXA	MMA/H2 H \leq 7.0 Kg/m ² M \leq 5,4 kg/m ² + FP H \leq 26kg M \leq 18kg
(Han, Eugene et al., 2016)	DXA	MMA/IMC H \leq 0,789 M \leq 0,512
(Ishii, Shinya et al., 2014)	BIA	MMA/H2 H \leq 7.0 Kg/m ² M \leq 5.8 kg/m ² + FP H \leq 30kg M \leq 20kg e/ou Perf. Fis. (5m) \leq 1,26m/s
(Koo, Bo Kyung et al., 2016)	DXA	MMA/Peso Classe I H \leq 32,2% M \leq 25,6% Classe II H 29,1% M 23 %
(Liccini, Anthony P.; Malmstrom, Theodore K., 2016)	OUTRO	
(Perna, Simone et al., 2016)	DXA	MMA/Peso Classe I H \leq 32,2% M \leq 25,6% Classe II H 29,1% M 23 %
(Rizzo, Maria Rosaria et al., 2016)	BIA	MMA/H2 H \leq 8,87 Kg/m ² M \leq 6,42 kg/m ² + FP H \leq 30kg M \leq 20kg e/ou Perf. Fis. (4m) \leq 1,26m/s
(Tanaka, Ken-ichiro; Kanazawa, Ippei; Sugimoto, Toshitsugu, 2015)	DXA	MMA/H2 H \leq 6,87 Kg/m ²
(Wang, Taotao et al., 2016)	BIA	MMA/H2 H \leq 7.0 Kg/m ² M \leq 5.7 kg/m ² + FP H \leq 26kg M \leq 18kg e/ou Perf. Fis. \leq 0,8m/s
(Yang, Rongrong et al., 2016)	DXA	MMA/H2 H \leq 7.26 Kg/m ² M \leq 5.5 kg/m ²

Legenda: MMA - Massa esquelética apendicular; H2 - Altura ao quadrado, em metros; H - Homens; M- Mulheres; FP- Força de Preensão; Conv. - Método Convencional; Alt. - Método Alternativo; IMC - Índice de Massa Corpórea; Perf. Fis. - Performance Física

5.8 Diferenças em padrões musculares qualitativos ou quantitativos entre pacientes diabéticos sarcopênicos e sarcopencios não diabéticos.

Um terço dos estudos apresentaram desfechos nos quais haviam diferenças nos padrões musculares dos pacientes sarcopênicos diabéticos e não diabéticos, qualitativamente (alterações de força ou contratilidade muscular) ou quantitativamente (alterações de volume ou massa muscular) ou ainda de forma a distinguir desfechos diferentes entre a musculatura localizada acima da cintura pélvica e a musculatura localizada inferiormente.

A tabela 5 mostra o resumo desses quatro estudos:

Estudo	Alterações dos padrões musculares
(Bouchi, Ryotaro et al., 2017)	~
(Buchmann, Nikolaus et al., 2015)	~
(Fukuda, Tatsuya et al., 2017)	RDP associada a DFM - OR 6.25 (95% CI 1.15 to 33.96, p=0.034) RDP sem associação significativa a DMM - OR 0.94 (0.38 to 2.75) 0.915
(Han, Eugene et al., 2016) (Ishii, Shinya et al., 2014) (Koo, Bo Kyung et al., 2016) (Liccini, Anthony P.; Malmstrom, Theodore K., 2016)	~ ~ ~ ~
(Perna, Simone et al., 2016)	Os pacientes em uso de liraglutida tiveram uma média de aumento de 172 g de massa magra em perna após 24 semanas e 13g de massa magra nos braços
(Rizzo, Maria Rosaria et al., 2016)	O grupo com I-DPP4 mostrou melhores parâmetros de força muscular (VM e FPM) e de massa muscular quando comparados com o grupo em uso de sulfoniluréia.
(Tanaka, Ken-ichiro; Kanazawa, Ippei;	~
(Wang, Taotao et al., 2016)	Não houve diferença significativa em MSE, IME, FPM entre os pacientes com DM2 e o grupo controle em homens e mulheres. Entretanto a velocidade de marcha foi significativamente menor no grupo DM2 em Homens (1.08 ± 0.22 vs. 1.23 ± 0.18 , $p < 0.001$) e mulheres (1.07 ± 0.26 vs. 1.26 ± 0.16 , $p < 0.001$).
(Yang, Rongrong et al., 2016)	~

Tabela 5: Análise conclusiva dos estudos que apresentaram diferenças de padrões de alteração muscular

Legenda: RDP- Retinopatia diabética proliferativa; DMM- Diminuição de massa muscular DFM - Diminuição de força muscular; OR - Odds Ratio; CI - Intervalo de confiança; I-DPP4 - Inibidor de DPP4; VM - velocidade de marcha; FPM - Força de prensão muscular; IME - índice de massa esquelética

5.9 Mensuração da hemoglobina glicada para avaliação do controle glicêmico e sua influência nas patologias estudadas

Dentre os 12 estudos incluídos na revisão sistemática, 8 trouxeram informações sobre os valores de HbA1C dos pacientes.

Devido às diferenças de variáveis entre os pacientes dos estudos não foi possível fazer uma análise quantitativa dos dados isolados sem prejudicar a confiança dos resultados.

Dois dos oito estudos fornecem dados da HbA1C apenas como valor médio entre o grupo de diabéticos, sem disponibilizar dados suficientes para análise, de modo que não puderam ser avaliados. Outro estudo oferece dados apenas para avaliar os níveis de HbA1C relacionando com diabetes, mas não com sarcopenia. Os resultados da análise conclusiva estão dispostos na tabela 6.

Estudo	HbA1C
(Bouchi, Ryotaro et al., 2017)	A prevalência de sarcopenia foi maior nos pacientes com LADA em comparação com DM2, mesmo em valores semelhantes de HbA1C
(Buchmann, Nikolaus et al., 2015)	~
(Fukuda, Tatsuya et al., 2017)	~~~
(Han, Eugene et al., 2016)	~
(Ishii, Shinya et al., 2014)	~
(Koo, Bo Kyung et al., 2016)	~
(Liccini, Anthony P.; Malmstrom, Theodore K., 2016)	Os níveis de HbA1C diminuíram nos pacientes com aumento da faixa etária (50-59, 60-69, 70-90 anos de idade)
(Perna, Simone et al., 2016)	O grupo em uso de liraglutida apresentou valores menores de HbA1C e aumento de massa magra em pernas.
(Rizzo, Maria Rosaria et al., 2016)	Os valores de HbA1C não apresentaram significância estatística com o índice de massa esquelético, força de pressão manual ou velocidade de marcha
(Tanaka, Ken-ichiro; Kanazawa, Ippei; Sugimoto, Toshitsugu, 2015)	Não houve correlação de HbA1C com padrões musculares quantitativos, porém houve correlação entre a prevalência de sarcopenia com níveis mais altos de HbA1C
(Wang, Taotao et al., 2016)	~~~
(Yang, Rongrong et al., 2016)	Os valores de HbA1C não tiveram diferenças significativas entre os grupos sarcopênicos e não sarcopênicos

Tabela 6: Estudos que relacionam HbA1C no diabético e sarcopenia.

Legenda: ~~~ Tratavam de HbA1C, mas não forneceram dados suficientes para análise. ~ não trataram sobre HbA1C.

5.10 Influência da Síndrome Metabólica nas patologias estudadas

Quatro foram os estudos que avaliaram a síndrome metabólica e seus componentes;

O artigo de Buchmann, Nikolaus et al., 2015; comparou duas abordagens para a definição de sarcopenia em pacientes com Síndrome Metabólica, encontrando que com a abordagem tradicional (MMA/H2) os pacientes sarcopênicos exibiam um perfil de menor risco metabólico que os participantes não sarcopênicos. Essa abordagem subestima a prevalência da redução da massa muscular em indivíduos com aumento de peso ou obesidade abdominal.

Usando a abordagem alternativa, que a MMA, que é relacionada com a altura e peso, tanto uma maior taxa metabólica como as alterações na performance física foram mais frequentes em sarcopênicos comparados a não sarcopênicos.

Em comparação às duas abordagens para pacientes com síndrome metabólica, a prevalência de sarcopenia diagnosticada pela abordagem alternativa chega a ser 2x maior que a definida pela abordagem tradicional, o que sugere que a abordagem alternativa seja mais adequada para pacientes com resistência à insulina e síndrome metabólica.

No estudo de Han, Eugene et al., 2016, observou-se um significativo aumento do escores de HOMA-IR em pacientes sarcopênicos e que havendo resistência à insulina em pacientes com massa muscular adequada, atenuou-se o risco de albuminúria.

A sarcopenia isolada e a obesidade isolada aumentam, independentemente de outros fatores, a prevalência de albuminúria. A albuminúria em obesos sarcopênicos é significativamente maior em pacientes que têm essas duas condições de forma isolada, sugerindo que a perda da massa muscular e o aumento da massa de gordura têm um efeito sinérgico nas condições metabólicas.

Ishii, Shinya et al., 2014, mostrou que a síndrome metabólica está associada a um aumento de sarcopenia em adultos maiores que 65 anos, particularmente em homens jovens-idosos (65-74 anos) depois de ajustados potenciais confundidores, incluindo as medidas corporais. Sem o ajuste das medidas corporais, síndrome metabólica se associou a um decréscimo da sarcopenia, mostrando que as medidas corporais devem ser levadas em consideração quando se está se referindo ao efeito dos riscos cardiovasculares nos músculos.

Os efeitos da síndrome metabólica nos músculos variam com o sexo e a idade. A síndrome metabólica está associada a menor massa e força musculares em pacientes jovens-idosos do sexo masculino. Entretanto, o sexo feminino está menos susceptível aos efeitos da síndrome metabólica nos músculos. Demonstrou-se, ainda, que o principal componente que conduz a sarcopenia na síndrome metabólica, independentemente da idade ou sexo, é a obesidade abdominal.

E, por fim, o estudo de Koo, Bo Kyung et al., 2016 mostrou que a contribuição do músculo e da sarcopenia na resistência à insulina é mais proeminente em pacientes idosos com diabetes. A associação de sarcopenia e diabetes em um modelo multivariado de estatística, provavelmente devido à acelerada perda de músculo esquelético com a idade, só é significativa no grupo de idosos mais velhos em comparação a não-diabéticos. Há uma associação marcante na prevalência de sarcopenia classe II nos diabéticos mais velhos em comparação a outras idades ou a não-diabéticos da mesma idade.

5.11 Proposta terapêutica para a população abordada nos estudos

Sete artigos dentre os doze revisados discutiram possíveis formas terapêutica nos diabéticos sarcopênicos, dois dos artigos obtiveram resultados nos quais não se pode excluir a causalidade, visto que não obtiveram valor de significância relevante ($p > 0.05$). Outro artigo apenas propôs forma terapêutica já descrita na literatura através de outros artigos e discutiram essas propostas em contraste com seus respectivos estudos. Porém, três artigos propuseram,

baseados em suas pesquisas, formas de tratamento em diabéticos sarcopênicos. A Tabela 7, traz as informações extraídas desses artigos.

Estudo	Tratamento Proposto
(Bouchi, Ryotaro et al., 2017)	BRA proposto como protetor para sarcopenia. OR 0.40 CI(0.17 to 0.97) p 0.042 / DPP4 . Insulina endógena protegendo contra sarcopenia (LADA)
(Buchmann, Nikolaus et al., 2015)	~
(Fukuda, Tatsuya et al., 2017)	BRA proposto como protetor para sarcopenia. OR 0.25 CI(0.09 to 0.69) p 0.007
(Han, Eugene et al., 2016)	Prevalência de sarcopenia menor em pacientes que se exercitavam por mais de 20 minutos, 3 vezes na semana (não obteve significância estatística).
(Ishii, Shinya et al., 2014)	~
(Koo, Bo Kyung et al., 2016)	Prevenção de sarcopenia ou sua evolução através de exercícios. (resistência) (Não apresentou significância)
(Liccini, Anthony P.; Malmstrom, Theodore K., 2016)	Exercícios de resistência e reposição proteica (apenas na discussão)
(Perna, Simone et al., 2016)	Liraglutida promove estabilidade de musculatura e impede quebra proteica
(Rizzo, Maria Rosaria et al., 2016)	Pacientes diabéticos em uso de inibidor de DPPIV, tinham melhores parametros de massa e função muscular
(Tanaka, Ken-ichiro; Kanazawa, Ippei; Sugimoto, Toshitsugu, 2015)	~
(Wang, Taotao et al., 2016)	~
(Yang, Rongrong et al., 2016)	~

Tabela 7: análise conclusiva das terapêuticas propostas nos artigos

Presença de Dual Energy X-Ray Absorptiometry ou Análise de Bioimpedância Elétrica para diagnóstico de sarcopenia

O *Dual Energy X-Ray Absorptiometry* (DXA) ou Raio-x de Dupla Energia é um exame de imagem que pode ser utilizado em adultos e crianças, por sua baixa dose de radiação. Através dele, pode-se avaliar a composição corporal na quantificação da massa muscular, da massa gordurosa, da gordura visceral e da massa óssea.

Os estudos de Buchmann, Nikolaus et al. definem que o Método Convencional de avaliação da presença de sarcopenia é realizado através da correlação da massa magra apendicular, aferida em quilos pelo DXA, dividida pelo quadrado da altura aferida em metros, tendo como unidade “Kg/m²”, sendo que a presença de dois desvios-padrão abaixo de massa muscular comparada com adultos jovens é sugestiva de sarcopenia. Essa relação é chamada de índice de massa muscular e os pontos de corte sugeridos por Baumgartner et al são: ≤ 7.26 Kg/m² para homens e ≤ 5.5 kg/m² para mulheres (Baumgartner, Richard N. et al., 1998).

Nesse artigo, também se utiliza um Método Alternativo para avaliação de sarcopenia, onde a massa magra apendicular é dividida tanto pelo peso como pela altura. Newman e Colaboradores sugerem que a sarcopenia é definida quando se obtém valores abaixo do 20º percentil da normalidade da massa magra apendicular, a partir do uso da seguinte fórmula para mulheres: Massa magra apendicular [kg] = $-10.62 + 0.12 \times \text{peso [kg]} + 11.36 \times \text{altura [m]}$. A fórmula utilizada para homens é: Massa Magra Apendicular [kg] = $-17.71 + 0.12 \times \text{Peso [kg]} + 17.92 \times \text{Altura [m]}$. De acordo com a abordagem tradicional, a prevalência de sarcopenia na população estudada foi de 25,6% e, de acordo com a abordagem alternativa, 20%. Entretanto, apenas 56% dos indivíduos detectados com sarcopenia eram diagnosticados por ambos os métodos (Newman, A.B. et al., 2003).

Nos trabalhos de Yang, Rongrong et al. também são utilizados os pontos de cortes sugeridos por Baumgartner pela abordagem tradicional. Foram avaliados, no total, 1555 pacientes, onde 793 não eram diabéticos e 762 eram diabéticos do tipo 2. A prevalência de sarcopenia nos pacientes não-diabéticos foi de 26,2% e nos pacientes diabéticos de 44,88%. Conforme o estudo, a partir dos valores mensurados pelo DXA, pode-se utilizar pontos de corte do índice de massa esquelética para indicar uma função renal anormal. Valores $\leq 6,32$

Kg/m² para população não-diabética e valores ≤ 6.31 kg/m² para a população diabética se correlacionam com função renal alterada.

No estudo realizado por Tanaka, Ken-ichiro; Kanazawa, Ippei e Sugimoto, Toshitsugu, a referência usada para diagnóstico de sarcopenia é encontrada pela abordagem tradicional, a partir da relação da massa magra apendicular pelo quadrado da altura. Entretanto, utiliza o valor de referência para homens japoneses, conforme sugerido por sanada K, et al., 2010. Sendo o valor obtido abaixo de 2 desvios-padrão da normalidade, com ponto de corte de 6.87 kg/m², é dado o diagnóstico de sarcopenia. Esse estudo abordou 191 homens diabéticos, dos quais 44,5% apresentavam sarcopenia (Sanada K, et al., 2010).

Os estudos de Fukuda, Tatsuya et al. utilizam critérios para sarcopenia de acordo com o *Asian Work Group For Sarcopenia* (AWGS). O AWSG define a baixa de massa muscular quando, ao dividir-se a massa magra apendicular pelo quadrado da altura, obtém-se o índice de massa esquelética com valores $\leq 7,0$ Kg/m² para homens e ≤ 5.4 kg/m² para mulheres. Quando, além da baixa de massa muscular, obtém-se na força de preensão, medida pelo dinamômetro de mão, valores ≤ 26 kg para homens e ≤ 18 kg para mulheres, é dado o diagnóstico de sarcopenia (Chen, L.K., et al. 2014). A prevalência de sarcopenia na população de diabéticos abordada foi de 19,6%. Nesse estudo, também foi medida a qualidade muscular dos pacientes, que é obtida através da divisão dos valores da força de preensão pelo índice de massa esquelética.

Os estudos de Bouchi, Ryotaro et al. também utilizam os critérios asiáticos para o diagnóstico de sarcopenia. Nele, dos 20 pacientes com Diabetes Latente Autoimune de Adultos (LADA), 35% apresentavam sarcopenia e dos 208 pacientes com DM2 13,3% apresentavam sarcopenia. A maior prevalência de sarcopenia em LADA é predominantemente determinada pela menor força muscular nesses pacientes. Sugere-se que, em pacientes com diabetes de início recente (<5 anos), as alterações metabólicas que ocorrem na LADA são mais proeminentes do que as alterações do DM2 devido ao mais rápido esgotamento da função das células beta pancreáticas, gerando, assim, mais sintomas e complicações a curto prazo.

No estudo de Koo, Bo Kyung et al. a massa muscular esquelética apendicular foi calculada a partir da soma da massa magra dos 4 membros aferida pelo DXA e dividida pelo total do peso corporal. Essa porcentagem, como sugerido por Janssen e colaboradores, pode estratificar a sarcopenia a partir de desvios-padrões em relação à média gênero-específicos

para adultos jovens. Entre 1 e 2 desvios-padrão abaixo da média, tem-se a sarcopenia Classe I, com porcentagens equivalentes a 32,2% para homens e 25,6% para mulheres. Acima de 2 desvios-padrão, dá-se a sarcopenia Classe II, representada por porcentagens de 29,1% para homens e 23% para mulheres. Foram estudados 12792 adultos maiores que 25 anos. A prevalência de sarcopenia em pacientes diabéticos foi de 66% em pacientes maiores que 75 anos e 40,8% em pacientes com idade entre 45-69 anos (Janssen, I.; Heymsfield, S.B.; Ross, R., 2002).

Perna, Simone et al. também usam os critérios de sarcopenia modificados por Janssen. Além disso, usam o DXA como ferramenta para avaliar se a taxa da gordura é predominantemente androide ou ginecoide. Durante o período do estudo, nenhum dos pacientes eram ou se tornaram sarcopênicos, entretanto houve uma melhora significativa na composição corporal pelo uso do Liraglutide, um análogo do receptor GLP-1 que parece ter efeito sobre a síntese muscular, avaliada pelo DXA, prevenindo, assim, sarcopenia.

Os trabalhos de Han, Eugene et al. utilizaram para diagnosticar sarcopenia, através da utilização do DXA, massa muscular apendicular dividida pelo índice de massa corpórea, conforme recomendado pelo Consenso Internacional do Encontro Nacional dos Institutos de Saúde (Studenski, Stephanie A. et al., 2014). Nesse consenso, sarcopenia é determinada pelo valor da divisão da massa muscular apendicular pelo IMC, onde o ponto de corte é $\leq 0,789$ para homens e $\leq 0,512$ para mulheres para determinar sarcopenia. Secundariamente, também foram utilizados outros métodos de avaliação para parâmetros comparativos, como a relação entre a massa magra apendicular pela altura e com a relação entre a massa magra apendicular pelo peso. Utilizando dados de 2326 indivíduos avaliados entre 2008-2011, viu-se que a prevalência de sarcopenia variava entre 7.05% to 10.5% a depender do método estudado, mas sem grandes variâncias estatísticas significativas entre eles. Do total de 2326 pacientes, 360 tinham DM, sendo que 18,8% eram sarcopênicos.

Outros estudos utilizam a Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) para avaliação da composição corporal como método alternativo à utilização do DXA. Através do BIA avalia-se a impedância e a condutância dos tecidos corporais. Dessa forma, pode-se obter a quantificação da massa magra, da massa de gordura, a quantidade de água corporal total e a quantidade de água intracelular e extracelular.

Os artigos que utilizam a BIA para mensurar a composição corporal utilizam também as definições de sarcopenia pelo European Work Group on Sarcopenia in Older People

(EWGSOP) ou pelo Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS), nos quais sarcopenia é diagnosticada pela baixa de massa muscular associada à diminuição da força muscular ou associada à diminuição da performance física (Cruz-Jentoft, A. J. et al., 2010).

Os trabalhos de Ishii, Shinya et al, conforme as definições do EWGSOP, estabelece que a massa muscular esquelética apendicular é dada pela soma da massa muscular dos quatro membros e dividida pelo quadrado da altura, dando o índice de massa muscular esquelética. Valores abaixo de dois desvios-padrão dos valores médios para homens e mulheres são classificados como baixa massa muscular, tendo como ponto de corte os valores de $\leq 7,0 \text{ Kg/m}^2$ para homens e $\leq 5,8 \text{ kg/m}^2$ para mulheres. A força muscular é medida através da força de preensão medida pelo dinamômetro de mão, sendo que a força de preensão, no quintil mais baixo (valores $\leq 30\text{kg}$ para homens e $\leq 20\text{kg}$ para mulheres), sugerem baixa força muscular. A performance física é medida através da velocidade de marchas usuais, onde é pedido para o paciente andar 11 metros em velocidade usual. No percurso, é medido o tempo em que o paciente anda os 5 metros medianos para o cálculo da velocidade. A baixa performance física é confirmada para uma velocidade $\leq 1,26\text{m/s}$. A sarcopenia foi identificada em 14,2% dos homens e 22,1% das mulheres maiores de 65 anos abordados nesse estudo. Dos homens diabéticos, 16,62% eram sarcopênicos e das mulheres diabéticas 21,73% eram sarcopênicas.

Rizzo, Maria Rosaria et al. também utilizam os critérios do EWGSOP para o diagnóstico de sarcopenia. Entretanto, utilizam o teste de performance física com caminhada de apenas 4 metros e os cortes da massa muscular esquelética utilizados foram de $8,87 \text{ kg/m}^2$ para os homens e $6,42 \text{ kg/m}^2$ para as mulheres. Esse estudo também divide a sarcopenia em 3 estágios sarcopenia. O primeiro estágio é a pré-sarcopenia, caracterizado pela baixa muscular, mas sem mudança na força muscular ou na performance física; O segundo estágio, que define a sarcopenia pela baixa massa muscular associada à baixa força muscular ou associada à baixa performance física; e o terceiro estágio é a sarcopenia severa, onde há tanto o comprometimento da massa muscular quanto da força e da performance física.

Os estudos de Wang, Taotao et al. utilizam o BIA para avaliação da composição corporal e os critérios de sarcopenia definidos pelo Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS), critérios esses que incluem tanto a massa muscular quanto a função muscular/atividade física. Foram utilizados, nestes estudos, pontos de corte estabelecidos para a população asiática, que não diferem quanto aos valores do baixo índice de massa muscular

esquelética (menores que 7 kg/m² em homens e 5,7 kg/m² em mulheres) dos valores de corte estabelecidos pelo EWGSOP. Entretanto os valores da baixa força muscular (força de preensão <26 kg para homens e < 18 kg para mulheres) e na avaliação da baixa performance física, a baixa velocidade habitual foi dada como uma velocidade menor que 0,8m/s, os valores diferem (Chen, L.K., et al. 2014). O estudo abrangeu 1090 pacientes, dos quais 236 eram diabéticos. 116 eram homens e 17,24% apresentavam sarcopenia. As mulheres eram em número de 120 e 12,5% eram sarcopênicas.

Diferente dos demais artigos, o artigo de Liccini, Anthony P. e Malmstrom, Theodore K. não utiliza métodos de imagem como recurso para se estabelecer o diagnóstico de sarcopenia, ele utiliza o SARC-F. O SARC-F é um questionário auto reportado de rastreio de sarcopenia com 5 itens, são eles: força, assistência ao andar, levantar-se da cadeira, subir escadas e quedas. A escala de pontuação varia entre 0-10, as respostas reportadas pelos pacientes são pontuadas entre 0-2 e a pontuação final de 4 ou mais é indicativo de sarcopenia (Malmstrom, T.K., Morley, J.E., 2013). Nele são avaliadas 198 pessoas com diabetes, dos quais 29,3% apresentavam sarcopenia.

Nesse contexto, é prudente observar que o DXA e a BIA são ferramentas muito utilizadas e de grande importância para o diagnóstico de sarcopenia, porém não se deve relevar que existem outras formas de determinar essa patologia que não utilizam exames de imagem. Contudo, ainda não há consenso ou mesmo predominância significativa entre como deve ser estabelecido o diagnóstico de sarcopenia ou os pontos de cortes que devem ser utilizados. Isso pode ser explicado pelos diversos fatores e mecanismos, alguns ainda não completamente elucidados, que parecem influenciar na fisiopatologia dessa condição, assim como demonstra a necessidade de mais estudos para ajustar o método às peculiaridades de cada grupo de risco.

É mister ressaltar a escassez dos estudos realizados no ocidente, onde apenas 33,3% dos artigos da nossa revisão foram realizados, nenhum deles na América Latina. Deixando, assim, a nossa população sendo avaliada por critérios e pontos de corte que podem não ser adequados para os indivíduos abordados e com diagnósticos possivelmente não fidedignos à realidade.

Diferenças em padrões musculares qualitativos ou quantitativos entre pacientes diabéticos sarcopenicos e sarcopenicos não diabéticos.

Os artigos estudados nesta revisão sistemática relataram apresentações diferentes entre as características musculares dos pacientes diabéticos portadores de sarcopenia quando comparados com pacientes sarcopênicos e não diabéticos.

O artigo de Fukuda, Tatsuya et al., relatam, pela primeira vez, que a presença de diminuição de qualidade muscular em pacientes diabéticos têm maior prevalência em indivíduos que apresentaram retinopatia diabética (figura 4), entretanto seus achados não mostraram alteração significativa entre prevalência de diminuição de massa muscular nos pacientes diabéticos sem retinopatia em contraste com os que apresentavam retinopatia, mostrando que essa complicação associava-se apenas a presença de diminuição de qualidade muscular, medida pelo método de força de prensão manual. De fato, apesar de a DM2 ter se mostrado associado à sarcopenia, não se provou estatisticamente suas relações com os parâmetros isolados desta diminuição de massa muscular (DMM) e diminuição de força muscular (DFM), como mostra a figura 5.

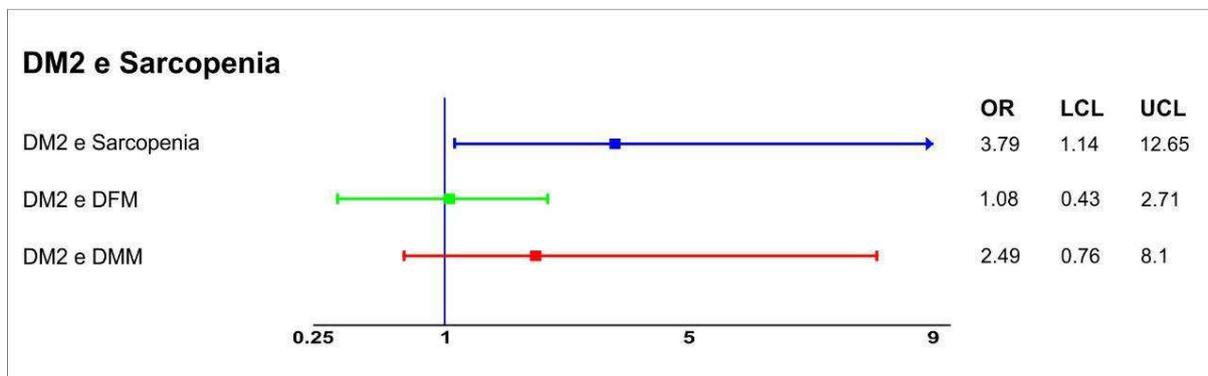


Figura 4: Associação entre DM2 e os parâmetros de sarcopenia isolados.

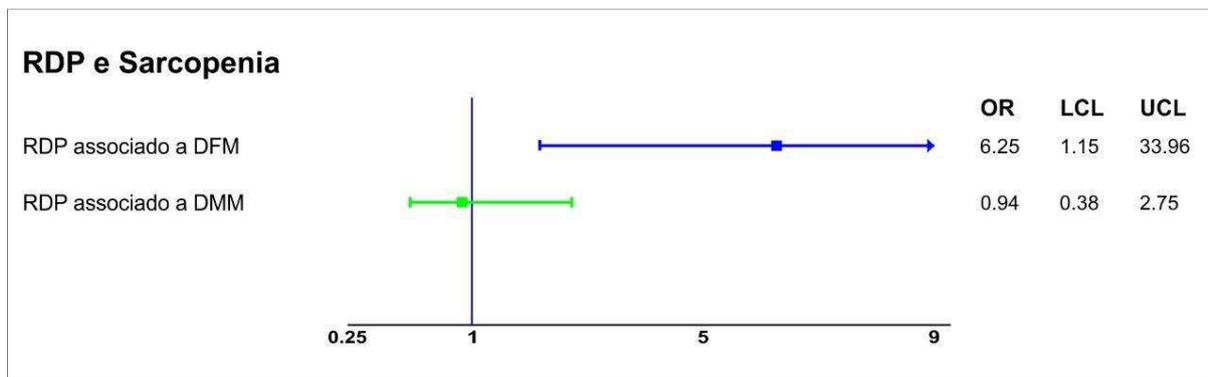


Figura 5: Associação entre retinopatia diabética e os componentes isolados da sarcopenia.

O achado isolado de perda de qualidade muscular não determina o diagnóstico de sarcopenia pela EWGSOP, porém, estudos mostram que a perda de qualidade está mais associada com perda de mobilidade que com a perda de massa. (Rantanen T, et al, 1999.) (Goodpaster BH, et al., 2006). Dessa forma, infere-se que mesmo na ausência de diagnóstico de sarcopenia, pacientes diabéticos com complicações presentes, podem apresentar fraqueza muscular e, portanto, diminuição da mobilidade.

O artigo de Fukuda, Tatuya et al. mostrou também que DM2, mesmo na ausência de retinopatia, se apresenta como fator de risco para sarcopenia, ainda que a análise dos parâmetros de sarcopenia individualmente (perda de massa muscular e diminuição de força muscular), não tenha apresentado significância estatística. ($p > 0,05$).

Os achados do artigo supracitados confluem com o artigo de Wang, Taotao et al, que não encontrou diferenças nos padrões de massa muscular entre o grupo controle (não diabéticos) e o grupo diabético, encontrando apenas diminuição da velocidade de marcha, indicando uma perda de qualidade muscular dos membros inferiores, mas não dos superiores, encontrados por Fukuda et al. Vale salientar que o estudo de Fukuda não avaliou velocidade de marcha e trabalhou com pacientes com retinopatia, portanto, com maior evolução das complicações diabéticas, justificando o acometimento apendicular superior. Essas informações podem ser indicativas que a perda de qualidade muscular se dá primeiramente nos membros inferiores nos pacientes diabéticos antes de atingir os membros superiores.

O artigo de Perna, Simone et al. avaliou os controles glicêmicos e antropométricos de pacientes diabéticos submetidos por 24 semanas à terapia com o análogo de GLP-1, o Liraglutida. Foi visto que os pacientes tiveram queda de glicemia, HbA1C, IMC, circunferência abdominal, peso e massa gorda, além de apresentarem aumento absoluto de massa magra e índice de massa esquelética (IME). Porém, os pacientes apresentaram um

aumento médio de massa magra em perna de 172 gramas, ao passo que nos braços o aumento médio foi de 9 gramas.

Os pacientes do estudo de Perna et al. não eram sarcopênicos de modo que, mesmo que tivessem diminuição de massa muscular no período anterior ao uso da liraglutida, essa perda não os levou à sarcopenia, de modo a não ser uma contradição dos estudos de Fukuda e Wang, já que os pacientes que tinham diminuição apenas de qualidade muscular, poderiam apresentar uma perda de massa muscular insuficiente para ser detectada pelos métodos diagnósticos. Além disso, Perna não levou em conta padrões de avaliação de qualidade muscular em seus estudos.

Estudos anteriores já demonstraram uma diminuição de massa muscular em membros inferiores de pacientes diabéticos não encontradas em pacientes normoglicêmicos (Leenders M, et al. 2013). A medida da circunferência da panturrilha (CP) já foi proposta anteriormente na literatura para definir o componente de perda de massa muscular no rastreio para sarcopenia na população geral (Barbosa-Silva, Thiago G. et al., 2015), mostrando resultados compatíveis de prevalência quando comparados com estudos que avaliaram perda de massa muscular através de DXA ou BIA em pacientes brasileiros idosos acima dos 60 anos (Diz, Juliano, et al., 2017). Porém, a medida da CP ainda necessita de novos estudos e elucidações quando utilizadas para avaliação do componente de perda de massa muscular em diabéticos sarcopênicos já que estudos discordantes na literatura mostram relatos de diminuição de qualidade muscular em membros inferiores com massa muscular preservada (Volpato S, et al 2012).

O artigo de Rizzo, Maria Rosaria et al. comparando dois grupos epidemiologicamente parecidos, um em uso de sulfoniluréia e outro de inibidor de DPP4 (I-DPP4), mostrou concordâncias com os demais artigos, já que houve melhora tanto de massa muscular quanto de qualidade muscular.

É importante que seja levado em conta a diferença metodológica para definição de sarcopenia entre os trabalhos analisados, já que apenas Wang e Fukuda trabalharam com valores similares, mas utilizaram BIA e DXA, respectivamente para avaliação de massa muscular enquanto Rizzo utilizou BIA mas teve uma grande alteração dos valores de referência já que trabalhou com pacientes italianos e Perna correlacionou o peso ao invés da altura ao quadrado em seus cálculos.

Mensuração da Hemoglobina Glicada para avaliação do controle glicêmico e sua influência nas patologias estudadas

Visto que a HbA1C representa uma medida válida de controle glicêmico, alguns estudos já tentaram mostrar associações entre seus níveis e a sarcopenia. A este exemplo, estudos encontrados na literatura como o de Yoon, Ji Won et al. 2016, que relatou que pacientes com HbA1C $\geq 8.5\%$ apresentaram diminuição de qualidade muscular em membros inferiores, porém não de massa muscular.

Os estudos contidos nesta revisão, em sua maioria, não encontraram relações entre os níveis de HbA1C e sarcopenia. Porém, o estudo de Tanaka, Ken-ichiro; Kanazawa, Ippei; Sugimoto, Toshitsugu, 2015, mostrou concordância com a literatura supracitada já que demonstrou que o grupo diabéticos sarcopênicos possui uma média de HbA1C de 8.9%, ao passo que o grupo não sarcopênico tinha essa média em 8.1%, em concordância com o ponto de corte de Yoon, Ji Won et al.

Também em concordância com o proposto, o estudo de Rizzo, Maria Rosaria et al., 2016, avaliou apenas pacientes com HbA1C abaixo de 8% e não encontrou significância estatística entre seus valores e a prevalência de sarcopenia, porém, mostrou que o grupo em uso de I-DPP4 apresentou concomitantemente melhora dos níveis de HbA1c e dos parâmetros musculares, tanto em massa muscular quanto em qualidade. A contradição encontrada pode indicar que o I-DPP4, por aumentar os valores endógenos de GLP-1 e GIP, atua diretamente na musculatura, diminuindo a resistência à insulina ao aumentar a expressão gênica de GLUT-4, como demonstrado em ratos (Giannocco, G., et al., 2013). Dados estes compatíveis com os achados do estudo de Perna, Simone et al., 2016, com o uso do Liraglutida, com resultados similares a Rizzo et al.

O artigo de Bouchi, Ryotaro et al., 2017, comparou os parâmetros da sarcopenia entre pacientes com DM2 e pacientes com LADA, mostrando que os pacientes com LADA apresentavam, em média, piores parâmetros musculares em comparação com os pacientes com DM2, a despeito de valores similares de HbA1C. Infere-se que os pacientes com LADA tinham, possivelmente, maiores atividades de DPP4, cursando com diminuição endógena de incretinas, tendo assim, piora nos padrões musculares.

Em síntese, os valores de HbA1C mostram-se associados aos parâmetros musculares, principalmente quando se encontram acima de 8,5%, indicando que o controle glicêmico faz

parte do tratamento de sarcopenia nos pacientes diabéticos, mas outros mecanismos específicos podem estar envolvidos, como o metabolismo das incretinas, de modo que mais estudos são necessários para avaliar variações menores de HbA1C em pacientes sarcopênicos.

Influência da Síndrome Metabólica nas patologias estudadas

Os estudos de Han, Eugene et al. constatam que a sarcopenia isolada e a obesidade isolada aumentam, independentemente de outros fatores, a prevalência de albuminúria. A albuminúria em obesos sarcopênicos é significativamente maior do que pacientes que têm essas duas condições de forma isolada, sugerindo que a perda da massa muscular e o aumento da massa de gordura têm um efeito sinérgico nas condições metabólicas.

O artigo de Han, Eugene et al. observou um significativo aumento do escore de HOMA-IR em pacientes sarcopênicos e que havendo resistência à insulina em pacientes com massa muscular adequada, atenuou-se o risco de albuminúria. Nesse contexto, é importante ressaltar que, apesar da fisiopatologia da albuminúria no processo de sarcopenia não estar bem estabelecido, sabe-se que estado pró-inflamatório da obesidade e o padrão sedentário desses pacientes favorecem o catabolismo das células musculares e, conseqüentemente, levam à sarcopenia. Nessa perspectiva, observa-se a diminuição da taxa metabólica nesses pacientes e aumento da obesidade pela diminuição do gasto energético, levando a um ciclo vicioso e gerando mais sarcopenia (Schrager, M.A. et al., 2007).

Em concordância a esse processo, o artigo de Ishii, Shinya et al. demonstrou que o principal componente que conduz a sarcopenia na síndrome metabólica, independentemente da idade ou sexo, é a obesidade abdominal. Dos 5 componentes da síndrome metabólica, a obesidade abdominal foi o que mais se associou a baixa performance física. Sendo, possivelmente, um marcador clínico comum que está interligado tanto com o aparecimento como com o aumento da síndrome metabólica e da sarcopenia.

Koo, Bo Kyung et al. constata que nos pacientes idosos, a resistência à insulina desenvolve um papel mais importante no desenvolvimento de diabetes do que a disfunção das células beta pancreáticas. Apesar da disfunção dessas células ser importante para a fisiopatologia da diabetes em qualquer idade, nos pacientes idosos com diabetes de início recente a função das células beta-pancreáticas é significativamente maior que os pacientes de meia idade com diabetes de início recente, reforçando que a contribuição do papel do

músculo e da sarcopenia na resistência à insulina é mais proeminente em pacientes idosos com diabetes.

É interessante analisar também, conforme demonstrado por Koo, Bo Kyung et al., que há uma associação marcante na prevalência de sarcopenia classe II nos diabéticos mais velhos em comparação a outras idades ou não-diabéticos da mesma idade. Demonstrando, assim, que a sarcopenia ocorre com maior gravidade nesses pacientes, provavelmente pela maior incapacidade física, comorbidades e limitações próprias do processo de envelhecimento. Ishii, Shinya et al. completa esse raciocínio postulando que os efeitos da síndrome metabólica nos músculos variam com o sexo e a idade, demonstrando que a síndrome metabólica está associada à menor massa e força musculares em pacientes jovens-idosos do sexo masculino. Entretanto, o sexo feminino está menos susceptível aos efeitos da síndrome metabólica nos músculos. Uma provável explicação para esse processo é que a síndrome metabólica gera uma diminuição nos níveis de testosterona, deixando os homens mais vulneráveis e as mulheres mais imunes à essa alteração hormonal (Kupelian, V. et al., 2008).

Ratificando essas informações das diferenças entre os sexos, o artigo de Ishii, Shinya et al. ressalta que a disposição da gordura corporal em ginóide e androide aparecem influenciando na síndrome metabólica e, conseqüentemente, na sarcopenia. Demonstra-se, nesse artigo, que a síndrome metabólica está associada a um aumento de sarcopenia em adultos maiores que 65 anos, particularmente em homens jovens-idosos (65-74 anos) depois de ajustados potenciais confundidores, incluindo as medidas corporais. Sem o ajuste das medidas corporais, a síndrome metabólica se associou a um decréscimo da sarcopenia, mostrando que as medidas corporais devem ser levadas em consideração quando se está se referindo ao efeito dos riscos cardiovasculares nos músculos. Os estudos de Koo, Bo Kyung et al. também afirmam que associação de sarcopenia e diabetes em um modelo multivariado de estatística, provavelmente devido à acelerada perda de músculo esquelético com a idade, só é significativa no grupo de idosos mais velhos em comparação a não-diabéticos.

A hipótese de que outras medidas corporais além da altura devem ser levadas em consideração para avaliação da sarcopenia é corroborada pelos estudos de Buchmann, Nikolaus et al. Neste estudo, com a abordagem tradicional (MMA/H²), os pacientes sarcopênicos exibiam um perfil de menor risco metabólico que os participantes não sarcopênicos. Porém, usando a abordagem alternativa, na qual a MMA é relacionada com a

altura e peso, tanto uma maior taxa de disfunção metabólica como as alterações na performance física foram mais frequentes em sarcopênicos comparados a não sarcopênicos.

Realizando esta comparação das duas abordagens para pacientes com síndrome metabólica, a prevalência de sarcopenia diagnosticada pela abordagem alternativa chega a ser 2 vezes maior que a definida pela abordagem tradicional. Fazendo, assim, em consonância com o afirmado por Ishii, Shinya et al, com que a abordagem alternativa seja mais adequada para pacientes com resistência à insulina e síndrome metabólica, pois a abordagem tradicional subestima a prevalência da redução da massa muscular em indivíduos com aumento de peso ou obesidade abdominal e não é adequado para detectar indivíduos que possam estar em maior risco de comprometimento metabólico devido à baixa massa muscular.

Proposta terapêutica para a população abordada nos estudos

Os benefícios de treino de resistência para a população idosa são de conhecimento bem estabelecido, demonstrando melhora na performance muscular, atividades funcionais e qualidade de vida. (Liu, Chiung-Ju; Latham, Nancy, 2011). Porém, poucos são os estudos buscando novas opções terapêuticas capazes de participar do manejo da sarcopenia.

O artigo de Koo Bo Kyung, et al, 2016, buscou mostrar o valor dos exercícios de resistência nos pacientes sarcopênicos, porém, embora esse valor já tenha sido estabelecido anteriormente, Koo, et al, não encontrou significância estatística em seu trabalho.

Alguns dos estudos presentes nesta sistematização tiveram possíveis propostas nesse sentido; O artigo de Fukuda, Tatsuya et al., 2017, e Bouchiu, Ryotaro et al., 2016, entraram em consonância quanto a ideia de que os Bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) atuam como fator protetor contra a sarcopenia nos pacientes diabéticos (figura 6). Estudos prévios, na literatura, já haviam demonstrado em pacientes hipertensos que o uso de medicações que inibissem a ação da enzima conversora de angiotensina (ECA), poderia preservar a massa muscular (ONDER G, et al., 2002).

A revisão apresentada sobre HbA1C, neste trabalho, encontrou dados compatíveis com a literatura mostrando que o controle glicêmico adequado provê melhor qualidade e massa muscular nos pacientes, sobretudo naqueles com HbA1C < 8,5%. Entretanto, é importante que, dentro do possível, haja a redução da poli farmácia do paciente diabético,

particularmente, no estrito controle glicêmico, reduzindo, assim, o risco de hipoglicemia e prevenindo eventos adversos à saúde (Lipska, K.J. et al, 2016).

Os dois estudos com antidiabéticos orais desta revisão, Perna, Simone et al., 2016 e Rizzo, Maria Rosaria et al., 2016, utilizaram as chamadas drogas incretinomiméticas, análogo de GLP-1 e Inibidor de DPP4, respectivamente. Ambas as classes promovem um aumento do efeito incretínico e mostram amplas vantagens nas medidas antropométricas dos diabéticos e na resistência à insulina (Giannocco, G., et al., 2013), tendo mostrado também efeito sobre o crescimento muscular.

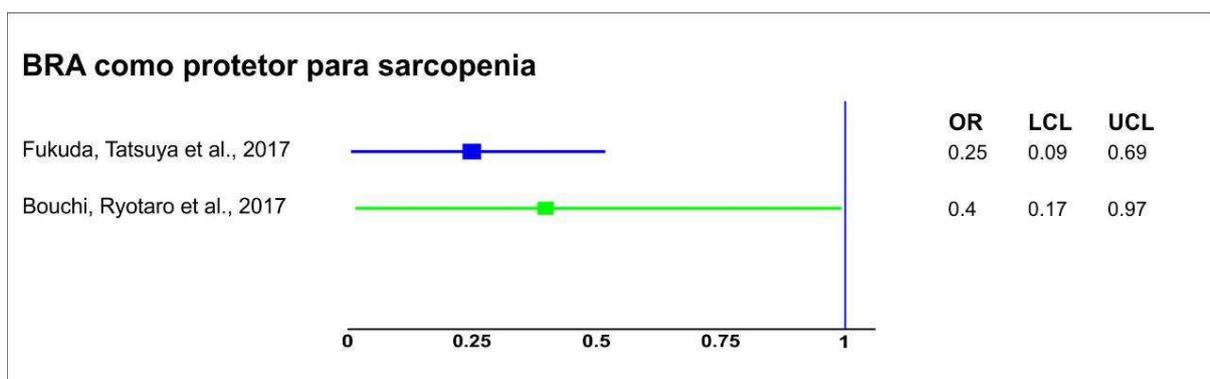


Figura 6: associação entre BRA e sarcopenia nos estudos de Fukuda et al, e Bouchi et al.

7 Conclusão

Diante do exposto, fica claro que há necessidade de um consenso acerca da definição de sarcopenia assim como da padronização dos testes diagnósticos. A padronização diagnóstica nos pacientes diabéticos se mostra um desafio ainda maior, visto que esses pacientes podem apresentar diferentes padrões musculares que preservam a massa muscular a despeito do declínio funcional, este último, mais relacionado à fragilidade.

Notou-se que o controle glicêmico do diabético é valioso para a diminuição da velocidade de evolução da sarcopenia. A HbA1C mostrou-se eficaz na avaliação de predileção de risco quando entre 8,5% - 8,9% ou valores maiores. Além dos malefícios muito conhecidos da hiperglicemia, está provado que eles se estendem à musculatura, ainda que não se entenda exatamente seus mecanismos.

Em se tratando de síndrome metabólica, é fundamental enfatizar a necessidade de outras medidas corporais, para além da altura, para a detecção de baixa massa muscular, assim como considerar a avaliação da performance física, que está reduzida nos pacientes acometidos, para o diagnóstico mais confiável de sarcopenia.

Devido à recente descoberta da sarcopenia, o conhecimento médico sobre ela ainda é muito escasso, assim como são escassas as opções terapêuticas. Os exercícios de resistência se mostram eficazes para o aumento de massa e qualidade muscular e devem ser indicados. Os inibidores de DPP-4 e os análogos de GLP-1 parecem ter efeito direto sobre a síntese muscular e representam uma terapia promissora para os diabéticos sarcopênicos. Os bloqueadores do receptor de angiotensina também mostraram efeito protetor sobre a sarcopenia, mas são necessários mais estudos confirmatórios.

Levando em conta que a sarcopenia é uma condição que envolve muitas variáveis, com diversos fatores de risco e mecanismos fisiopatológicos ainda desconhecidos, fica difícil elucidar, através de estudos transversais, se a sarcopenia é primária e é causa de determinadas condições ou se ela é secundária a essas mesmas condições. Apesar de não se poder determinar com certeza qual a relação exata do diabetes mellitus com a sarcopenia, a associação dessas duas entidades é inquestionável, com inúmeras intersecções em suas fisiopatologias.

8 Referências Bibliográficas

- ABELLAN, V. K. G. Epidemiology and consequences of sarcopenia. **J Nutr Health Aging**. n. 13, p 708-712, out. 2009.
- ACHUTTI, A.; MIR, A. Doenças crônicas não-transmissíveis no Brasil: repercussões do modelo de atenção à saúde sobre a seguridade social. **Ciênc saúde coletiva**. v. 9, n. 4, p. 833-840, 2004.
- ALBERTI, K. G. et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association. **World Heart Federation. International Circulation**. v. 120(16), p. 1640-1645, 2009.
- BARBOSA SILVA, T. G. et al. Prevalence of sarcopenia among community dwelling elderly of a medium sized South American city: results of the COMO VAI? study. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**. 2015.
- BAUMGARTNER, R. N. et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. **American journal of epidemiology**. v. 147, n. 8, p. 755-763, 1998.
- BOUCHI, R. et al. Association of sarcopenia with both latent autoimmune diabetes in adults and type 2 diabetes: a cross-sectional study. **Journal of Diabetes and its Complications**. v. 31, n. 6, p. 992-996, 2017.
- BUCHMANN, N. et al. Identifying sarcopenia in metabolic syndrome: data from the Berlin Aging Study II. **Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences**. v. 71, n. 2, p. 265-272, 2015.
- CHEN, L.K. et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian working group for sarcopenia. **J Am Med Dir Assoc**. v. 15, p. 95-101, 2014.
- CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. **Age and ageing**, v. 39, n. 4, p. 412-423, 2010.
- DE ARAUJO SILVA, T. A. et al. Sarcopenia associada ao envelhecimento: aspectos etiológicos e opções terapêuticas. **Rev Bras Reumatol**. v. 46, n. 6, p. 391-397, 2006.
- DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (2015-2016) / Adolfo M. et. al. [org] José Egídio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio. **A.C. Farmacêutica**. São Paulo, 2016.
- DIZ, J. et al. Prevalence of sarcopenia in older Brazilians: A systematic review and meta-analysis. **Geriatr Gerontol Int**. v. 16, n. 1, p. 5-16, jan. 2017.
- FERRUCCI, L. et al. Interaction between bone and muscle in older persons with mobility limitations. **Current pharmaceutical design**. v. 20, n. 19, p. 3178-3197, 2014.
- FIGUEIREDO, G. C.; NETO, J. T. Estruturação de um banco de dados para análise secundária de informações em relatos ou série de casos. **Revista Bras Ortopedia**. v. 36. p 407-411, nov./dez. 2001.

- FUKUDA, T. et al. Association of diabetic retinopathy with both sarcopenia and muscle quality in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. **BMJ Open Diabetes Research and Care**. v. 5, n. 1, p. e000404, 2017.
- GIANNOCCO G, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition upregulates GLUT4 translocation and expression in heart and skeletal muscle of spontaneously hypertensive rats. **European Journal of Pharmacology**. v. 698, n. 1-3, p. 74-86, 2013.
- GOODPASTER, B. H. et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study **The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences**. n. 61, p. 1059-1064, 2006.
- HAN, E. et al. Sarcopenia is associated with albuminuria independently of hypertension and diabetes: KNHANES 2008–2011. **Metabolism**, v. 65, n. 10, p. 1531-1540, 2016.
- HARRIS, T. Muscle mass and strength: relation to function in population studies. **The Journal of nutrition**, v. 127, n. 5, p. 1004S-1006S, 1997.
- IBGE. Pesquisa Nacional de Saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. **Brasil, grandes regiões e unidades da federação**. Rio de Janeiro, p. 180, 2014.
- ISHII, S. et al. Metabolic syndrome, sarcopenia and role of sex and age: cross-sectional analysis of Kashiwa cohort study. **PloS one**, v. 9, n. 11, p. e112718, 2014.
- JANG, H. C. Sarcopenia, frailty, and diabetes in older adults. **Diabetes & metabolism journal**, v. 40, n. 3, p. 182-189, 2016.
- JANSSEN, I.; HEYMSFIELD, S. B.; ROSS, R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. **J Am Geriatr Soc**. v. 50, p. 889–896, 2002
- KIM, T. N.; CHOI, K. M. Sarcopenia: definition, epidemiology, and pathophysiology. **Journal of bone metabolism**. v. 20, n. 1, p. 1-10, 2013.
- KIM, T. N. et al. Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes: the Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). **Diabetes Care**. v. 33, n. 7, p 1497-1499, jul. 2010.
- KHAMSEH, M. E. et al. Sarcopenia and diabetes: pathogenesis and consequences. **The British Journal of Diabetes & Vascular Disease**. v. 11, n. 5, p. 230-234, 2011.
- KOO, B. K. et al. Difference between old and young adults in contribution of β -cell function and sarcopenia in developing diabetes mellitus. **Journal of diabetes investigation**. v. 7, n. 2, p. 233-240, 2016.
- KUPELIAN, V. et al. Inverse association of testosterone and the metabolic syndrome in men is consistent across race and ethnic groups. **J Clin Endocrinol Metab**. v. 93, p. 3403–3410, 2008.
- LEENDERS M, et al. Patients with type 2 diabetes show a greater decline in muscle mass, muscle strength, and functional capacity with aging. **Journal of the American Medical Directors Association**. v. 14, n. 8, p. 585–592, ago. 2013.

- LICCINI, A. P.; MALNSTROM, T. K. Frailty and sarcopenia as predictors of adverse health outcomes in persons with diabetes mellitus. **Journal of the American Medical Directors Association**. v. 17, n. 9, p. 846-851, 2016.
- LING, C. H. Y. et al. Accuracy of direct segmental multi-frequency bioimpedance analysis in the assessment of total body and segmental body composition in middle-aged adult population. **Clinical Nutrition**. v. 30 , n. 5 , p. 610-615, 2011.
- LIPSKA, K. J. et al. Polypharmacy in the aging patient: A review of glycemic control in older adults with type 2 diabetes. **JAMA**. v. 315, p. 1034-1045, 2016.
- LIU, C. J.; LATHAM, N. Progressive resistance strength training reduce physical disability in older adults? A meta-analysis study. **Disabil Rehabil**. v. 33, n. 2, p. 87-89, 2011.
- NEWMAN, A. B. et al. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. **J Am Geriatr Soc**. v. 51, p. 1602-1609, 2003.
- MALMSTROM, T. K.; MORLEY, J. E. SARC-F: A simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. **J Am Med Dir Assoc**. v. 14, p. 532-532, 2013.
- MOEHLECKE, M. et al. Effect of metabolic syndrome and of its individual components on renal function of patients with type 2 diabetes mellitus. **Braz J Med Biol Res**, v. 43, n. 7, p. 687-693, jul. 2010.
- MOREIRA, M. A. et al. Sarcopenic obesity and physical performance in middle aged women: a cross-sectional study in Northeast Brazil. **BMC public health**, v. 16, n. 1, p. 43, 2016.
- ONDER, G. et al. Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women: an observational study. **Lancet**. v. 359, n. 9310, p. 926-930, mar. 2002.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Population ageing: a public health challenge. **Geneva: World Health Organisation Press Office**. 1998.
- PATEL, J. L. et al. A study of metabolic syndrome and its components in type 2 diabetes mellitus subjects and their asymptomatic first-degree relatives. **Indian J Clin Pract**. v. 23, n. 9, p. 520-533, 2013.
- PERNA, S. et al. Liraglutide and obesity in elderly: efficacy in fat loss and safety in order to prevent sarcopenia. A perspective case series study. **Aging clinical and experimental research**. v. 28, n. 6, p. 1251-1257, 2016.
- POKHAREL, D. R. et al. Prevalence of metabolic syndrome in Nepalese type 2 diabetic patients according to WHO, NCEP ATP III, IDF and Harmonized criteria. **J Diabetes Metab Disord**. v. 13, n. 104, 2014.
- RANTANEN, T. et al. Midlife hand grip strength as a predictor of old age disability. **JAMA**. n. 281, p. 558–560, 1999.
- RIZZO, M. R. et al. Sarcopenia in elderly diabetic patients: Role of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. **Journal of the American Medical Directors Association**. v. 17, n. 10, p. 896-901, 2016.

- RUBIN, M. R.; PATSCH, J. M. Assessment of bone turnover and bone quality in type 2 diabetic bone disease: current concepts and future directions. **Bone research**. v. 4, p. 161, 2016.
- SANADA, K. et al. A cross-sectional study of sarcopenia in Japanese men and women: reference values and association with cardiovascular risk factors. **Eur J Appl Physiol**. v. 110, p. 57–65, 2010.
- SCHRAGER, M. A. et al. Sarcopenic obesity and inflammation in the In CHIANTI study. **J Appl Physiol**. v. 102(3), p. 919-925, 2007.
- SCHWARTZ, A. V. et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. **JAMA**. v. 305, n. 21, p. 2184-2192, 2011.
- SHAFIEE, G. et al. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies. **Journal of Diabetes and Metabolic Disorders**. v. 16, n. 1, mai. 2017.
- SILVA, L. S. et al. Associação entre sarcopenia, obesidade sarcopênica e força muscular com variáveis relacionadas de qualidade de vida em idosas. **Rev Bras Fisioter**. São Carlos, v. 16, n. 5, p. 360-367, set./out. 2012.
- STENHOLM, S. et al. Sarcopenic obesity-definition, etiology and consequences. **Current opinion in clinical nutrition and metabolic care**. v. 11, n. 6, p. 693, 2008.
- STUDENSKI, S. A. et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. **Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences**. v. 69, n. 5, p. 547-558, 2014.
- TAN, M. C. et al. Prevalence of metabolic syndrome in type 2 diabetic patients: A comparative study using WHO, NCEP ATP III, IDF and Harmonized definitions. **Health**. v. 5, n. 10, p. 1689-1696, 2013.
- TANAKA, K.; KANAZAWA, I.; SUGIMOTO, T. Reduction in endogenous insulin secretion is a risk factor of sarcopenia in men with type 2 diabetes mellitus. **Calcified tissue international**. v. 97, n. 4, p. 385-390, 2015.
- VOLPATO, S. et al. Role of muscle mass and muscle quality in the association between diabetes and gait speed. **Diabetes Care**. v. 35, p 1672-1679, 2012.
- WANG, T. et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased risks of sarcopenia and pre-sarcopenia in Chinese elderly. **Scientific reports**. v. 6, 2016.
- YANG, R. et al. Sarcopenia associated with renal function in the patients with type 2 diabetes. **diabetes research and clinical practice**. v. 118, p. 121-129, 2016.
- YOON, J. W. et al. Hyperglycemia Is Associated with Impaired Muscle Quality in Older Men with Diabetes: The Korean Longitudinal Study on Health and Aging. **Diabetes & Metabolism Journal**. v. 40, n. 2, p 140-146, mar. 2016.

APÊNDICE I - Ficha de sistematização de dados “ASSOCIAÇÃO ENTRE SARCOPENIA E DIABETES MELLITUS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA”

I - Dados de Identificação		
Título do Estudo:		
Autor Principal:		
Ano de Publicação:		
Idioma:		
Periódico:		
Local de Publicação		
Tipo de Estudo:		
Objetivo:		
II - Dados de Sistematização		
Variável		Valor/Resposta
1	Presença de DXA ou BIA para diagnóstico de Sarcopenia	
2	Diferenças qualitativas ou quantitativas musculares entre pacientes diabéticos sarcopênicos vs. sarcopencios não diabéticos.	
3	Mensuração de HbA1C e sua influência nas patologias	
4	Influência da SM	
5	Proposta terapêutica	