

Universidade Estadual Paulista

Faculdade de Medicina de Botucatu

Dualidade Metabólica no Exercício Físico

Condicionada a Massa Muscular:

Adaptações Metabólicas ao Estresse Oxidativo e Inflamatório

Rodrigo Minoru Manda

BOTUCATU
2017

Universidade Estadual Paulista

Faculdade de Medicina de Botucatu

Dualidade Metabólica no Exercício Físico

Condicionada a Massa Muscular:

Adaptações Metabólicas ao Estresse Oxidativo e Inflamatório

Rodrigo Minoru Manda

ORIENTADOR: Prof. Titular Roberto Carlos Burini

Defesa de Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” como pré requisito para obtenção do título de Doutor em Patologia.

BOTUCATU
2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Manda, Rodrigo Minoru.

Dualidade metabólica no exercício físico condicionada a massa muscular : adaptações metabólicas ao estresse oxidativo e inflamatório / Rodrigo Minoru Manda. - Botucatu, 2017

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Roberto Carlos Burini

Capes: 40603008

1. Exercícios físicos. 2. Estilo de vida sedentário.
3. Massa muscular. 4. Sarcopenia. 5. Stress oxidativo.

Palavras-chave: Bioquímica; Massa muscular; Mudança do estilo de vida; Sarcopenia.

Dedicat6ria



À Minha Avó ... Bazinha

*Menino criado com a AVÓ
pra muitos é só uma expressão
pra mim é muito mais do que isso,
pra mim é INSPIRAÇÃO*

*Bazinha é sinônimo de AMOR
um conceito sem definição
uma fonte de conhecimento
guiados pelo seu coração*

*Se pudesse escreveria um livro
com muitas histórias pra contar
com todos os conselhos que já me deu
e todos ainda que tem pra me dar*

*Olhando bem para o seu rosto
vejo rugas e marcas de expressão,
que simbolizam duas vezes MÃE,
duas vezes carinho e dedicação*

*Os ombros cansados carregam
uma vida de SUPERAÇÃO
as marcas que os anos deixaram
hoje me servem como lição*

*Amo ver seus passos lentos
vindo em minha direção
e vejo que sou eu que dependo,
do apoio de suas mãos*

*Não há ciência no mundo
que explique a minha GRATIDÃO
nem mestrado, nem doutorado
ou qualquer outra titulação*

*Te dedico mais essa conquista
Com meus olhos repletos de EMOÇÃO
para a mulher mais importante da minha vida*

PRA SEMPRE EM MEU CORAÇÃO



Aos Meus Pais ... Rute e Jorge

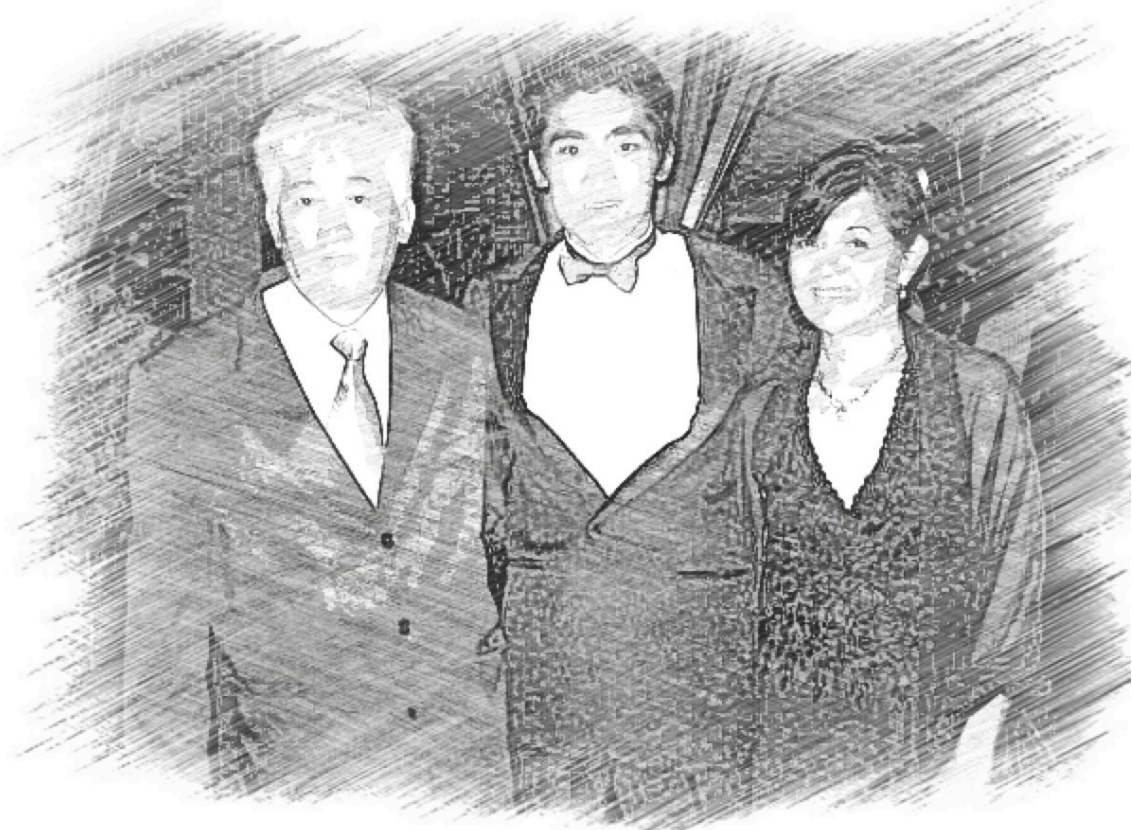
*Essa conquista não é minha, pois nunca fiz nada sozinho ...
Ano após ano, caminhamos juntos em busca de nossos sonhos, nossos ideais ...
Ideias estas que vocês nos ensinaram tão bem ...
A humildade, o respeito e a dignidade!*

*Meu muito obrigado por terem segurado minha mão nos meus primeiros passos ...
e por nunca terem me deixado cair ou mesmo enfraquecer ...
Meu muito obrigado por guiarem meus passos para eu não me perder ...
Meu muito obrigado por me criarem em um ambiente repleto de amor ...
Meu muito obrigado pelo exemplo para eu ser quem eu sou!*

*E por tamanho esforço em educar eu e meu irmão ...
Renunciando muitas vezes de seus sonhos em prol da nossa formação ...
Que hoje seguimos fortes e com muita dedicação
Talvez não tão felizes quanto vocês queriam ...
Talvez não tão bons quanto vocês mereciam ...
Talvez não tão vitoriosos quanto vocês sonharam ...
Mas sempre lutando bastante como vocês nos ensinaram!*

*E hoje celebramos mais uma vitória ...
Digna dos heróis que nos contavam nas histórias ...
Mas os heróis de verdade aqui estão ...
para os quais dedico mais essa conquista da minha formação ...*

AMO VOCÊS COM TODO MEU CORAÇÃO



Agradecimentos Especiais



Ao Professor Roberto Carlos Burini

O sentimento de gratidão transborda todos os dias, ao longo de todos esses anos, tendo a honra de conviver e aprender com o senhor, meu Professor, Mestre e Mentor!

Minha mais sincera admiração pelo senhor por Idealizar e acreditar em uma história, delinear um objetivo, se empenhar no desenvolvimento, na concretização e assim escrever um legado, uma doutrina! "Work for a Cause, not for Applause". Conhecimento e dedicação na busca do "Conforto Metabólico" ... Uma honra poder trilhar esse caminho sob seu comando.

"O professor mediocre conta ... O bom Professor Explica ... O Professor Superior Demonstra O Grande Professor Inspira!"

(William Arthur Ward)

Ao biomédico e amigo Fernando Moreto

Meu agradecimento e reconhecimento a você se remetem a 13 anos atrás, quando você foi a primeira pessoa que me estendeu a mão dentro do laboratório e foi (e continua sendo) o exemplo de biomédico para minha formação.

Obrigado pela paciência ao longo de todos esses anos, pelos ensinamentos, pelo bom humor e principalmente pelo seu carisma e humildade. Ainda tenho muitas metas na minha vida profissional, e sei que assim como hoje, quando eu conquistá-las, você sempre continuará sendo lembrado.

" É fazendo que se aprende a fazer aquilo que se deve aprender a fazer"
(Aristóteles)

A Professora Edilaine Michelin

Lembro muito bem de quando ingressei no CeMENutri e participei da primeira foto da equipe. Voltando da foto, cruzamos no corredor do laboratório e você disse para mim: "Agora que saiu na foto a coisa ficou séria"... E desde então, faço dessa frase um lema para continuar nessa jornada. Aprendi que as vezes as pessoas confundem uma pessoa com "cara de brava" com uma pessoa que faz as coisas com muita seriedade. Muito obrigado por me ensinar muitas lições sobre profissionalismo e espero que hoje eu faça jus a sua frase. Pra mim é uma honra contar com sua presença na banca avaliadora. Muito obrigado de todo meu coração.

*"Eu não tenho ídolos. Tenho admiração por trabalho, dedicação e competência."
(Ayrton Senna)*

A Professora Vânia Lamônica

Infelizmente não fui contemporâneo ao seu dia a dia no CeMENutri, porém tive a honra de poder acompanhar e participar brevemente do seu trabalho de doutorado. Trabalho esse que me fez aprender muito, não somente pela área clínica não ser meu forte, mas aprender o cuidado ao paciente, a atenção do profissional nutricionista, e principalmente a lidar com vidas ou a perda delas. Meu agradecimento ainda se estende as oportunidades concedidas como palestrante e professor convidado no curso sob sua coordenação. Querida Vânia, poucas palavras serão suficientes para expressar minha eterna gratidão por cada elogio e pela honra de poder contar com sua presença neste dia tão importante para mim. Muito obrigado de todo meu coração

"Ninguém é tão grande que não possa aprender, nem tão pequeno que não possa ensinar." (Esopo)

As Professoras Adriana Mendes e Paula Gaiolla

Meus agradecimentos pela prontidão e gentileza no aceite em participar da banca e pela contribuição não só com a arquição desta tese, mas por toda a prestatividade com o CeMENutri.

Agradecimentos



A Professora Maria Dorotéia Borges Santos - Dorô

Agradecimento inicialmente por ter sido a primeira pessoa a me recepcionar neste laboratório, me apresentando a este lugar que seria o berço de toda minha formação acadêmica. Agradeço o exemplo em seguir os passos como profissional biomédico também formada pela UNESP, com doutoramento pelo CeMENutri. Com certeza hoje realizo um sonho que começou com sua inspiração.

"Comece onde você está ... Use o que você tem ... Faça o que você pode" (Arthur Ashe)

A Professora Nailza Maestá

Agradecer apenas pelos ensinamentos em nutrição seria pouco a grande importância que você tem na minha formação. Seu bom humor, didática, e humildade são motivos de admiração e respeito eterno. Conte sempre comigo!

"Professores brilhantes ensinam para uma profissão. Professores fascinantes ensinam para a vida." (Augusto Cury)

A Equipe de Laboratório: Nelson O Machado, Hugo Tadashi Kano, Layene Peixoto,

Meus mais sinceros agradecimentos a vocês que tornaram a expressão "trabalho em equipe" realmente fazer sentido. Coletas de sangue, processamentos, análises de metodologias, resultados e análises estatísticas são técnicas que muitos podem executar, mas executá-las na companhia de amigos é realmente um privilégio. Muito obrigado por todos esses anos de convivência e por todo auxílio na coleta e análises dos dados.

"Escolhe um trabalho de que gostes, e não terás que trabalhar nem um dia na tua vida" (Confúcio)

A Equipe de Nutricionistas e alunos de iniciação científica

Pelo auxílio na coleta dos dados antropométricos, composição corporal e dietéticos. Muito obrigado pela eficiência nas avaliações e por sempre agregarem novos conhecimentos ao meu aprendizado.

"Sucesso é a soma de pequenos esforços, repetidos o tempo todo" (Robert Collier)

A Equipe de Profissionais de Educação Física e Fisioterapia

Pelo auxílio na coleta dos dados de aptidão física. Obrigado pela eficiência nas avaliações e por conduzirem o projeto "Mexe-se Pró Saúde" com tanta dedicação e apreço, tornando-o referência na área da saúde.

"Sucesso é a soma de pequenos esforços, repetidos o tempo todo" (Robert Collier)

A Equipe do LADAF: Franz Homero Paganini Burini e Okesley Teixeira

Agradecimento não somente pelas avaliações da capacidade cardiorrespiratória, de fundamental importância aos dados deste trabalho, mas também pelo convívio ao longo de todos os anos, sendo referências em condutas profissionais, na atenção ao paciente, na abordagem clínica e na valorização da pesquisa. Poder fazer parte de um grupo com vocês é um privilégio.

"Se você obedece todas as regras, acaba perdendo a diversão" (Autor Desconhecido)

A todas as pessoas que fizeram parte do Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição (CeMENutri) e contribuíram substancialmente, não somente para a coleta dos dados ao longo de todos esses anos, mas foram meus grandes professores nessa área de atuação. Meus mais sinceros agradecimentos.

"O talento vence jogos, mas só o trabalho em equipe ganha campeonatos"

(Michael Jordan)

A todos os participantes do Programa para Mudança de Estilo de Vida "Mexe-se Pró Saúde"

Pelo consentimento em participar das avaliações e por acreditarem que a mudança do estilo é o melhor caminho para uma vida saudável!

"O melhor exercício é aquele que é feito" (Roberto Carlos Burini)

A Seção Técnica de Pós Graduação

Em especial a Supervisora Janete não só pelo auxílio nas questões burocráticas, mas por me ajudar a solucioná-las com seu bom humor e atenção.

" Não existem métodos fáceis para resolver problemas difíceis." (René Descartes)

A pós Graduação em Patologia

Professora Coordenadora Márcia Guimarães da Silva

Tive a honra de conviver e aprender com a senhora desde a época da graduação. Sem dúvida a melhor aula de todo meu curso foram as suas aulas, ministradas com maestria, que por sinal me inspiraram a seguir na área de Patologia. Admito que não fui um dos melhores alunos, e nem dos pós graduandos, mas com certeza me espelho muito em seu sucesso! Obrigado por sempre carinhosamente auxiliar na minha formação.

"Não basta apenas ser professor, é preciso ser mestre na arte de ensinar." (Vanessa Clariza Pena)

Professora Coordenadora Denise Fecchio

Desde o ingresso na pós graduação tive a senhora como referência na temática que estudo, onde aprendi muito ao longo desses anos. Sou muito grato por todo auxílio como coordenadora do programa, me auxiliando sempre de forma prestativa e carinhosa.

"Ser professor não é apenas ensinar,mas ser amigo daquele que é ensinado." (Thaís Moraes)

Vânia Soler

O agradecimento especial para aquela pessoa que, quando os prazos apertam e você está totalmente perdido nas questões burocráticas , te socorre e soluciona seus problemas com uma calma e eficiência sem igual. Como diria o grande Leonel Soler: "Você é o Símbolo da Eficiência!" Não sei o que seria da minha vida de pós graduando sem você! Meu eterno sentimento de gratidão e sucesso em sua vida!

" O segredo é quebrar os problemas em pequenos pedaços administráveis." (Bill Watterson)

Ao Professor José Eduardo Corrente

Meu agradecimento por sempre ser solícito ao nosso grupo, sempre dando um jeitinho de nos atender, contribuindo de maneira extremamente significativa ($p < 0.00001$) para o sucesso de todas as nossas pesquisas.

"A Matemática não mente. Mente quem faz mau uso dela." (Albert Einstein)

Ao Comitê de Ética em Pesquisa da FMB

Em destaque ao secretário Beto Capelluppi pela prontidão e auxílio nos processos pertinentes à burocracia do projeto de pesquisa.

"Não existem métodos fáceis para resolver problemas difíceis." (René Descartes)

A Capes pela bolsa acadêmica fornecida ao longo do doutorado.

EPÍGRAFE

*"Nós lutamos uma guerra por dia,
Nós vivemos em busca de paz
Procuramos a felicidade
Estamos longe da casa dos nossos pais*

*Aprendemos a perder da pior forma
Estamos em constante evolução
Levantamos de cabeça erguida
Derrotas nunca são em vão*

*Todos os dias
Sem perceber
Nós lutamos por alguma coisa
Que dê sentido pra gente viver*

*Fugir pra longe de casa e não ter motivos pra voltar
O que é preciso pra gente tentar esquecer do que não queremos lembrar
Sigo minha vida com orgulho e satisfação de poder sonhar
Pé no chão e cabeça erguida pra poder realizar*

*Fé que move montanhas
Ventos que movem moinhos
Sua vida não anda sozinha, é na raça, sem medo, siga seu caminho
Quem é de mentira só vive sozinho, inveja ao brilho do seu olhar
Tenha fé na vida, espere sua vez, com certeza ela virá*

*Todos os dias
Sem perceber
Nós lutamos por alguma coisa
Que dê sentido pra gente viver
Olhe pra cima
Acorda pra ver
Tem sempre Alguém olhando por você
Tem sempre Alguém olhando por você"*

(Pedro Torel - Holdana)

LISTA DE ABREVIATURAS

ARTIGO DE REVISÃO

ACSM: American College of Sports Medicine
AMPK: Adenosine Monophosphate-activate Protein Kinase
BMI: Body Mass Index
CHD: Coronary Heart Disease
CRP: C-Reactive Protein
CVD: Cardiovascular Disease
FFA: Free Fat Acids
IL: Interleukin
PA: Physical Activity
ROS: Reactive Oxygen Species
TNF: Tumoral Necrosis Factor
TLR: Tool-Like Receptor
T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus
WHO: World Health Organization

ARTIGO ORIGINAL

BIA: Bioimpedância Elétrica
CA: Circunferência Abdominal
DAS: Diâmetro Abdominal Sagital
DHGNA: Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica
DM 2: Diabetes Mellitus tipo 2
FPM: Força de Prensão Manual
Gama GT: Gamma Glutamyl Transpeptidase
GC: Gordura Corporal
HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance
HPLC: Cromatografia Líquida de Alto Desempenho
IAS: Índice de Alimentação Saudável
IL: Interleucina
IMC: Índice de Massa Corporal
IMM: Índice de Massa Muscular
kgF: Kilograma Força
MDA: Malonildialdeído
MEV: Mudança do Estilo de Vida
MM: Massa Muscular
PAD: Pressão Arterial Diastólica
PAS: Pressão Arterial Sistólica
PCR: Proteína C-Reativa
RM: Repetição Máxima
RMN: Ressonância Magnética Nuclear
SM: Síndrome Metabólica
TC: Tomografia Computadorizada
TG: Triglicerídios
TNF α : Fator de Necrose Tumoral α
VCT: Valor Calórico Total

Capítulo 1:
Revisão da Literatura



PHYSICAL EXERCISE AS A THERAPEUTIC TOOL FOR NON-COMMUNICABLE CHRONIC DISEASES: THE ROLE OF MUSCLE MASS

RODRIGO MINORU MANDA^{1,2} & ROBERTO CARLOS BURINI¹

¹*Center for Nutrition and Exercise Metabolism (CeMENutri) - Public Health Department - Botucatu Medical School - UNESP - Univ Estadual Paulista*

²*Pathology Post Graduation Program - Pathology Department - Botucatu Medical School - UNESP - Univ Estadual Paulista*

ABSTRACT

The physical activity levels have dramatically decreased worldwide, presenting as an independent risk factor for non-communicable chronic diseases, shortening life expectancy and increasing the risk for premature mortality.

The contemporary lifestyle is influenced by intrinsic (genetic) and extrinsic (behavior/lifestyle) factors, in course with a systemic pro inflammatory status, considered one of the major factors for many chronic diseases.

Physical exercise is able to modulate a lot of physiological systems, such as the musculoskeletal, cardiovascular and nervous system, even without a significant weight loss. Training adaptations to physical exercises incites to muscle remodeling, structurally and functionally.

The role of muscle mass on prevents and treat the burden of chronic diseases are associated with anti-inflammatory pattern stimulated by physical exercise, suggesting a more effective tool than medicine.

This review aimed to summarize the evidence-based risk factors related to contemporary lifestyle associated to non-communicable chronic diseases etiology and the physical exercise as a preventive and therapeutic strategy based on anti inflammatory effects of muscle mass.

Key words: Muscle Mass, Sarcopenia, Physical Exercise, Lifestyle Modification Program, Food Adequacy, Non-Communicable Chronic Disease

EVOLUTION AND CONTEMPORARY DISEASES

Regarding Darwin's theory of evolution, it can be assumed that the process of natural selection favored those individuals who had the capacities conducive for the gathering of the available food supply. The mobility and the freeing of the hands as he evolved to an erect stature and the stereoscopic vision most certainly contributed greatly to this task of survival (1).

Advances in genetics and archaeology over recent decades have transformed our understanding of the ancestry and migration history of the primitive humans.

It is considered from the Paleolithic man (40.000 – 100.000 years ago) the Homo sapiens sapiens our heritage influencing not only our phenotype but also our physiological functions. These genetic parameters have not had the time to evolve significantly given an estimate rate of nuclear DNA spontaneous mutation of 0.5% per million years. In junction with this discordance between our ancient genetically determined biology and the nutritional, cultural, and activity patterns in contemporary western populations, many of the so-called contemporary diseases of civilization have emerged and among them the modern nutrition and physical exercise behavior (2).

People's levels of physical activity have changed dramatically as a result of the epidemiological transition from pheasant-agricultural to urban-industrial ways of life.

Our ancestors, for approximately 84,000 generation, survived as hunter-gatherers. To survive in the wild required large expenditure energy on a daily basis for requisite activities such as foraging and/or hunting for food and water, social interaction, confrontation with or flight from predators, making and maintaining shelters and clothing, and other. This way of life represents the prototypical physical activity regimen for which our genome remains adapted (3).

The Neanderthal hunters lived during the last glacier period and disappeared nearly 30,000 years ago. These first Europeans evolved in an area suitable for hunting, having a radius of nearly 100km. The scarcity of game forced upon these individuals a lifestyle that depended on their mobility in order to increase their chances of survival (1).

Dramatic advances in technology such as those that ushered in the agricultural revolution (350 generations ago), the industrial revolution (7 generations ago), and the digital age (2 generation ago) have resulted in large systematic reductions in the amount of physical work demanded of humans in their day-to-day routines (4). Particularly for the past 2 or 3 generations, technological advancements have, in many cases, completely eliminated the need for physical activity in our daily regimens.

Changes in degrees of physical activity throughout the world have been rapid since 1970s as household work has become increasingly mechanized and vehicles are used more often for transport. In 2002 the World Health Organization (WHO) estimated that at least 60% of the world's population fails to achieve the minimum recommended of 30 min/day of physical activity (5).

Economic development has the effect of reducing levels of occupational household and transport physical activity. Recreational activity is the only area in which physical activity may increase although people may not necessarily use their leisure time for active pursuits. Other factors constrain physical activity in cities such as personal safety and town planning.

Thus, today the people are heavier consuming less calories! The reason for dropping physical activity is due to lower physical expenditure in occupational, household and transport, which have become increasingly mechanized. The energy-dense food systems essential to sustain young populations that walk or cycle to work that is physically demanding, are unsuitable for ageing populations who sit for most of the day even if they engage in some recreational physical activity. There is some evidence that these introduced urban-industrial food systems have had impact on the rates of chronic diseases. In fact in most of the middle-to-low income countries and regions, except of sub Saharan Africa, childhood overweight, obesity and Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) have become common and in some countries epidemic.

The profound and progressively wider discrepancy between current day physical activity and the indigenous Homo sapiens exercise patterns predictably results in atrophy, disability and disease.

In comparison with the millennial pace of genetic evolution, human technological and social evolution has occurred at light speed. This incongruence has left us genetically adapted for the demands of life as a forager in the wild despite the fact that we are living in a high-tech, sedentary, overfed, emotionally-stressed 21st century world (3).

PHYSICAL INACTIVITY AND MORTALITY

Nowadays shows that physical inactivity increases the risk of many adverse health conditions including major non-communicable diseases such as coronary heart diseases (CHD), Type 2 Diabetes mellitus (T2DM), breast and colon cancers, and shortens life expectancy. Moreover, physical inactivity has been identified as a stronger predictor of chronic diseases than risk factors such as hypertension, hyperlipidemia, diabetes, and obesity for all-cause mortality (6). In fact, it is well known that physical inactivity and poor physical fitness, independently of body mass index (BMI), are associated with an increased risk of premature mortality from all causes (7). On average, physically inactive people have a life span that is 5 years shorter than that of physically active people. Moreover, the expected lifetime without long-standing illness is reduced by approximately 8 years in physically inactive people (8).

There are indications in the literature that physical inactivity is an independent cause of abdominal adiposity and a contributing factor to cognitive decline. It is possible that physical inactivity leads to the accumulation of visceral fat and consequently the activation of a inflammatory pathways network, which not only promote the development of insulin resistance and atherosclerosis but also lead to neurodegeneration and thereby the development of cognitive impairment (7).

Overall, a sedentary lifestyle is a strong and independent risk factor for many chronic diseases, including those that are associated with persistent/systemic inflammation (9). For example, lack of adequate physical activity is linked to T2DM, obesity, cardiovascular diseases, certain cancers, neuro degeneration, musculoskeletal disorders and other pathologies, thereby increasing morbidity and mortality and reducing the quality of life as well as overall life expectancy (9).

Thus, physical inactivity might be considered the biggest public health problem of the 21st century (10). Decrease in or removal this unhealthy behavior could improve health substantially worldwide (11).

THE CONCEPT OF DISEASOME OF PHYSICAL INACTIVITY

Despite recent strong selection pressure (12), our genetic makeup is largely shaped to support the physical activity (PA) patterns of hunter-gatherer societies living in the Paleolithic era, for which food/fluid procurement (and thus survival) was obligatorily linked to PA (3, 13). The energy expenditure of hunter-gatherers during PA (~1,000–1,500 kcal/day) can be reached with 3–4 h/day of moderate-to-vigorous PA, e.g., brisk/very brisk walking (13, 14). Yet, technological improvements over just ~350 generations (agricultural followed by industrial and, most recently, digital revolution) have led to dramatic reductions in human PA levels (4, 15): ~1/3 of adults worldwide are currently inactive, and the endemic inactivity trend starts in early life (16).

Physical inactivity in contemporary obesogenic environments initiates maladaptation's that cause chronic disease and is becoming a major public health problem (10). In contrast, regular PA has a profound effect on the expression of a substantial proportion of our genome (17), which has been selected for optimizing aerobic metabolism to conserve energy in an environment of food scarcity (18, 19).

Several studies have shown a J-shaped association between BMI and mortality, suggesting that both a high and a low BMI are associated with premature death. It appears that the risk observed at a low BMI is more closely linked with low fat-free mass (an estimate of muscle mass) than low fat mass (20). Thus, it appears that little muscle mass is associated with increased abdominal adiposity and abdominal adiposity is associated with cardiovascular disease (CVD) (21), T2DM (22), dementia (23), colon cancer (24) and breast cancer (25), as well as all-cause mortality, even in people with a normal body mass (26).

ABDOMINAL FAT AND INFLAMMATION: THE COMMON FACT

The disease of physical inactivity represents diseases with highly different phenotypical presentations, but that share important pathogenetic mechanisms. The health consequences of abdominal adiposity and physical inactivity are similar and support the overall idea that physical inactivity may be an important and independent player in the development of abdominal adiposity.

Researchers in the area suggested that physical inactivity leads to accumulation of visceral fat and consequently the activation of a inflammatory pathway networks, related to the development of insulin resistance, atherosclerosis, neurodegeneration, tumour growth, and thereby the development of the diseases belonging to the “disease of physical inactivity” (7). Hence, visceral fat and chronic inflammation accompanied the diseases within the “disease of physical inactivity”, potentially explaining the clustering of these chronic disorders in epidemiological studies (27).

A direct link between physical inactivity and visceral fat and free-fat mass changes has been established in humans (28, 29). In a study in which 10 healthy men reduced their daily activity levels from >10,000 to <1,500 'steps' for 14 days, intra-abdominal fat mass increased without a change in total fat mass, whereas total fat-free mass and BMI decreased (28). The accumulation of visceral fat was accompanied by impaired glucose and fat metabolism. Evidence also exists of an association between physical inactivity and low-grade systemic inflammation in healthy young individuals (30). In this context, a link between physical inactivity, central obesity and inflammation is likely to exist.

It is a striking feature that chronic systemic inflammation is associated with physical inactivity independent of obesity (31). This might be due to the fact that physical inactivity and muscle disuse lead to loss of muscle mass and accumulation of visceral and ectopic fat which would consequently activate the inflammatory pathways, which would promote the development of a cluster of chronic diseases (insulin resistance, atherosclerosis and neurodegeneration as well as a network of chronic diseases, including cardiovascular diseases (CVD), T2DM, Alzheimer disease) belonging to the disease of physical inactivity

(32). Thus, the health consequences of abdominal adiposity and physical inactivity are similar and both physical inactivity (33) and abdominal adiposity (34) are associated with persistent systemic low-grade inflammation (35, 36). Systemic low-grade inflammation is defined as two to four-fold elevations in circulating levels of pro inflammatory and anti-inflammatory cytokines, naturally occurring cytokine antagonists, and acute-phase proteins, as well as minor increases in counts of neutrophils and natural killer cells (37-39).

Whereas subcutaneous adipose tissue, particularly in lower-body fat depots, might be protective against chronic diseases, strong evidence exists that the detrimental effects of the accumulation of visceral fat, and fat in the liver and in the skeletal muscle (26) might stimulate an inflammatory response.

In general, it is seemed that physical inactivity leads to visceral fat accumulation-induced chronic inflammation which is accompanied by anaemia, fatigue and muscle wasting, which, together with other comorbidities and disease specific symptoms, deconditions muscles and exacerbates inflammation, thereby negatively effecting cardiovascular performance and physical activity, closing the sedentarism-vicious (unhealthy lifestyle) cycle (40).

Obesity is associated with upregulated cytokine production and activation of inflammatory signaling pathways (41). Low-grade chronic inflammation is characterized by a two- to threefold increase in the systemic concentrations of cytokines such as TNF- α , IL-6, and CRP (C-reactive protein) (30). The obese commonly have many elevated markers of inflammation, including (42, 43): IL-6, IL-8, IL-18, TNF-alpha, CRP, insulin, blood glucose and leptin (44, 45). CRP also is generated at a higher level in obese people. It rises when there is inflammation throughout the body. Mild elevations in CRP increase risk of heart attacks, strokes, high blood pressure, muscle weakness and fragility.

Pro-inflammatory cytokines are elevated in numerous metabolic diseases (41) and IL-1beta is a master cytokine, controlling local and systemic inflammation (46). IL-1beta levels are increased in and have been shown to contribute to numerous metabolic diseases, including atherosclerosis (47). Evidence also proposes an important role for IL- 1 alpha in vascular inflammation in atherosclerosis, although IL-1 alpha release is inflammasome independent (48).

Researchers showed that tumor necrosis factor- α (TNF- α) can also be expressed in skeletal muscle as though a myokine (49) but, generally TNF- α is a proinflammatory cytokine that is produced and secreted from adipocytes and plays a major role in mediating immune responses (50). In vitro studies have shown that TNF has direct inhibitory effects on insulin signalling (51, 52), and TNF infusion into healthy humans can induce insulin resistance in skeletal muscle (53).

TNF has been proposed to indirectly cause insulin resistance by increasing the release of free fatty acids from adipose tissue (54), and to increase fatty acid incorporation into diacylglycerol (55).

TNF might also negatively affect the lipid profile by increasing hepatic free fatty acid and triglyceride synthesis, and by decreasing endothelium lipoprotein lipase activity, thus potentially leading to increased triglyceride and reduced HDL levels and increased synthesis of highly atherogenic LDL particles (56).

PHYSICAL EXERCISE-INDUCED HEALTH PROMOTION

The global strategy on diet, physical activity and health-formulated action to promote changes in lifestyle leading to an increase in physical activity, decline the high intakes of fat, specially saturated fats, decline the high intakes of salt and sugar, and increase the intake the fruit and vegetables (5).

Most of the information from scientifically studies indicates that an exercise program incorporating elements of physical activities performed by hunter-gatherers or foragers would be expected to confer a high level of fitness and other health benefits (3). Many of the positive health effects of exercise are realized by going from a sedentary lifestyle to even a relatively low- to-moderate levels of regular physical activity (57).

Physical exercise modulates the function of many physiological systems, such as the musculoskeletal, the cardiovascular and the nervous system, by inducing various adaptations to the increased mechanical load and/or metabolic stress of exercise. Many of these changes occur through epigenetic alterations of DNA, such as histone modifications, DNA methylations, expression of microRNAs and changes of the chromatin structure (58).

Humans are highly capable of performing the wide variety of physical activity required of a forager in the wild. A young adult can easily increase his metabolic rate by 10-fold when exercising and can sustain this rate of energy expenditure for a few minutes. It is not in common to find people who increase their energy output 100-fold above resting in maximal performance of very short durations. So, the human body architecture and physiology appear to be well organized to perform muscular work over a wide range of metabolic rate (59).

Training adaptations to physical exercise include skeletal muscle hypertrophy and mitochondrial biogenesis. Prolonged endurance training elicits a variety of metabolic and morphological gene expression including those related to mitochondrial biogenesis, fast slow fiber-type transformation and substrate metabolism. In contrast, heavy resistance exercise stimulates synthesis of contractile proteins responsible for muscle hypertrophy and maximal contractile force output (60).

Although indoor physical activity confers substantial health benefits, some evidence suggests exercise performed outside may provide added benefits for health and well-being such as the opportunity for sunlight exposure that stimulates the epidermis to synthesize vitamin D. In addition outside exercises find to reduce emotional stress and improve mood better than indoor exercise. Evidence indicates that a one-hour walk in a natural outdoor environment enhanced memory performance and attention span significantly better than a similar one-hour outdoor walk through crowded urban streets. Natural settings such as those containing grass, trees, and bodies of water, may offer better long-term adherence with an exercise regimen than indoor fitness activities (3).

THE PLEIOTROPIC POSITIVE EFFECTS OF EXERCISE

Ancient physicians, including Chinese (2600 BC) and Hippocrates (400 BC) believed in the value of physical activity for health. However by early 20th century, complete bed rest was prescribed for patients with acute myocardial infarction and the prevailing popular opinion was that exercise was dangerous (61). One of the pioneers whose work helped to change that tide of popular opinion was Jerry Morris, who undertook the first rigorous, epidemiological

studies investigating physical inactivity and chronic disease risk published in 1953 (62).

It is well known that exercise satisfies essential requirements for a healthy life. Small changes induced by exercise can create a ripple effect of benefits to the entire body.

Patients with chronic diseases often suffer from muscle wasting due to decreased physical activity or local and systemic inflammation (63). Large muscle mass probably protects against the accumulation of visceral fat. In fact, regular exercise protects against diseases associated with chronic low-grade systemic inflammation (64). Higher levels of habitual physical activity are associated with lower skeletal muscle inflammatory protein content, lower adipokine production. It is be one of the mechanisms through which regular exercise benefits long-term health (65). Overall, regular exercise prevents, or at least delays, the progression of a host of metabolic diseases including cardiovascular disease, insulin resistance, type 2 diabetes, and hypertension (66).

Furthermore, low intensity physical activity (e.g., walking) reduces symptom severity in patients with quiescent some chronic disease such as inflammatory bowel disease compared to non-exercising controls and, therefore, it has been observed that exercise as a therapeutic intervention can be as effective as the medications that are prescribed for chronic metabolic diseases (36, 67). One of the most prominent effects of exercise is the improvement in physical capacity of both healthy individuals and those with a disease (68).

Definively, exercise, even in the absence of significant weight loss, is an excellent preventative and therapeutic intervention for many chronic disorders (69).

THE EXERCISE-INDUCED ANTI-INFLAMMATORY FACTORS

The anti-inflammatory effects of regular exercise may be mediated via both a reduction in visceral fat mass (with a subsequent decreased release of adipokines) and the induction of an anti-inflammatory environment with each bout of exercise (70).

There are several features of acute exercise and chronic exercise training that suggest that a principal anti-inflammatory effect of exercise may be mediated via effects on Toll-Like Receptor (TLR) pathway activation. Specifically, exercise may reduce the availability of endogenous TLR4 ligands, decrease the expression of TLR4, and decrease the activation of TLR4 signaling. Overall, the exercise reduces activation of both TLR4 and the NLRP3 inflammasome and, therefore, reduce the levels of IL-1 β .

Exercise-induced decreases in monocyte TLR4 expression may be an important mechanism by which the anti-inflammatory effects of exercise are mediated. Circulating monocytes are the precursors to tissue macrophages with important role for pro inflammatory activity (71). Observations that both acute exercise (90 min of cycling in humans) (72) and exercise training (resistance training in elderly women) (73, 74) decrease the expression of TLR4 on the surface of monocytes have led to the proposal that a major anti-inflammatory effect of exercise may be via down regulation of TLR4 expression (36, 70). Importantly, however, the effects of exercise on TLR4 expression are not limited to monocytes.

Chronic exercise training can decrease the circulating levels of TLR ligands, specifically, saturated fatty free acids (FFAs) and oxidized LDLs that are known to be elevated in metabolic disease (75, 76).

It is mentioned that FFA leads to inflammasome activation and IL-1 β release through an AMPK-autophagy-ROS signaling pathway. In fact, intracellular accumulation of saturated fatty acid decreases Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase (AMPK) activity leading to defective autophagy and the accumulation of mitochondrial free radical (Reactive Oxygen Species - ROS), presumably by a deficiency in the clearance of dysfunctional mitochondria (mitophagy) (77).

When activated, such as by physical exercise, the AMPK, an essential mediator of fatty acid metabolism (78), results in an increased β oxidation of FFAs in mitochondria and decreased overall lipid load inside cells (79). By decreasing intracellular FFA and metabolites the ROS generation is decreased.

Additionally, AMPK is identified, as an anti-inflammatory agent because it directly phosphorylates and activates the mammalian homologue of autophagy-related 1 (Atg1) (80, 81), which is essential for autophagosome formation (82).

SECRETOME OF MUSCLE CELLS

In line with the acceptance of adipose tissue as an endocrine organ (83-85), pathbreaking work during the last decade demonstrated that skeletal muscle is an active endocrine organ releasing peptides, which might in part be responsible for the beneficial effect of exercise (7, 33, 86). These signaling molecules are described to communicate with cells in an autocrine/paracrine manner, locally within the muscles, or in an endocrine fashion to distant tissues. Hence, it is assumed that its contraction-regulated proteins play a pivotal role in the communication between muscle and other tissues such as adipose tissue, liver, pancreatic cells, bone and brain (32, 33, 87). Therefore, it is likely that the muscle secretome may contribute in the mediation of the health benefits of exercise (88).

Pedersen and coworkers identified and quantitatively analyzed 635 secreted proteins, including 35 growth factors, 40 cytokines, and 36 metallopeptidases (89). This finding provides a conceptual basis and a whole new paradigm for understanding how muscles communicate with other organs. The muscle secretome consists of several hundred secreted peptides, generically named myokines

Myokines are involved in exercise-associated metabolic changes, as well as in the metabolic changes following training adaptation (33). Myokines are of particular interest in exercise physiology for their roles in such functions as tissue regeneration and repair, maintenance of healthy bodily functioning, and immunomodulation. Moreover, exercise-induced myokines might be the potential candidates to provide beneficial effects by stimulating metabolic pathways, improving glucose uptake, improving fat oxidation, and regulating skeletal muscle regeneration (90).

Contracting skeletal muscles release myokines via an endocrine pattern, mediating direct anti-inflammatory effects, and/or specific effects on visceral fat. If the endocrine and paracrine functions of the muscle including myokines are

not stimulated through contractions, this will cause dysfunction of several organs and tissues of the body as well as an increased risk of chronic inflammatory diseases (52, 86).

Different muscle fiber types (slow twitch oxidative, intermediate and fast twitch fibers) release different clusters of myokines during contraction. This implies that variation of exercise types, particularly aerobic/endurance training and muscle contraction against resistance (strength training) may offer differing myokine-induced benefits.

Research of the last decade revealed that several myokines are regulated by contraction, like angiopoietin-like 4 (ANGPTL4), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), fibroblast growth factor 1 (FGF-1), fibroblast growth factor (FGF) 21, follistatin-like 1 (FSTL1), insulin-like growth factor 1 (IGF-1), fibroblast growth factor (FGF) 2, interleukin (IL)-6, IL-7, IL-15, irisin, leukemia inhibitory factor (LIF), myonectin, myostatin, and vascular endothelial growth factor (VEGF) (51, 52, 91) and other muscle-cell-derived proteins include calprotectin (92) and, erythropoietin (92). However, limited information is available on mostly putative myokines, and their induction in skeletal muscle during exercise and their effect has not been consistently demonstrated (93-95). Presently identified myokines exert endocrine, paracrine or autocrine effects (52). Some of the myokines have been shown to be anabolic to skeletal muscle. Furthermore, some myokines have been shown to have systemic effects on the liver and to mediate cross-talk between the intestine and pancreatic islets, thereby furthering many of the metabolic effects of exercise. Finally, other myokines are of importance for bone health and the endothelial function of the vascular system (40). Hence, by clustering these skeletal muscle-derived proteins according to their postulated function revealed that these myokines can be sorted to several groups, including myokines contributing to energy metabolism, angiogenesis, blood vessel regulation, and myogenesis (96).

ANTI-INFLAMMATORY FACTORS

One of potential benefits of myokines on treatment of chronic disease are the potential anti-inflammatory effect associated to the physical exercise, where an exercise-induced increase in myokines may counteract TNF-driven insulin

resistance and appears to be involved in mediating both systemic as well as local anti-inflammatory effects (32, 86).

The myokine anti-inflammatory responses are exercise-related and each bout of exercise might provoke an anti-inflammatory environment. For example, IL-6 is the first detectable cytokine released into the blood from the contracting skeletal muscle and it induces a subsequent increase in the production of IL-1 receptor antagonist (IL-1ra) and IL-10 by blood mononuclear cells, thus presenting an anti-inflammatory effect (97). Moreover, IL-6 and other myokines, such as IL-15 and FSTL-1, mediate long-term exercise-induced improvements in fat distribution, prevention of abdominal adiposity, improve endothelial function, and thereby might have a potential effect on inflammation (40, 51, 52)

ANTI-INFLAMMATORY ACTIONS

Usually, the physical exercise is followed by systemic anti-inflammatory cytokine responses including, for example, the appearance of IL-1 receptor antagonist (IL-1ra) and the anti-inflammatory cytokine IL-10 (98, 99),(7, 97). Nevertheless, concentrations of the chemokines IL-8, macrophage inflammatory protein 1 α (MIP-1 α) and MIP-1 β are elevated after strenuous exercise.

The increase in the plasma concentration of IL-6 during exercise has been a consistent finding (33) and, it is most often classified as a pro-inflammatory cytokine, although data also suggest that IL-6 regulated acute phase proteins are anti-inflammatory (89, 100, 101) and immunosuppressive, and may negatively regulate the acute phase response (64).

In its anti-inflammatory effects, IL-6 induces increases on plasma cortisol levels and, consequently, lead to an increase in circulating neutrophils and a decrease in the lymphocyte number without effects on plasma epinephrine, body temperature, mean arterial pressure, or heart rate. Therefore, IL-6 is involved in exercise-effects on leukocyte homeostasis and trafficking (97).

Moreover, both exercise and IL-6 infusion suppress TNF- α production in humans (102). Though, an acute bout of physical activity is accompanied by responses that in many respects are similar to those induced by infection and sepsis, there are some important differences in the cytokine response to exercise from that elicited by severe infection.

The striking difference between exercise and sepsis with regard to cytokine responses is that the classical pro-inflammatory cytokines, TNF- α and IL-1 β , in general do not increase with exercise. Exception is in highly strenuous prolonged exercise, such as marathon running, that can result in a small increase in the plasma concentration of TNF (33).

Today it is known that muscle is unique in its ability to produce IL-6 during contraction in a completely TGF-independent mode, which suggests a major involvement of this cytokine in a regulation of metabolism, which is not considered to be an inflammatory mediator (103).

Both the upstream and downstream signaling pathways for IL-6 differ markedly between myocytes and macrophages (33). Unlike IL-6 signaling in macrophages, which is dependent upon activation of the nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway, expression of intramuscular IL-6 is regulated by a network of signalling cascades that probably involves cross-talk between the Ca²⁺-NFAT (nuclear factor of activated T-cells) and glycogen-p38 MAPK (mitogen-activated protein kinase) pathways (100).

Therefore, when IL-6 activates monocytes or macrophages, it creates a pro inflammatory response, whereas contraction-induced activation of IL-6 and its signalling in muscle cells is independent of a preceding TNF response or of NF- κ B activation (100). Therefore, IL-6 seems to be central to mediating the acute anti-inflammatory effects of exercise.

Systemic low-level inflammation is defined as 2- to 4-fold elevations in circulating levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, naturally occurring cytokine antagonists, and acute-phase proteins, as well as minor increases in counts of neutrophils and natural killer cells (37-39).

In one model of 'low-grade' inflammation, a low dose (0.06 ng/kg) of *Escherichia coli* endotoxin was administered to human healthy volunteers, who were randomized to either rest or exercise prior to the infusion (104). In resting individuals, endotoxin induced a 2–3-fold-increase in the circulating concentration of TNF. By contrast, when the participants performed 3 h of ergometer cycling and received the endotoxin bolus at 2.5 h, the TNF response was prevented, suggesting that acute exercise inhibits TNF production. Additionally, IL-6 inhibits lipopolysaccharide-induced TNF production in cultured

human monocytes (105). Moreover, infusion of recombinant human IL-6 to mimic the exercise-induced IL-6 response inhibited the endotoxin-induced increase in circulating levels of TNF (104). Therefore, although TNF stimulates the production of IL-6, IL-6 induces a negative feedback to inhibit TNF production.

The fact that the classical pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-1 β in general do not increase with exercise, whereas exercise provokes an increase in circulating levels of well-known anti-inflammatory cytokines and cytokine inhibitors such as IL-1ra, IL-10 and sTNF-R, suggests that exercise provokes an environment of anti-inflammatory cytokines. Thus, the anti-inflammatory effects of IL-6 are demonstrated by the finding that IL-6 stimulates the production of the classical anti-inflammatory cytokines IL-1ra and IL-10.

Thus, in general, the cytokine response to dynamic concentric exercise is not preceded by an increase in TNF or IL-1 β ; the cytokine response to exercise and sepsis differs with regard to these cytokines. Therefore, human skeletal muscle is unique in that during contraction it can produce strictly TNF-independent IL-6, suggesting that muscular IL-6 has a role in metabolism rather than in inflammation.

Furthermore, IL-6 induces an increase in cortisol and thereby in neutrocytosis and late lymphopenia, to the same magnitude and with the same kinetics as during exercise, suggesting that muscle-derived IL-6 is involved in exercise-effects on leukocyte homeostasis and trafficking.

IL-6 probably also mediates some of the anti-inflammatory and immunoregulatory effects of exercise IL-6 inhibits lipopolysaccharide-induced TNF production in cultured human monocytes. In addition, both recombinant human IL-6 infusion and exercise inhibit the endotoxin-induced increase in circulating levels of TNF.

Hence, the elevated systemic levels of IL-6 during and following exercise could be one of the mechanisms by which regular exercise provides protection against the development of chronic diseases (65).

FINAL CONSIDERATIONS

There is strong epidemiological evidence indicating that regular physical activity (PA) is associated with reduced rates of all-cause mortality, cardiovascular disease (CVD), hypertension, stroke, metabolic syndrome, T2DM, breast and colon cancer, depression, and falling (11). The benefits of PA are such that a dose response is usually observed in the general population. Higher Moderate-Vigorous PA levels [≥ 450 min/week, clearly above the minimum international recommendations of 150 min/wk of Moderate-Vigorous PA (106) are associated with longer life expectancy (107). Athletes, who are those humans sustaining the highest possible PA levels, live longer than their nonathletic counterparts (108).

Skeletal-muscle fibers can produce several hundred secreted factors, including proteins, growth factors, cytokines, and metalloproteinases (109-113), with such secretory capacity increasing during muscle contractions (64, 114-119), myogenesis (110, 120, 121), and muscle remodeling (122), or after exercise training (112). Muscle-derived molecules exerting either paracrine or endocrine effects (64) are strong candidates to make up a substantial fraction of the exercise polypill exerting putative protective role against disease phenotypes.

Many proteins produced by skeletal muscle are dependent upon contraction; therefore, physical inactivity probably leads to an altered signalling response, which could provide a potential mechanism for the association between sedentary behaviour and many chronic (physical inactivity-induced) diseases.

THE POLYPILL CONCEPT OF EXERCISE

Exercise, and especially the contracting muscle, is indeed a source of numerous drug-like molecules with beneficial effects across all ages. Furthermore, regular exercise is probably the lifestyle intervention with the most profound upregulating effect on hundreds of genes involved in tissue maintenance and homeostasis, implying a complex cross talk between muscles and other tissues.

There is strong epidemiological evidence on the beneficial effects of regular exercise, which are likely to go well beyond reducing CVD risk factors. Furthermore, exercise benefits can overcome those of common drugs when one considers that the exercise polypill combines preventive, multi-systemic effects with little adverse consequences and at lower cost (123).

Wald and Law first described a combination pill for CVD prevention, which they called a “polypill” (124). In 2001, a World Health Organization and Wellcome Trust meeting of experts concluded that a fixed-dose polypill containing aspirin, folic acid, statin, and two BP-lowering agents. The strategy was to simultaneously reduce 3 cardiovascular risk factors (LDL-cholesterol, hypertension, and serum homocysteine) and, may improve adherence to treatment as well as substantially reduce the cost of the drugs, particularly for low- and middle-income countries (125).

In 2003, Wald and Law claimed that CVD could be reduced by 88% and strokes by 80% if all those over 55 years of age were given a polypill containing three low-dose BP-lowering medications: a statin, low-dose aspirin, and folic acid (124). This controversial and provocative approach of “medicalizing” the population has been followed by more targeted approaches. For instance, a large clinical trial is being conducted in five countries to investigate the effects of a polypill (aspirin, an ACE inhibitor, and a statin) on ischemic heart disease recurrence (126). Paradoxically, the pandemic spread of cardio-metabolic diseases has paralleled the ground-breaking advances in pharmacology, and CVD remains the leading cause of death worldwide (127).

Despite provocative reports in the literature, e.g., orally active drugs such as the AMPK-activator 5-amino-1- β -D-ribofuranosyl-imidazole-4-carboxamide (AICAR) can increase endurance without exercise training (128), it would be unrealistic to think that the multi-systemic benefits of regular PA can be replaced by ingesting daily an “exercise-like” polypill (129, 130).

Compared with drugs, exercise is available at low cost and relatively free of adverse effects (123). Although several studies have identified multiple mechanisms by which regular physical activity may decrease morbidity and mortality rates associated with CHD (131) perhaps the best summary was published 30 years ago describing exercise (running) as “...an agent with lipid-

lowering, antihypertensive, positive inotropic, negative chronotropic, vasodilating, diuretic, anorexigenic, weight-reducing, cathartic, hypoglycemic, tranquilizing, hypnotic and antidepressive qualities” (132). Hence, polypill-like benefits are achievable with a drug-free intervention, regular physical activity.

With regard to aging, the “oldest old” are the most rapidly growing population segment among westerners. As opposed to exercise, no drug intervention has proven efficient to maintain muscle fitness, a key factor to ensure independent living throughout all stages of life (123) thereby, “too much rest in old age seems to be a killer”.

REFERENCES

1. di Costanzo J. Paleolithic nutrition: a model for the future? *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2000;3 (2):87-92.
2. Simopoulos AP. Genetic variation and nutrition. *Nutrition reviews*. 1999;57(5 Pt 2):S10-9.
3. O'Keefe JH, Vogel R, Lavie CJ, Cordain L. Exercise like a hunter-gatherer: a prescription for organic physical fitness. *Progress in cardiovascular diseases*. 2011;53(6):471-9.
4. Tremblay MS, Esliger DW, Copeland JL, Barnes JD, Bassett DR. Moving forward by looking back: lessons learned from long-lost lifestyles. *Applied physiology, nutrition, and metabolism*. 2008; 33 (4): 836-42.
5. WHO. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva: WHO/FAO. Expert Consultation on diet, nutrition and prevention of chronic diseases, 2002.
6. Duzova H. Skeletal muscle, myokines and health. *Medicine Science*. 2012;1 (3):211-31.
7. Pedersen BK. The diseasome of physical inactivity--and the role of myokines in muscle--fat cross talk. *The Journal of physiology*. 2009;587(Pt 23):5559-68.
8. Bronnum-Hansen H, Juel K, Davidsen M, Sorensen J. Impact of selected risk factors on expected lifetime without long-standing, limiting illness in Denmark. *Preventive medicine*. 2007;45(1):49-53.
9. Booth FW, Chakravarthy MV, Gordon SE, Spangenburg EE. Waging war on physical inactivity: using modern molecular ammunition against an ancient enemy. *Journal of applied physiology*. 2002;93(1):3-30.
10. Blair SN. Physical inactivity: the biggest public health problem of the 21st century. *British journal of sports medicine*. 2009;43(1):1-2.
11. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an

analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*. 2012;380(9838):219-29.

12. Voight BF, Kudaravalli S, Wen X, Pritchard JK. A map of recent positive selection in the human genome. *PLoS biology*. 2006;4(3):e72.

13. Cordain L, Gotshall RW, Eaton SB, Eaton SB, 3rd. Physical activity, energy expenditure and fitness: an evolutionary perspective. *International journal of sports medicine*. 1998;19(5):328-35.

14. O'Keefe JH, Vogel R, Lavie CJ, Cordain L. Achieving hunter-gatherer fitness in the 21(st) century: back to the future. *The American journal of medicine*. 2010;123(12):1082-6.

15. Bassett DR. Physical activity of Canadian and American children: a focus on youth in Amish, Mennonite, and modern cultures. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. 2008;33(4):831-5.

16. Hallal PC, Andersen LB, Bull FC, Guthold R, Haskell W, Ekelund U, et al. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet*. 2012;380(9838):247-57.

17. Timmons JA, Knudsen S, Rankinen T, Koch LG, Sarzynski M, Jensen T, et al. Using molecular classification to predict gains in maximal aerobic capacity following endurance exercise training in humans. *Journal of applied physiology*. 2010;108(6):1487-96.

18. Booth FW, Laye MJ, Lees SJ, Rector RS, Thyfault JP. Reduced physical activity and risk of chronic disease: the biology behind the consequences. *European journal of applied physiology*. 2008;102(4):381-90.

19. Booth FW, Lees SJ. Fundamental questions about genes, inactivity, and chronic diseases. *Physiological genomics*. 2007;28(2):146-57.

20. Heitmann BL, Frederiksen P. Thigh circumference and risk of heart disease and premature death: prospective cohort study. *Bmj*. 2009;339:b3292.

21. Haffner SM. Abdominal adiposity and cardiometabolic risk: do we have all the answers? *The American journal of medicine*. 2007;120(9 Suppl 1):S10-6; discussion S6-7.

22. Bays HE. "Sick fat," metabolic disease, and atherosclerosis. *The American journal of medicine*. 2009;122(1 Suppl):S26-37.

23. Whitmer RA, Gustafson DR, Barrett-Connor E, Haan MN, Gunderson EP, Yaffe K. Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later. *Neurology*. 2008;71(14):1057-64.

24. Giovannucci E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: a review. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;86(3):s836-42.

25. Xue F, Michels KB. Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;86(3):s823-35.

26. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *The New England journal of medicine*. 2008;359(20):2105-20.
27. Brandt C, Pedersen BK. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. *Journal of biomedicine & biotechnology*. 2010;2010:520258.
28. Olsen RH, Krogh-Madsen R, Thomsen C, Booth FW, Pedersen BK. Metabolic responses to reduced daily steps in healthy nonexercising men. *Jama*. 2008;299(11):1261-3.
29. Krogh-Madsen R, Pedersen M, Solomon TP, Knudsen SH, Hansen LS, Karstoft K, et al. Normal physical activity obliterates the deleterious effects of a high-caloric intake. *Journal of applied physiology*. 2014;116(3):231-9.
30. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of applied physiology*. 2005;98(4):1154-62.
31. Fischer CP, Berntsen A, Perstrup LB, Eskildsen P, Pedersen BK. Plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2007;17(5):580-7.
32. Pedersen BK. Muscles and their myokines. *The Journal of experimental biology*. 2011;214(Pt 2):337-46.
33. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiological reviews*. 2008;88(4):1379-406.
34. Yudkin JS. Inflammation, obesity, and the metabolic syndrome. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2007;39(10):707-9.
35. Festa A, D'Agostino R, Jr., Tracy RP, Haffner SM, Insulin Resistance Atherosclerosis S. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*. 2002;51(4):1131-7.
36. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature*. 2008;454(7203):463-9.
37. Bruunsgaard H, Pedersen AN, Schroll M, Skinhoj P, Pedersen BK. Impaired production of proinflammatory cytokines in response to lipopolysaccharide (LPS) stimulation in elderly humans. *Clinical and experimental immunology*. 1999;118(2):235-41.
38. Bruunsgaard H, Ladelund S, Pedersen AN, Schroll M, Jorgensen T, Pedersen BK. Predicting death from tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in 80-year-old people. *Clinical and experimental immunology*. 2003;132(1):24-31.
39. Bruunsgaard H, Pedersen BK. Age-related inflammatory cytokines and disease. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2003;23(1):15-39.

40. Benatti FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. *Nature reviews Rheumatology*. 2015;11(2):86-97.
41. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-7.
42. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(9):3338-42.
43. Mohamed-Ali V, Flower L, Sethi J, Hotamisligil G, Gray R, Humphries SE, et al. beta-Adrenergic regulation of IL-6 release from adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(12):5864-9.
44. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation*. 2002;106(16):2067-72.
45. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 1998;12(1):57-65.
46. Dinarello CA, Simon A, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nature reviews Drug discovery*. 2012;11(8):633-52.
47. Masters SL, Dunne A, Subramanian SL, Hull RL, Tannahill GM, Sharp FA, et al. Activation of the NLRP3 inflammasome by islet amyloid polypeptide provides a mechanism for enhanced IL-1beta in type 2 diabetes. *Nature immunology*. 2010;11(10):897-904.
48. Freigang S, Ampenberger F, Weiss A, Kanneganti TD, Iwakura Y, Hersberger M, et al. Fatty acid-induced mitochondrial uncoupling elicits inflammasome-independent IL-1alpha and sterile vascular inflammation in atherosclerosis. *Nature immunology*. 2013;14(10):1045-53.
49. Castellano V. Cytokine and neurotrophin response to acute and chronic aerobic exercise in individuals with multiple sclerosis. University of Florida. Thesis. 2006.
50. Dyck DJ, Heigenhauser GJ, Bruce CR. The role of adipokines as regulators of skeletal muscle fatty acid metabolism and insulin sensitivity. *Acta physiologica*. 2006;186(1):5-16.
51. Pedersen BK. Muscle as a secretory organ. *Comprehensive Physiology*. 2013;3(3):1337-62.
52. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nature reviews Endocrinology*. 2012;8(8):457-65.
53. Plomgaard P, Bouzakri K, Krogh-Madsen R, Mittendorfer B, Zierath JR, Pedersen BK. Tumor necrosis factor-alpha induces skeletal muscle insulin

resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation. *Diabetes*. 2005;54(10):2939-45.

54. Nguyen MT, Satoh H, Favelyukis S, Babendure JL, Imamura T, Sbodio JI, et al. JNK and tumor necrosis factor-alpha mediate free fatty acid-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *The Journal of biological chemistry*. 2005;280(42):35361-71.

55. Plomgaard P, Fischer CP, Ibfelt T, Pedersen BK, van Hall G. Tumor necrosis factor-alpha modulates human in vivo lipolysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(2):543-9.

56. Khovidhunkit W, Memon RA, Feingold KR, Grunfeld C. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *The Journal of infectious diseases*. 2000;181 Suppl 3:S462-72.

57. Pate R. Historical perspectives on physical activity, fitness, and health. Chapter 2.

58. Ntanasis-Stathopoulos J, Tzanninis JG, Philippou A, Koutsilieris M. Epigenetic regulation on gene expression induced by physical exercise. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2013;13(2):133-46.

59. Bouchard C, Blair SN, WL H. Why study physical activity and health. Chapter 1.

60. Coffey VG, Hawley JA. The molecular bases of training adaptation. *Sports medicine*. 2007;37(9):737-63.

61. Rook A. An investigation into the longevity of Cambridge sportsmen. *British medical journal*. 1954;1(4865):773-7.

62. Blair SN, Davey Smith G, Lee IM, Fox K, Hillsdon M, McKeown RE, et al. A tribute to Professor Jeremiah Morris: the man who invented the field of physical activity epidemiology. *Annals of epidemiology*. 2010;20(9):651-60.

63. Roubenoff R. Physical activity, inflammation, and muscle loss. *Nutrition reviews*. 2007;65(12 Pt 2):S208-12.

64. Pedersen BK, Akerstrom TC, Nielsen AR, Fischer CP. Role of myokines in exercise and metabolism. *Journal of applied physiology*. 2007;103(3):1093-8.

65. Gleeson M. Immune function in sport and exercise. *Journal of applied physiology*. 2007;103(2):693-9.

66. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Comprehensive Physiology*. 2012;2(2):1143-211.

67. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England journal of medicine*. 2002;346(6):393-403.

68. Booth FW, Laye MJ. Lack of adequate appreciation of physical exercise's complexities can pre-empt appropriate design and interpretation in scientific discovery. *The Journal of physiology*. 2009;587(Pt 23):5527-39.

69. Hu FB, Willett WC, Li T, Stampfer MJ, Colditz GA, Manson JE. Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women. *The New England journal of medicine*. 2004;351(26):2694-703.
70. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature reviews Immunology*. 2011;11(9):607-15.
71. Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nature medicine*. 2012;18(3):363-74.
72. Lancaster GI, Khan Q, Drysdale P, Wallace F, Jeukendrup AE, Drayson MT, et al. The physiological regulation of toll-like receptor expression and function in humans. *The Journal of physiology*. 2005;563(Pt 3):945-55.
73. Flynn MG, McFarlin BK, Phillips MD, Stewart LK, Timmerman KL. Toll-like receptor 4 and CD14 mRNA expression are lower in resistive exercise-trained elderly women. *Journal of applied physiology*. 2003;95(5):1833-42.
74. McFarlin BK, Flynn MG, Campbell WW, Stewart LK, Timmerman KL. TLR4 is lower in resistance-trained older women and related to inflammatory cytokines. *Medicine and science in sports and exercise*. 2004;36(11):1876-83.
75. Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, Smith K, Armstrong A, Thompson MW, et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology*. 2009;50(4):1105-12.
76. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *The New England journal of medicine*. 2002;347(19):1483-92.
77. Wen H, Gris D, Lei Y, Jha S, Zhang L, Huang MT, et al. Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. *Nature immunology*. 2011;12(5):408-15.
78. Steinberg GR, Kemp BE. AMPK in Health and Disease. *Physiological reviews*. 2009;89(3):1025-78.
79. Wang S, Zhang M, Liang B, Xu J, Xie Z, Liu C, et al. AMPK α 2 deletion causes aberrant expression and activation of NAD(P)H oxidase and consequent endothelial dysfunction in vivo: role of 26S proteasomes. *Circulation research*. 2010;106(6):1117-28.
80. Egan DF, Shackelford DB, Mihaylova MM, Gelino S, Kohnz RA, Mair W, et al. Phosphorylation of ULK1 (hATG1) by AMP-activated protein kinase connects energy sensing to mitophagy. *Science*. 2011;331(6016):456-61.
81. Kim J, Kundu M, Viollet B, Guan KL. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nature cell biology*. 2011;13(2):132-41.
82. Levine B, Mizushima N, Virgin HW. Autophagy in immunity and inflammation. *Nature*. 2011;469(7330):323-35.
83. Adamczak M, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ. *Seminars in nephrology*. 2013;33(1):2-13.

84. Lehr S, Hartwig S, Sell H. Adipokines: a treasure trove for the discovery of biomarkers for metabolic disorders. *Proteomics Clinical applications*. 2012;6(1-2):91-101.
85. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature reviews Immunology*. 2011;11(2):85-97.
86. Pedersen BK. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. *Brain, behavior, and immunity*. 2011;25(5):811-6.
87. Ellingsgaard H, Hauselmann I, Schuler B, Habib AM, Baggio LL, Meier DT, et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nature medicine*. 2011;17(11):1481-9.
88. Yoon JH, Song P, Jang JH, Kim DK, Choi S, Kim J, et al. Proteomic analysis of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha)-induced L6 myotube secretome reveals novel TNF-alpha-dependent myokines in diabetic skeletal muscle. *Journal of proteome research*. 2011;10(12):5315-25.
89. Pedersen BK. Muscular interleukin-6 and its role as an energy sensor. *Medicine and science in sports and exercise*. 2012;44(3):392-6.
90. So B, Hee-Jae K, Kim J, W. S. Exercise-induced myokines in health and metabolic diseases. *Integrative Medicine Research*. 2014;3:172-79.
91. Raschke S, Eckel J. Adipo-myokines: two sides of the same coin--mediators of inflammation and mediators of exercise. *Mediators of inflammation*. 2013;2013:320724.
92. Mortensen OH, Andersen K, Fischer C, Nielsen AR, Nielsen S, Akerstrom T, et al. Calprotectin is released from human skeletal muscle tissue during exercise. *The Journal of physiology*. 2008;586(14):3551-62.
93. Broholm C, Laye MJ, Brandt C, Vadalasetty R, Pilegaard H, Pedersen BK, et al. LIF is a contraction-induced myokine stimulating human myocyte proliferation. *Journal of applied physiology*. 2011;111(1):251-9.
94. Chan MH, Carey AL, Watt MJ, Febbraio MA. Cytokine gene expression in human skeletal muscle during concentric contraction: evidence that IL-8, like IL-6, is influenced by glycogen availability. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2004;287(2):R322-7.
95. Vega SR, Struder HK, Wahrmann BV, Schmidt A, Bloch W, Hollmann W. Acute BDNF and cortisol response to low intensity exercise and following ramp incremental exercise to exhaustion in humans. *Brain research*. 2006;1121:59-65.
96. Yoon JH, Kim J, Song P, Lee TG, Suh PG, Ryu SH. Secretomics for skeletal muscle cells: a discovery of novel regulators? *Advances in biological regulation*. 2012;52(2):340-50.
97. Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Moller K, Pedersen BK. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2003;285(2):E433-7.

98. Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *The Journal of physiology*. 1999;515 (Pt 1):287-91.
99. Ostrowski K, Schjerling P, Pedersen BK. Physical activity and plasma interleukin-6 in humans--effect of intensity of exercise. *European journal of applied physiology*. 2000;83(6):512-5.
100. Munoz-Canoves P, Scheele C, Pedersen BK, Serrano AL. Interleukin-6 myokine signaling in skeletal muscle: a double-edged sword? *The FEBS journal*. 2013;280(17):4131-48.
101. Pal M, Febbraio MA, Whitham M. From cytokine to myokine: the emerging role of interleukin-6 in metabolic regulation. *Immunology and cell biology*. 2014;92(4):331-9.
102. Nielsen S, Pedersen BK. Skeletal muscle as an immunogenic organ. *Current opinion in pharmacology*. 2008;8(3):346-51.
103. Keller C, Hellsten Y, Steensberg A, Pedersen BK. Differential regulation of IL-6 and TNF-alpha via calcineurin in human skeletal muscle cells. *Cytokine*. 2006;36(3-4):141-7.
104. Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S, Febbraio M, Pedersen BK. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF-alpha production in humans. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2003;17(8):884-6.
105. Schindler R, Mancilla J, Endres S, Ghorbani R, Clark SC, Dinarello CA. Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood*. 1990;75(1):40-7.
106. WHO. World Health Organization. *Recommendations on Physical Activity for Health*. Geneva, Switzerland: WHO Press. 2010.
107. Moore SC, Patel AV, Matthews CE, Berrington de Gonzalez A, Park Y, Katki HA, et al. Leisure time physical activity of moderate to vigorous intensity and mortality: a large pooled cohort analysis. *PLoS medicine*. 2012;9(11):e1001335.
108. Ruiz JR, Moran M, Arenas J, Lucia A. Strenuous endurance exercise improves life expectancy: it's in our genes. *British journal of sports medicine*. 2011;45(3):159-61.
109. Bortoluzzi S, Scannapieco P, Cestaro A, Danieli GA, Schiaffino S. Computational reconstruction of the human skeletal muscle secretome. *Proteins*. 2006;62(3):776-92.
110. Henningsen J, Rigbolt KT, Blagoev B, Pedersen BK, Kratchmarova I. Dynamics of the skeletal muscle secretome during myoblast differentiation. *Molecular & cellular proteomics : MCP*. 2010;9(11):2482-96.
111. Norheim F, Raastad T, Thiede B, Rustan AC, Drevon CA, Haugen F. Proteomic identification of secreted proteins from human skeletal muscle cells

and expression in response to strength training. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2011;301(5):E1013-21.

112. Roca-Rivada A, Al-Massadi O, Castelao C, Senin LL, Alonso J, Seoane LM, et al. Muscle tissue as an endocrine organ: comparative secretome profiling of slow-oxidative and fast-glycolytic rat muscle explants and its variation with exercise. *Journal of proteomics*. 2012;75(17):5414-25.

113. Yoon JH, Yea K, Kim J, Choi YS, Park S, Lee H, et al. Comparative proteomic analysis of the insulin-induced L6 myotube secretome. *Proteomics*. 2009;9(1):51-60.

114. Aoi W, Naito Y, Takagi T, Tanimura Y, Takanami Y, Kawai Y, et al. A novel myokine, secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC), suppresses colon tumorigenesis via regular exercise. *Gut*. 2013;62(6):882-9.

115. Choi KM, Kim JH, Cho GJ, Baik SH, Park HS, Kim SM. Effect of exercise training on plasma visfatin and eotaxin levels. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2007;157(4):437-42.

116. Guelfi KJ, Casey TM, Giles JJ, Fournier PA, Arthur PG. A proteomic analysis of the acute effects of high-intensity exercise on skeletal muscle proteins in fasted rats. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2006;33(10):952-7.

117. Holloway KV, O'Gorman M, Woods P, Morton JP, Evans L, Cable NT, et al. Proteomic investigation of changes in human vastus lateralis muscle in response to interval-exercise training. *Proteomics*. 2009;9(22):5155-74.

118. Mahoney DJ, Parise G, Melov S, Safdar A, Tarnopolsky MA. Analysis of global mRNA expression in human skeletal muscle during recovery from endurance exercise. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2005;19(11):1498-500.

119. Ouchi N, Oshima Y, Ohashi K, Higuchi A, Ikegami C, Izumiya Y, et al. Follistatin-like 1, a secreted muscle protein, promotes endothelial cell function and revascularization in ischemic tissue through a nitric-oxide synthase-dependent mechanism. *The Journal of biological chemistry*. 2008;283(47):32802-11.

120. Chan CY, Masui O, Krakovska O, Belozzerov VE, Voisin S, Ghanny S, et al. Identification of differentially regulated secretome components during skeletal myogenesis. *Molecular & cellular proteomics : MCP*. 2011;10(5):M110 004804.

121. Chan XC, McDermott JC, Siu KW. Identification of secreted proteins during skeletal muscle development. *Journal of proteome research*. 2007;6(2):698-710.

122. Zeng L, Akasaki Y, Sato K, Ouchi N, Izumiya Y, Walsh K. Insulin-like 6 is induced by muscle injury and functions as a regenerative factor. *The Journal of biological chemistry*. 2010;285(46):36060-9.

123. Fiuza-Luces C, Garatachea N, Berger NA, Lucia A. Exercise is the real polypill. *Physiology*. 2013;28(5):330-58.
124. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *Bmj*. 2003;326(7404):1419.
125. WHO. World Health Organization. Secondary Prevention of Non-communicable Disease in Low and Middle Income Countries Through Community- Based and Health Service Interventions. Geneva, Switzerland: WHO Press, 2002.
126. Fuster V, Sanz G. [Fixed-dose compounds and the secondary prevention of ischemic heart disease]. *Revista espanola de cardiologia*. 2011;64 Suppl 2:3-9.
127. Mendis S, Lindholm LH, Anderson SG, Alwan A, Koju R, Onwubere BJ, et al. Total cardiovascular risk approach to improve efficiency of cardiovascular prevention in resource constrain settings. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(12):1451-62.
128. Narkar VA, Downes M, Yu RT, Emblar E, Wang YX, Banayo E, et al. AMPK and PPARdelta agonists are exercise mimetics. *Cell*. 2008;134(3):405-15.
129. Church TS, Blair SN. When will we treat physical activity as a legitimate medical therapy...even though it does not come in a pill? *British journal of sports medicine*. 2009;43(2):80-1.
130. Goodyear LJ. The exercise pill--too good to be true? *The New England journal of medicine*. 2008;359(17):1842-4.
131. Franklin BA, de Jong A, Kahn JK, McCullough PA. Fitness and mortality in the primary and secondary prevention of coronary artery disease: does the effort justify the outcome? . *Am J Med Sports*. 2004;6:23-7.
132. Roberts WC. An agent with lipid-lowering, antihypertensive, positive inotropic, negative chronotropic, vasodilating, diuretic, anorexigenic, weight-reducing, cathartic, hypoglycemic, tranquilizing, hypnotic and antidepressive qualities. *The American journal of cardiology*. 1984;53(1):261-2.

Capítulo 2:
Artigo Original



Determinantes da Baixa Aptidão Muscular e da Responsividade de Adultos Participantes de Programa para Mudança do Estilo de Vida

Determinants Of Low Muscle Mass And Of Its Responsiveness To A Lifestyle Modification Program In a Community-Based Adults

RODRIGO MINORU MANDA^{1,2} & ROBERTO CARLOS BURINI¹

¹*Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição (CeMENutri) - Departamento de Saúde Pública - Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP - Universidade Estadual Paulista*

²*Pós Graduação em Patologia - Departamento de Patologia - Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP - Universidade Estadual Paulista*

RESUMO

O tecido muscular esquelético está relacionado com o gasto energético total, homeostase protéica bem como capacidades antioxidantes e de equilíbrio ácido-básico do organismo. Redução significativa da massa muscular, sarcopenia, é considerada como síndrome contemporânea relacionada ao estilo de vida moderno, com hábitos sedentários e inadequação alimentar. **OBJETIVO:** Avaliar o efeito de programa para mudança do estilo de vida sobre a massa muscular e os determinantes de sua responsividade em adultos. **METODOLOGIA:** 539 indivíduos (82,2% mulheres, 52,9 ± 11,8 anos) clinicamente selecionados para participação no Programa Mexa-se Pró Saúde, foram submetidos a 10 semanas de protocolo de intervenção com exercícios físicos supervisionados (aeróbio e força) e aconselhamento nutricional. Inicialmente foram submetidos a avaliação clínica/médica (da pressão arterial e aptidão cardiorrespiratória), antropométricas, de composição corporal, dietéticas, de aptidão física (flexibilidade e força de preensão manual) e análises bioquímicas, incluindo resistência insulínica (HOMA-IR), estresse oxidativo (Malondialdeído) e estresse inflamatório (Proteína C-reativa). As análises estatísticas foram realizadas pelo software SAS 9.2, adotando $p < 0,05$. **RESULTADOS:** Ao ingressarem no programa (M0) os indivíduos foram divididos em quartis de IMM, de acordo com gênero. Os indivíduos sarcopênicos (Índice de Massa Muscular - IMM < p25) apresentaram menores indicadores de adiposidade (Índice de Massa Corporal, Circunferência Abdominal, Diâmetro Abdominal Sagital), menor ingestão de macronutrientes, (onde somente as mulheres apresentaram menor consumo de proteína e os homens menor ingestão energética total), menores concentrações de ácido úrico e menores valores de %Gordura Corporal e Força de Preensão Manual, apenas nas mulheres. A circunferência abdominal elevada foi determinante para os valores de IMM no momento basal. Após 10 semanas de intervenção, 64,3% dos indivíduos deixaram de ser sarcopênicos, apresentando melhoras significativas na aptidão física (tempo de esteira, VO₂max, Flexibilidade e Força de Preensão Manual), adiposidade (Circunferência Abdominal), e redução de Proteína C-Reativa, triglicerídios, gama GT, pressão arterial, resistência insulínica (limitado ao ganho de 2% de massa muscular) e aumento de HDL. Análise de regressão logística indica que o %GC apresenta fator de risco para o ganho de massa muscular, porém seu efeito é neutralizado com o ajuste para IMC. **CONCLUSÃO:** o programa Mexa-se Pró Saúde representa estratégia eficaz na melhoria de parâmetros metabólicos relacionando aos agravos crônicos não transmissíveis, com indicativos positivos de que seus efeitos estejam atrelados a melhor aptidão muscular obtida com a intervenção.

Palavras Chave: *Massa Muscular, Sarcopenia, Mudança do Estilo de Vida, Bioquímica, Exercícios Físicos, Ingestão Alimentar, Gordura Corporal*

ABSTRACT

Muscle mass is related to whole-body energy and protein homeostasis as well as its acid-basic and antioxidant capacity. Lower muscle mass (sarcopenia) is a contemporary syndrome related to sedentary and inadequacy diet lifestyles.

AIM: To define the major determinants of low muscle mass in a community-based cohort and the effective response to a Lifestyle Modification Program.

METHODS: 539 subjects (82.2% female, 52.9 ± 11.8 years old) ethical and clinically selected to our ongoing epidemiological study (Move for Health - from 2005 to 2016), met the inclusion criteria. They were assessed for medical anamneses, blood pressure, anthropometry, food intake, plasma biochemistry profile (insulin resistance, inflammatory and pro/antioxidant states) and physical fitness. Muscle-Mass Index (MMI) was taken as primary variable analyzed against and demographic, anthropometric (body and abdominal fatness), dietary intake, fitness (aerobic, flexibility and handgrip strength) and plasma-biochemical data, as co-variables. Muscle mass variables were distributed into gender-quartiles for categorized comparisons with co-variables. Baseline (M0) was followed up by 10-wk (M1) measurements in a longitudinal study under Lifestyle Modification Program (LiSM) composed by weekly dietary counseling and daily supervised physical exercises. Statistical analysis used SAS version 9.2 ($p < 0.05$).

RESULTS: The subjects at lower quartile of MMI were predominantly older (55.9 ± 11.3 years old), presented lower body fatness, and were consuming lower macronutrients (but only females showed lower protein intake whereas only males presented lower total energy intake), presented lower uric acid and higher cholesterol (total and HDL) levels (only females). Only higher WC was defined as independent protective risk factor against lower muscle mass. The intervention with 10-wk LiSM protocol was efficient to promote a reclassification of 64.3% of sarcopenic subjects at M0, with improve on fitness (aerobic capacity, flexibility and handgrip strength), abdominal fatness, blood pressure, pró inflammatory state and insulin sensitivity improvements (but only a limited gain (2%) in MM. After logistic regression, muscle mass gain was associated with % body fat, but this effect was neutralized after BMI adjustments.

CONCLUSION: The Move for Health Program was effective to improve metabolic parameters associated with non-communicable chronic diseases, with purpose that the effects are related to muscle mass gain after intervention.

Key words: *Muscle Mass, Sarcopenia, Lifestyle Modification Program, blood biochemistry, physical exercises, food intake, body fatness.*

INTRODUÇÃO

Epidemiologia da inatividade física

Com o aumento da prevalência de inatividade física e maus hábitos alimentares, torna-se frequente observar a elevação da incidência de doenças associadas ao estilo de vida inativo, como diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), obesidade, doenças cardiovasculares, câncer de colón, depressão e demência (1-3).

De maneira geral o estilo de vida sedentário apresenta-se como fator de risco independente para mortalidade por todas as causas (4), independentemente da composição corporal (relacionado principalmente ao excesso de adiposidade) (5). Em média, pessoas fisicamente inativas apresentam expectativa de vida reduzida em 5 a 8 anos, quando comparadas com pessoas ativas (6). Assim, a inatividade física pode ser considerada como o grande problema de saúde pública do século 21 (7).

Exercício Físico na Promoção da Saúde

No passado acreditava-se que o exercício físico era importante apenas para controle do balanço energético diário do indivíduo, porém ao longo dos anos, dados epidemiológicos evidenciaram que a prática regular de exercícios físicos representa fator independente de proteção para condições patológicas como DM 2, doenças cardiovasculares, depressão, demência e até mesmo para alguns tipos de câncer (8).

No início dos anos 90 a inatividade física era contextualizada pelas principais organizações médicas de saúde (incluindo o *American College of Sports Medicine*) como causa secundária ou fator potencializador do risco para doenças cardiovasculares (9, 10). Entretanto, com os dados publicados por Farrel e colaboradores, em 1998, evidenciou-se que índices moderados/elevados de condicionamento cardiorespiratório apresentavam proteção contra doenças cardiovasculares, mesmo na presença de fatores de risco como tabagismo, hipertensão arterial, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e obesidade (11).

Recente metanálise com mais de 33 estudos (883.372 participantes acompanhados por mais de 20 anos) evidenciou que a prática de exercícios físicos foi associada com redução em 35% no risco de mortalidade

cardiovascular, e também em 35% o risco de mortalidade por todas as causas (2).

Considera-se que o exercício físico é o único fator estressor capaz de induzir adaptações positivas em células, tecidos e órgãos (12). Recentemente elucidada-se que a contração muscular *per se* é capaz de induzir a produção/liberação de mediadores químicos (citocinas/miocinas) as quais mediarão mecanismos metabólicos e fisiológicos por meio de intercomunicação ("Cross-talk") endógena/humoral, mediada pelo sistema nervoso (13).

Os efeitos benéficos do exercício físico parecem ser diretamente relacionados com a contração muscular, pois verifica-se que mesmo na ausência de perda de peso/tecido adiposo, o exercício físico é considerado ferramenta preventiva e terapêutica para diversas doenças crônicas da modernidade (14).

Controle da Massa Muscular

A massa muscular é primariamente caracterizada devido sua importância para postura, como efetores do movimento, auxiliares ao mecanismo de respiração, ou seja, por mecanismos dependentes da contração de suas fibras. A integridade muscular esquelética encontra-se intimamente relacionada a conjunto de fatores associados a distúrbios metabólicos no indivíduo, como inflamação sistêmica crônica, fadiga, anemia e doenças crônicas (15). Estudam-se tais alterações na homeostase com intuito de se caracterizar e elucidar o comportamento de suas vias de sinalização e controle com busca pelo desfecho clínico de cura de tais processos patológicos.

A compreensão dos processos fisiopatológicos que acometem a massa muscular esquelética se faz necessária devido à importância desse tecido para a saúde do indivíduo. Consiste em tecido metabolicamente ativo, apresentando papel crucial na homeostase orgânica; é o principal supridor de aminoácidos aos demais tecidos, o principal captador de glicose insulino-dependente, captador e utilizador de ácidos graxos circulantes e maior responsável pelo gasto energético voluntário do indivíduo. Demonstra-se a associação entre massa muscular e mortalidade por todas as causas em alguns estudos, com

evidências de maior risco em indivíduos de baixa aptidão muscular (26,8 para cada 10.000 pessoas/ano), comparativamente àqueles com moderada e alta aptidão muscular (15,3 cada 10,000 pessoas/ano). Assim, altos índices de aptidão musculoesquelética estão associados com menor índice de morte prevenível^(16, 17).

Causas e consequências da atrofia muscular

A quebra da homeostase e o consequente prejuízo a integridade da massa muscular apresenta etiologia multifatorial, desde trauma, infecções sistêmicas, jejum crônico, doenças autoimunes, HIV e câncer. Diante dessas situações, o desfecho comum verificado é a perda significativa do tecido muscular esquelético, ou seja, atrofia muscular. A redução significativa na massa muscular, com prejuízos importantes na função e autonomia, é denominada Sarcopenia (*sarx* (carne) e *penia* (perda)), considerada como principal fator de risco para fragilidade e inabilidade física em indivíduos idosos, tornando-os mais suscetíveis a quedas e fraturas⁽¹⁸⁾.

A redução da massa muscular é acompanhada de menor força, desmineralização óssea, menor captação da glicose sanguínea, oxidação de gordura e capacidade oxidativa. Com isso, a sarcopenia constitui fator de risco para incapacidade funcional (*frailty*), osteopenia, osteoporose, com consequentes debilitações de força, equilíbrio e autonomia, resistência insulínica, DM 2 e obesidade⁽¹⁹⁾. Além destes distúrbios, a sarcopenia está associada à menor disponibilização de aminoácidos, prejuízos em processos de cicatrização, imunocompetência, menor gasto energético, hiperadiposidade e estado pró-inflamatório⁽²⁰⁾.

Processos inflamatórios crônicos decorrentes dessas situações supracitadas são considerados e caracterizados como importante sinalizador e modulador das respostas orgânicas⁽²¹⁾. Diante da etiologia ampla e vias de sinalizações peculiares, verifica-se que o estresse inflamatório, representa complexo mecanismo de intercomunicação entre distúrbio e desfecho. A massa muscular é mantida pelo balanço entre a síntese e o catabolismo protéico miofibrilar, entre os processos de apoptose e regeneração ou ambos. O catabolismo protéico é o principal determinante da deposição protéica muscular

adulta⁽²²⁾. Níveis elevados de inflamação crônica se constituem como principal fator catabólico e de alteração do metabolismo muscular, resultando em prejuízo da integridade músculo-esquelética.

A Importância da Massa Muscular para Saúde

Como possível modulador deste complexo processo, o exercício físico regular é amplamente conceituado como potencial adjuvante na conduta terapêutica de patologias crônicas como obesidade, resistência insulínica, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemias (conjunto de patologias componentes da síndrome metabólica)⁽²³⁾. Nesta condição, o exercício físico atua como potente fator anti-inflamatório e antioxidante, podendo também sofrer influência do padrão nutricional e do uso de fármacos, com intuito de atingir desfecho clínico favorável na atenuação dos agravos relacionados às patologias acima citadas⁽²⁴⁾.

De maneira análoga ao postulado sobre o tecido adiposo ser considerado como órgão endócrino⁽²⁵⁻²⁷⁾, recentes trabalhos demonstram o músculo esquelético com pró atividade na expressão e secreção de peptídios, os quais, em parte, podem ser considerados como os responsáveis pelos efeitos benéficos do exercício físico^(5, 28, 29). Tal característica coloca a massa muscular no status de órgão endócrino, pelo fato de comunicar de maneira autócrina, parácrina e endócrina, células, tecidos e órgão no organismo^(8, 28, 30).

Ainda é controverso na literatura a questão da "dose" ideal de exercício físico. Diversos estudos ilustraram os efeitos do exercício físico de moderada intensidade sobre a promoção de efeitos anti-inflamatórios, uma vez que a fisiopatologia da inflamação apresenta interface direta com inatividade física⁽³¹⁾. Em contrapartida, o exercício físico de alta intensidade representa estímulo estressor a homeostase, induzindo imunossupressão, observado por diminuição da atividade de neutrófilos, linfócitos e macrófagos⁽³²⁾; e estresse inflamatório, mediado por alteração no equilíbrio de citocinas pró-inflamatórias como Fator de Necrose Tumoral α (TNF α) em relação a citocinas anti inflamatórias como a Interleucina 10 (IL 10)^(33, 34).

Nesse sentido, a busca pelo entendimento do papel da massa muscular no controle dos efeitos pró x anti-inflamatórios é de fundamental importância.

HIPÓTESE

Indivíduos submetidos a protocolos de exercícios físicos, englobando treinamento resistido, apresentariam repercussões positivas em relação a ganhos de massa muscular, com consequente controle de indicadores pró oxidativos/inflamatórios.

OBJETIVO

Geral

Avaliar os determinantes da massa muscular em indivíduos clinicamente selecionados participantes de programa para mudança do estilo de vida.

Específicos

- Avaliar o efeito de 10 semanas de programa para mudança do estilo de vida sobre a composição corporal (adiposidade/massa muscular), indicadores dietéticos e bioquímicos (resistência insulínica, estresse oxidativo e inflamatório)
- Analisar criteriosamente os indivíduos respondedores e não respondedores ao ganho de massa muscular frente as 10 semanas de intervenção.
- Analisar os determinantes do ganho de massa muscular ao longo das 10 semanas de programa para mudança do estilo de vida.

METODOLOGIA

Casuística

Em demanda espontânea, 539 indivíduos clinicamente selecionados, ingressantes em programa para mudança do estilo de vida (MEV), foram submetidos a 10 semanas de intervenção, com exercícios físicos supervisionados e aconselhamento nutricional. A seleção da amostra levou em consideração como critério de exclusão o relato de alguma intercorrência clínica, como distúrbios cardiorrespiratórios, doença cardíaca (angina), doença articular, doença hepática, doença renal, processo infeccioso, etilistas, limitações osteo-articulares e músculo-esqueléticas que impedissem a prática de exercícios físicos, que estivessem utilizando medicação/suplementos nutricionais (que pudessem alterar as variáveis estudadas) e esteróides anabolizantes. Todos os indivíduos foram informados sobre os procedimentos a serem adotados e objetivos do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Resolução 196/96 sobre “Pesquisas envolvendo seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde” - aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP sob parecer número: 873.815).

Os participantes, voluntários, foram recrutados a partir do projeto de extensão universitária “Mexa-se Pró Saúde”, em fluxo contínuo, visto ser um coorte dinâmica, ao longo dos anos de 2005 a 2016.

Programa de Intervenção

O Programa “Mexa-se Pró Saúde” consiste em coorte prospectiva dinâmica, delineada com a proposta de avaliar de maneira epidemiológica e longitudinal, o papel do estilo de vida (exercícios físicos e alimentação) sobre a incidência de Síndrome Metabólica (SM), seus componentes e co-morbidades. O aspecto diferencial deste programa se baseia na atenção multiprofissional, envolvendo avaliações e diagnósticos clínico, nutricional e de aptidão física. Desta forma o Programa “Mexa-se Pró Saúde” se fundamenta em banco de dados consistentes, bem estabelecido e caracterizado no rigor acadêmico, com subsídios suficientes para investigar as questões relacionadas a prevenção de doenças e promoção da saúde.

A triagem inicial é realizada por equipe médica com diagnóstico de doenças incapacitantes à atividade motora, seguidas de avaliações antropométrica, postural, dietética, bioquímica sanguínea, de atividade e aptidão física (flexibilidade, força e resistência aeróbica). As avaliações acontecem periodicamente durante as intervenções de MEV.

O protocolo de intervenção consiste em 10 semanas de exercícios físicos (sessões de treinamento resistidos em academia, 3 vezes por semana e sessões de exercícios aeróbios, 2 vezes por semana), estruturados de maneira individualizada e supervisionados em todas as sessões de treinamento. Os indivíduos realizaram, em cada sessão de treinamento, 10 minutos de aquecimento geral associado a exercícios de alongamento dinâmico; 40 minutos de exercícios resistidos (3 séries de 8 a 12 repetições, em intensidade de 60 a 70% de 1 Repetição Máxima-RM); seguidos de 10 minutos de alongamentos para finalizar a sessão de treinamento. Nas sessões de treinamento aeróbio era realizado caminhada, com intensidade de 60 a 80% da frequência cardíaca máxima. Vale ressaltar que as duas primeiras semanas do programa de exercícios físicos foram de familiarização ao protocolo e aos exercícios, para posterior realização do teste de 1 RM para determinar as cargas alvo de forma individualizada.

Adicionalmente, os indivíduos recebiam aconselhamento nutricional semanalmente, por meio de grupos de discussão e palestras de temas pertinentes a saúde.

Avaliação Médica

Os participantes inicialmente foram submetidos à avaliação médica (clínica) com intuito de detectar possíveis processos patológicos e condições limitantes a prática de exercícios físicos. Foram questionados em relação ao histórico pessoal e familiar de doenças crônicas (Diabetes, Dislipidemias, Afecções Cardíacas e Neoplasias) e eventos adversos à saúde relacionados à prática de exercícios físicos (desmaios, dores no peito, vertigem, náuseas e vômito). Adicionalmente, realizaram teste cardiopulmonar em esteira, seguindo procedimentos de acordo com protocolo de Balke ⁽³⁵⁾ (adaptado), onde inicialmente é aplicada intensidade leve (velocidade 2,2 km/h) para

aquecimento e adaptação ao protocolo; após esse período a velocidade era aumentada, até 5,2 km/h, permanecendo constante ao longo de todo o teste, com incremento da inclinação da esteira (1% = 5 graus) a cada minuto até a exaustão. O tempo total de teste foi utilizado como objetivo de determinação da aptidão cardiorrespiratória máxima ($VO_2\text{max}$) e detecção das intensidades ideais para a realização do protocolo experimental.

Adicionalmente, foi realizada avaliação da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), por meio do método auscultatório, segundo as recomendações da V Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial I⁽³⁶⁾

Avaliação Antropométrica

Peso corporal, estatura e Índice de Massa Corporal (IMC)

O peso corporal foi mensurado em balança antropométrica tipo plataforma (Filizola®, Brasil), graduada a cada 100 gramas, capacidade de 150 kg e precisão de 0,1kg, enquanto a estatura foi determinada em estadiômetro (SECA®) com precisão de 0,1cm. Após esta avaliação, foi calculado o Índice de Massa Corporal (IMC), por meio do quociente peso/estatura², sendo o peso corporal expresso em quilogramas (kg) e a estatura em metros (m), classificado segundo os critérios da *World Health Organization* (2002)⁽³⁷⁾.

Circunferência Abdominal e Diâmetro Abdominal Sagital

Com indivíduo em posição supina, ereta e no plano horizontal foi mensurada a circunferência abdominal (CA), por meio de fita milimétrica de metal inextensível e inelástica, com precisão de 0,1 cm. A medida foi realizada no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca⁽³⁸⁾. Foi adotado como valores de circunferência abdominal alterada medidas superiores que 88 cm para mulheres e 102 cm para homens⁽³⁹⁾.

Para avaliação do diâmetro abdominal sagital (DAS) utilizou-se caliper abdominal deslizante e portátil (Holtain, Ltd.; Dyfed, Wales, UK), posicionado na crista ilíaca, em local aproximado do espaço entre as vértebras L4-L5. A mensuração é registrada após o indivíduo inspirar e expirar suavemente, sem compressão do caliper na região abdominal⁽⁴⁰⁾.

Composição corporal

Para avaliação da composição corporal foi utilizada a metodologia de impedância bioelétrica (BIA) (Biodinâmics®, modelo 450, USA). Neste protocolo, para realização do teste, os indivíduos foram instruídos a manter hidratação adequada no dia anterior (ingerir de 1,5 a 2 litros de água), não realizar exercícios físicos 24 horas antes, não ingerir cafeína, bebida alcoólica 12h antes e estar em jejum de no mínimo 4 horas. Posteriormente a obtenção do valor da resistência (ohm) obtido pela BIA, foi realizado cálculo da massa muscular (MM) pela equação proposta por Janssen et al. (2000) ⁽⁴¹⁾:

$$\text{MM (kg)} = [(\text{altura}^2 / \text{resistência (ohms)}) \times 0,401] + (0 \times 3,825) + (\text{idade (anos)} \times -0,071) + 5,102$$

A partir do resultado da massa muscular (kg), esses indivíduos foram classificados, pelo Índice de Massa Muscular (IMM), com a equação: $\text{IMM (kg/m}^2\text{)} = \text{MM (kg)} / \text{estatura (m)}^2$, proposta por Baumgartner *et al.* (1998) ⁽⁴²⁾. Forão obedecidos os seguintes critérios de classificação, de acordo com a coorte do Mexa-se Pró-Saúde:

Classificação:

Homens: IMM p25 \leq 7,40 kg/m²; p75 \geq 10,1 kg/m²

Mulheres: IMM p25 \leq 7,10 kg/m², p75 \leq 8,90 kg/m²

Foram considerados sarcopênicos os indivíduos que apresentaram valores de IMM < p25.

Para avaliação do percentual de gordura corporal (%GC) foram utilizados como referência normal os valores 15 a 25% para o gênero masculino e 20 a 35% para o gênero feminino ⁽⁴³⁾.

Avaliação da Ingestão Alimentar e Qualidade da Dieta

O consumo alimentar foi avaliado por meio de anamnese nutricional utilizando como ferramenta o Recordatório de 24 horas. Os dados dietéticos tiveram seus ingredientes distinguidos e classificados nos respectivos grupos, procedimento esse que seguiu as recomendações da Pirâmide Alimentar Brasileira Adaptada ⁽⁴⁴⁾.

Posteriormente, as informações obtidas foram processadas por meio do programa de análise nutricional NutWin (2002), versão 1.5, sendo obtido o

valor calórico total (VCT) da dieta, refletindo a ingestão calórica diária (kcal/dia), bem como quantificação de macro e micronutrientes da dieta.

A qualidade da dieta foi avaliada pelo Índice de Alimentação Saudável Adaptado (IAS-ad) com base na pirâmide Alimentar Brasileira adaptada. O IAS-ad foi modificado pela equipe de nutricionistas do Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição da Faculdade de Medicina de Botucatu a partir do Índice de Alimentação Saudável Americano, utilizando as porções estabelecidas pela pirâmide alimentar brasileira. Deste modo, para a pontuação deste índice foram considerados os oito grupos alimentares da pirâmide, a porcentagem de gordura total, gordura saturada, quantidade de colesterol dietético e a variedade da dieta (representada pela contagem de alimentos diferentes consumidos durante o dia) ⁽⁴⁵⁾.

Avaliação da Força de Preensão Manual

A força de preensão manual (FPM) foi obtida por meio de dinamômetro hidráulico manual, (JAMAR® Hand Dynamometer, Sammons Preston, Inc., Bolingbrook, IL). Para este teste, os indivíduos avaliados realizaram, em posição ortostática e com utilização do membro superior dominante estendido junto ao corpo, três tentativas seguidas de um minuto de intervalo entre cada uma delas. Adotou-se como resultado final o maior valor obtido entre as tentativas, expresso em quilogramas força (kgF), seguindo a classificação proposta por Baumgartner & Jackson⁽⁴⁶⁾.

Avaliação de Flexibilidade

Para avaliação da flexibilidade de tronco, foi utilizado teste de sentar e alcançar, em banco de madeira graduado com fita métrica em centímetros, onde o indivíduo realizou três tentativas, sendo levada em consideração a maior distância anotada

Avaliação Bioquímica

Amostras sanguíneas foram coletadas por meio de punção venosa padrão a vácuo, respeitando jejum noturno de 10 a 12 horas. Os indivíduos foram orientados a não realizar exercícios físicos vigorosos 24 horas e/ou

ingerir álcool 72 horas antes da coleta. As dosagens bioquímicas de glicose, triglicerídios, colesterol total e frações (HDL-colesterol e LDL-colesterol) e contagem diferencial de leucócitos foram realizadas duas a quatro horas após a coleta. As concentrações de colesterol total, HDL-c, triglicerídios e glicose foram quantificadas utilizando método de química seca em analisador automático System Vitros Chemistry 950 Xri (Johnson & Johnson). A concentração de LDL-c foi calculada segundo a fórmula proposta por Friedewald et al (1972) ⁽⁴⁷⁾, para valores de triglicerídios abaixo de 400mg/dL, $LDL-c = CT - HDL - (TG/5)$.

Resistência Insulínica

Concentrações séricas de insulina foram quantificadas pelo método de imunoquimioluminescência (Immulite 2000[®], Siemens Health Care Diagnostics, Marburg, Alemanha). Posteriormente, as concentrações de insulina e de glicose foram utilizadas para cálculo do índice para avaliação da resistência insulínica: HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance*)⁽⁴⁸⁾, sendo adotado como índice de alteração valores acima de 3,5.

Estresse Inflamatório

Concentrações de Proteína C-reativa ultra-sensível (PCRus) foram empregadas como variável para análise do estresse inflamatório. As concentrações plasmáticas de PCRus foram quantificadas por meio de ensaio ultra-sensível imuno-nefelométrico (Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Alemanha), sendo adotado valor de 0,3 mg/dL como valor de referência para o estresse inflamatório.

Estresse Oxidativo

Para avaliação do estresse oxidativo dos indivíduos, foi realizada a quantificação da concentração plasmática de malonildialdeído (MDA) plasmático pela metodologia de HPLC (*High Performance Liquid Chromatography – System LC10A[®], Shimadzu, Japan*), adotando-se, baseado na distribuição percentilar da amostra, valor de normalidade de até 1,1 µmol/L.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente os dados foram submetidos à análise do padrão de normalidade de distribuição por meio do teste de Kolmogorov Smirnov. A análise descritiva contempla a caracterização dos indivíduos utilizando média \pm desvio padrão.

No momento inicial, os indivíduos foram comparados em relação aos quartis de IMM (estratificados em 4 grupos: abaixo do p25, entre p25 e p50, entre p50 e p75 e acima do p75), dicotomizados de acordo com gênero. Para análise de comparação foi realizado ANOVA seguida de *post hoc* Tukey, para dados com distribuição normal. Para os dados que não apresentaram distribuição normal, foi realizado ajuste em distribuição gama seguido do teste de comparação múltipla de Wald.

Para avaliar as variáveis influenciadoras tanto da Massa Muscular quanto do IMM no momento inicial, foi realizado Regressão Linear Múltipla Stepwise, ajustada para idade, IMC, CA, DAS e VCT.

Com intuito de avaliar os determinantes do IMM, foram delineados modelo de regressão logística onde as variáveis determinantes foram estruturadas em modelos de avaliação isoladas, ajustadas para sexo, idade, IMC, CA e VCT.

Para avaliar os efeitos da intervenção (pré e pós 10 semanas) foi realizado o teste t de *Student* dependente (variáveis com distribuição normal) ou teste de Wilcoxon (amostras com distribuição não normal).

Após a intervenção também foi delineado modelo de regressão logística, cru e ajustado (para as mesmas variáveis confundidoras), a fim de investigar os determinantes relacionados ao ganho de massa muscular.

Para todas as análises foi adotado o nível de significância menor de 5% ($p < 0,05$) com realização das análises por meio do *software* SAS versão 9.1.3 (*SAS Institute, Inc., Cary, NC*).

RESULTADOS

Inicialmente foi realizada a distribuição quartilar do IMM, onde para as mulheres a correspondência aos valores de IMM foi: p25=7,10 kg/m², p50=7,90 kg/m² e p75= 8,9 kg/m², e para os homens foi de p25=7,40 kg/m², p50=8,90 kg/m² e p75= 10,10 kg/m², sendo classificados como sarcopênicos os indivíduos no menor quartil (IMM < p25). Em termos gerais, os indivíduos sarcopênicos eram mais velhos (55,9 ± 11,3 anos) (p<0,05).

As tabelas 1 e 2 apresentam as características descritivas do ponto de vista antropométrico e dietético de mulheres e homens, respectivamente. Menores valores de IMC, CA e DAS foram características comuns em ambos gêneros no menor quartil de IMM, sendo que valores reduzidos de %GC foram verificados apenas nas mulheres sarcopênicas.

Tanto mulheres (Tabela 1) quanto homens (Tabela 2) sarcopênicos apresentaram menor ingestão total (VCT) e de Carboidratos, Proteínas e Lipídios Totais (em gramas). Especificamente os homens, mostraram, também, menor ingestão de fibras (Tabela 2).

Tabela 1. Características descritivas antropométricas e dietéticas de acordo com distribuição quartilar do Índice de Massa Muscular (IMM) de mulheres participantes de programa para Mudança do Estilo de Vida "Mexa-se Pró Saúde".

	p25 (n=101)		p25-50 (n=109)		p50-75 (n=106)		p75 (n=105)		p
	< 7,10 kg/m ²		7,10 - 7,90 kg/m ²		7,90 - 8,90 kg/m ²		> 8,90 kg/m ²		
IMC (kg/m ²)	25,84 ± 3,37	a	29,3 ± 4,0	b	31,89 ± 4,8	c	35,73 ± 6,96	d	<0,0001
CA (cm)	89,59 ± 9,35	a	96,03 ± 11,14	b	100,35 ± 12,72	c	110,58 ± 15,21	d	<0,0001
GC (%)	31,63 ± 5,96	a	36,48 ± 8,39	b	39,99 ± 8,31	b	38,5 ± 10,69	b	<0,0001
MM (kg)	16,29 ± 1,77	a	18,89 ± 1,82	b	21,16 ± 1,86	c	27,47 ± 5,89	d	<0,0001
DAS (cm)	20,41 ± 2,49	a	22,03 ± 2,98	b	23,22 ± 3,62	c	25,53 ± 3,99	d	<0,0001
VCT (kcal)	1452,14 ± 482,07	a	1405,72 ± 463,6	a	1463,89 ± 565,4	a	1687,03 ± 725,5	b	0,0009
IAS (pontos)	77,44 ± 13,49	a	78,71 ± 13,3	a	77,48 ± 14,45	a	78,48 ± 15,04	a	0,8728
Carboidrato (%)	51,11 ± 9,88	a	52,62 ± 8,76	a	53,16 ± 9,17	a	52,49 ± 9,7	a	0,4426
Carboidrato (g)	187,01 ± 71,28	a	192,03 ± 71,51	a	189,23 ± 72,43	a	217,85 ± 100,32	b	0,0175
Proteína (%)	18,01 ± 5,14	a	17,81 ± 5,72	a	17,41 ± 4,99	a	18,28 ± 5,89	a	0,6871
Proteína (g)	65,26 ± 26,65	a	62,59 ± 25,42	a	63,3 ± 26,8	a	77,07 ± 38,72	b	0,001
Lipídios Totais (%)	30,65 ± 7,77	a	28,83 ± 7,5	a	29,03 ± 8,33	a	30,16 ± 7,84	a	0,2885
Lipídios Totais (g)	50,14 ± 22,54	a	46,89 ± 22,23	a	49,91 ± 31,55	a	59,09 ± 33,58	b	0,0051
Fibras (g)	14,89 ± 8,18	a	15,97 ± 7,6	a	16,63 ± 8,93	a	18,21 ± 10,43	a	0,0687

IMC: Índice de Massa Corporal, CA: Circunferência Abdominal, GC: Gordura Corporal, MM: Massa Muscular, DAS: Diâmetro Abdominal Sagital, VCT: Valor Calórico Total, IAS: Índice de Alimentação Saudável

Tabela 2. Características descritivas antropométricas e dietéticas de acordo com distribuição quartilar do Índice de Massa Muscular (IMM) de homens participantes de programa para Mudança do Estilo de Vida "Mexa-se Pró Saúde".

	p25 (n=28)		p25-50 (n=23)		p50-75 (n=22)		p 75 (n=23)		p
	> 7,40 kg/m ²		7,40 - 8,90 kg/m ²		8,90 - 10,10 kg/m ²		≤ 10,10 km/m ²		
IMC (kg/m ²)	25,29 ± 3,14	a	29,88 ± 3,96	b	27,95 ± 6,53	b	34,51 ± 6,69	c	<0,0001
CA (cm)	87,89 ± 10,7	a	97,63 ± 9,61	b	95,25 ± 11,24	b	110,12 ± 18,36	c	<0,0001
GC (%)	31,6 ± 6,85	a	35,52 ± 9,4	a	28,98 ± 11,09	a	30,9 ± 6,87	a	0,0833
MM (kg)	15,98 ± 2,7	a	21,13 ± 2,97	b	26,5 ± 3,6	c	35,1 ± 4,91	d	<0,0001
DAS (cm)	19,92 ± 2,9	a	22,21 ± 2,75	b	21,87 ± 3,31	b	27,2 ± 4,8	c	<0,0001
VCT (kcal)	1409,43 ± 426,08	a	1410,41 ± 336,8	a	1629,81 ± 640,76	ab	1983,44 ± 897,39	b	0,0033
IAS (pontos)	79,1 ± 13,35	a	82,68 ± 13,86	a	80,94 ± 11,69	a	79,45 ± 13,03	a	0,773
Carboidrato (%)	53,22 ± 9,27	a	53,97 ± 10,04	a	52,93 ± 7,55	a	52,24 ± 11,9	a	0,9442
Carboidrato (g)	171,97 ± 57,69	a	181,81 ± 56,28	a	214,05 ± 67,75	ab	246,94 ± 126,61	b	0,0104
Proteína (%)	18,7 ± 4,73	a	18,16 ± 5,77	a	17,48 ± 4,71	a	18,59 ± 6,43	a	0,8823
Proteína (g)	63,73 ± 25,29	a	61,97 ± 19,89	a	75,54 ± 35,76	a	84,15 ± 41,18	a	0,0621
Lipídios Totais (%)	27,42 ± 7,65	a	29,29 ± 8,5	a	30,08 ± 7,54	a	30,83 ± 7,92	a	0,4854
Lipídios Totais (g)	44,17 ± 19,28	a	45,15 ± 18,25	ab	59,41 ± 34,77	bc	66,99 ± 33,17	c	0,0068
Fibras (g)	13,52 ± 8,06	a	14,18 ± 8,63	a	18,13 ± 9,4	b	22,15 ± 14,26	b	0,0116

IMC: Índice de Massa Corporal, CA: Circunferência Abdominal, GC: Gordura Corporal, MM: Massa Muscular, DAS: Diâmetro Abdominal Sagital, VCT: Valor Calórico Total, IAS: Índice de Alimentação Saudável

Do ponto de vista das variáveis de aptidão física, no momento inicial ao programa, foi verificado apenas valores reduzidos de força de preensão manual nas mulheres sarcopênicas (Tabela 3). Nos homens (Tabela 4) não foram verificadas diferenças significativas entre os quartis de IMM.

Tabela 3. Características descritivas de aptidão física de acordo com distribuição quartilar do Índice de Massa Muscular (IMM) de mulheres participantes de programa para Mudança do Estilo de Vida "Mexa-se Pró Saúde".

	p25 (n=101)		p25-50 (n=109)		p50-75 (n=106)		p75 (n=105)		p
	< 7,10 kg/m ²		7,10 - 7,90 kg/m ²		7,90 - 8,90 kg/m ²		> 8,90 kg/m ²		
Tempo de Esteira (segundos)	550,22 ± 157,55	a	551,27 ± 276	a	540,65 ± 185,59	a	621,69 ± 220,8	a	0,3899
VO ₂ max (L/kg/min)	29,86 ± 4,85	a	29,75 ± 8,02	a	29,33 ± 5,65	a	31,73 ± 6,69	a	0,367
Flexibilidade (cm)	22,43 ± 8,38	a	21,09 ± 8,6	a	21,16 ± 8,48	a	20,07 ± 8,47	a	0,3362
Dinamometria (kg/F)	24,7 ± 5,05	a	27,17 ± 6,7	b	27,36 ± 6,24	b	28,58 ± 6,36	b	0,0005

Tabela 4. Características descritivas de aptidão física de acordo com distribuição quartilar do Índice de Massa Muscular (IMM) de homens participantes de programa para Mudança do Estilo de Vida "Mexa-se Pró Saúde".

	p25 (n=28)		p25-50 (n=23)		p50-75 (n=22)		p 75 (n=23)		p
	> 7,40 kg/m ²		7,40 - 8,90 kg/m ²		8,90 - 10,10 kg/m ²		≤ 10,10 km/m ²		
Tempo de Esteira (segundos)	525 ± 193,65	a	503 ± 222,07	a	520,33 ± 183,77	a	538,83 ± 134,33	a	0,9856
VO ₂ max (L/kg/min)	29,3 ± 5,84	a	28,3 ± 6,76	a	29,3 ± 5,48	a	29,4 ± 3,9	a	0,9707
Flexibilidade (cm)	13,4 ± 10,99	a	13,8 ± 9,25	a	16,93 ± 10,8	a	20,05 ± 9,62	a	0,1607
Dinamometria (kg/F)	48,2 ± 14,77	a	48,5 ± 11,4	a	46,5 ± 9,23	a	47,53 ± 12,56	a	0,9587

Foram verificadas menores concentrações plasmáticas de ácido úrico e gama GT e maiores valores de colesterol total e frações, além da albumina nas mulheres sarcopênicas (Tabela 5). Já os homens sarcopênicos mostraram apenas menores concentrações de ácido úrico (Tabela 6).

Tabela 5. Características descritivas bioquímicas de acordo com distribuição quartilar do Índice de Massa Muscular (IMM) de mulheres participantes de programa para Mudança do Estilo de Vida "Mexa-se Pró Saúde".

	p25 (n=101)		p25-50 (n=109)		p50-75 (n=106)		p75 (n=105)		p
	< 7,10 kg/m ²		7,10 - 7,90 kg/m ²		7,90 - 8,90 kg/m ²		> 8,90 kg/m ²		
Ácido úrico (mg/dL)	4,2 ± 1,23	a	4,35 ± 1,37	a	4,5 ± 1,28	a	5,34 ± 1,6	b	<0,0001
Colesterol Total (mg/dL)	210,97 ± 41,24	a	202,3 ± 40,9	ab	193,37 ± 32,93	b	194,08 ± 39,64	b	0,0035
γ-GT (mg/dL)	30,01 ± 19,66	a	35,11 ± 35,4	ab	32,2 ± 20,09	ab	40,63 ± 23,09	b	0,0016
Glicose de jejum (mg/dL)	102,38 ± 24,09	a	99,66 ± 15,9	a	102,27 ± 28,33	a	104,95 ± 29,74	a	0,3397
HDL-c (mg/dL)	54,4 ± 11,02	a	53,18 ± 11,1	a	52,49 ± 12,04	a	47,48 ± 12,49	b	<0,0001
LDL-c (mg/dL)	126,92 ± 36,17	a	119,02 ± 37	ab	111,21 ± 30,69	b	114,51 ± 35,71	b	0,012
PCR (mg/dL)	0,54 ± 0,35	a	0,64 ± 0,48	a	0,68 ± 0,51	a	0,75 ± 0,5	a	0,181
Triglicerídios (mg/dL)	149,76 ± 63,58	a	150,45 ± 76,3	a	148,37 ± 66,82	a	160,52 ± 71,56	a	0,5314
Uréia (mg/dL)	33,86 ± 8,74	a	33,18 ± 9,49	a	34,58 ± 14,16	a	33,3 ± 8,57	a	0,6972
Albumina (g/dL)	4,26 ± 0,42	ab	4,31 ± 0,32	b	4,24 ± 0,33	ab	4,15 ± 0,35	a	0,0398
HOMA-IR	4,16 ± 3,67	a	3,69 ± 3,09	a	3,77 ± 3,05	a	3,56 ± 2,94	a	0,6855
MDA	0,63 ± 0,32	a	0,59 ± 0,29	a	0,68 ± 0,33	a	0,64 ± 0,29	a	0,05796

γ-GT: gama glutamil transpeptidase, PCR: Proteína C-reativa, HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance, MDA: Malonildialdeído

Tabela 6. Características descritivas bioquímicas de acordo com distribuição quartilar do Índice de Massa Muscular (IMM) de homens participantes de programa para Mudança do Estilo de Vida "Mexa-se Pró Saúde".

	p25 (n=28)		p25-50 (n=23)		p50-75 (n=22)		p 75 (n=23)		p
	> 7,40 kg/m ²		7,40 - 8,90 kg/m ²		8,90 - 10,10 kg/m ²		≤ 10,10 km/m ²		
Ácido úrico (mg/dL)	4,6 ± 1,09	a	4,51 ± 1,14	a	6,77 ± 4,3	b	5,67 ± 1,22	b	<0,0001
Colesterol Total (mg/dL)	205 ± 39,54	a	202 ± 47,08	a	209,52 ± 27,84	a	196,4 ± 31,91	a	0,6843
γ-GT (mg/dL)	31,6 ± 29,53	a	38,1 ± 21,95	a	36,28 ± 15,52	a	44,74 ± 24,44	a	0,1599
Glicose de jejum (mg/dL)	116 ± 60,3	a	106 ± 46,22	a	111,36 ± 53,23	a	120,8 ± 42,04	a	0,6425
HDL-c (mg/dL)	52,4 ± 12,6	a	46 ± 11,31	a	51,87 ± 14,43	a	45,43 ± 9,14	a	0,0756
LDL-c (mg/dL)	123 ± 33,94	a	125 ± 42,68	a	126,9 ± 29,61	a	112,08 ± 27,85	a	0,4308
PCR (mg/dL)	0,55 ± 0,41	a	0,8 ± 0,54	a	0,56 ± 0,5	a	0,81 ± 0,88	a	0,4697
Triglicerídios (mg/dL)	145 ± 57,59	a	154 ± 68,84	a	153,72 ± 67,87	a	194,46 ± 124,87	a	0,145
Uréia (mg/dL)	36,6 ± 11,91	a	31,6 ± 7,86	a	36,16 ± 9,09	a	37,2 ± 8,87	a	0,1291
Albumina (g/dL)	4,21 ± 0,53	a	4,3 ± 0,33	a	4,43 ± 0,3	a	4,31 ± 0,46	a	0,5245
HOMA-IR	5,56 ± 5,8	a	5,94 ± 6,76	a	5,06 ± 4,4	a	6,2 ± 5,17	a	0,9149
MDA	0,68 ± 0,25	a	0,62 ± 0,31	a	0,74 ± 0,4	a	0,73 ± 0,17	a	0,6904

γ-GT: gama glutamil transpeptidase, PCR: Proteína C-reativa, HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance, MDA: Malonildialdeído

Seguindo o modelo de regressão linear múltipla, com ajustes para idade, IMC, CA, DAS e VCT, tanto a massa muscular como o IMM sofreram influência positiva da CA, em ambos os gêneros. Adicionalmente, as concentrações de ácido úrico influenciaram positivamente MM (Tabela 7) e IMM (Tabela 8) nas

mulheres e o IMM (Tabela 10) dos homens. Especificamente nas mulheres, a MM foi influenciada, inversamente, pelas concentrações de HDL-c.

Tabela 7. Análise de Regressão Linear Múltipla Stepwise para variáveis influenciadoras da Massa Muscular em mulheres participantes de programa para Mudança do Estilo de Vida "Mexa-se Pró Saúde".

	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Pr > t
Intercept	1	602.071	225.426	0,0079
Ácido Úrico (mg/dL)	1	0,53639	0,15848	0,0008
HDL-c (mg/dL)	1	-0,06632	0,01851	0,0004
CA (cm)	1	0,16853	0,0316	<0,0001
Proteína (g)	1	0,01941	0,01025	0,0589

CA: Circunferência Abdominal

Tabela 8. Análise de Regressão Linear Múltipla Stepwise para variáveis influenciadoras do Índice de Massa Muscular (IMM) em mulheres participantes de programa para Mudança do Estilo de Vida "Mexa-se Pró Saúde".

	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Pr > t
Intercept	1	675.020	212.139	0,0018
Ácido Úrico (mg/dL)	1	0,21811	0,08593	0,0123
HDL-c (mg/dL)	1	-0,00987	0,01026	0,3376
CA (cm)	1	0,04203	0,00883	<0,0001
Proteína (g)	1	0,0029	0,00385	0,4535

CA: Circunferência Abdominal

Tabela 9. Análise de Regressão Linear Múltipla Stepwise para variáveis influenciadoras da Massa Muscular em homens participantes de programa para Mudança do Estilo de Vida "Mexa-se Pró Saúde".

	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Pr > t
Intercept	1	-354.028	730.260	0,6291
Ácido Úrico (mg/dL)	1	0,51549	0,26637	0,0565
HDL-c (mg/dL)	1	0,0358	0,05853	0,5425
CA (cm)	1	0,16102	0,05745	0,0063
Proteína (g)	1	0,02162	0,02896	0,4575

CA: Circunferência Abdominal

Tabela 10. Análise de Regressão Linear Múltipla Stepwise para variáveis influenciadoras do Índice de Massa Muscular (IMM) em mulheres participantes de programa para Mudança do Estilo de Vida "Mexa-se Pró Saúde".

	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Pr > t
Intercept	1	263.778	179.559	0,1456
Ácido Úrico (mg/dL)	1	0,14573	0,06732	0,0333
HDL-c (mg/dL)	1	0,00166	0,01471	0,9102
CA (cm)	1	0,06373	0,01208	<0,0001
Proteína (g)	1	0,01519	0,00529	0,0052

CA: Circunferência Abdominal

Pelo modelo de regressão logística, analisada tanto de forma crua como ajustada para variáveis confundidoras, verificou-se que indivíduos com CA elevada apresentam menor chance do diagnóstico de sarcopenia (IMM baixo) em mulheres (Tabela 11) e em Homens (Tabela 12).

Tabela 11. Análise de Regressão Logística das variáveis determinantes do Índice de Massa Muscular (IMM) em mulheres participantes de programa para Mudança do Estilo de Vida "Mexa-se Pró Saúde".

	Ácido Úrico	HDL	CA
Modelo 1	0,98 (0,799 - 1,205)	1.006 (0,984 - 1,028)	0,92 (0,899 - 0,944)
Modelo 2	0,97 (0,790 - 1,199)	1.004 (0,982 - 1,027)	0,92 (0,893 - 0,940)
Modelo 3	0,97 (0,782 - 1,197)	1.008 (0,984 - 1,032)	1.050 (0,999 - 1,103)
Modelo 4	0,98 (0,795 - 1,218)	1.007 (0,983 - 1,032)	1.047 (0,996 - 1,032)

CA: Circunferência Abdominal

Modelo 1: Análise crua; Modelo 2: Ajuste para Idade; Modelo 3: Ajuste para Idade e Índice de Massa Corporal; Modelo 4: Ajuste para Idade, Índice de Massa Corporal e Valor Calórico Total.

Tabela 12. Análise de Regressão Logística das variáveis determinantes do Índice de Massa Muscular (IMM) em homens participantes de programa para Mudança do Estilo de Vida "Mexa-se Pró Saúde".

	Ácido Úrico	HDL	CA
Modelo 1	0,95 (0,793 - 1,135)	0,98 (0,938 - 1,018)	0,93 (0,895 - 0,968)
Modelo 2	0,94 (0,786 - 1,133)	0,98 (0,941 - 1,021)	0,93 (0,894 - 0,968)
Modelo 3	0,93 (0,771 - 1,117)	0,97 (0,933 - 1,015)	0,95 (0,915 - 0,994)
Modelo 4	0,88 (0,722 - 1,075)	0,97 (0,929 - 1,014)	0,97 (0,924 - 1,009)

CA: Circunferência Abdominal

Modelo 1: Análise crua; Modelo 2: Ajuste para Idade; Modelo 3: Ajuste para Idade e Índice de Massa Corporal; Modelo 4: Ajuste para Idade, Índice de Massa Corporal e Valor Calórico Total.

Após 10 semanas de protocolo de intervenção para mudança do estilo de vida, os indivíduos do menor quartil de IMM (sarcopênicos) e que se reclassificaram, ou seja, que deixaram de ser sarcopênicos (grupo de responsivos - 64% da amostra) mostraram redução significativa dos valores de PCR, triglicéridios e Gama GT e aumento significativo no tempo de esteira, VO₂max, flexibilidade, força de preensão manual e HDL-c. (Tabela 13).

Tabela 13. Análise comparativa das variáveis antropométricas, dietéticas, clínicas, de aptidão física e bioquímicas do grupo de indivíduos que reclassificaram o IMM (responsivos) após 10 semanas de programa para mudança do estilo de vida

	M0		M1		p
	n	Média ± DP	n	Média ± DP	
IMC (kg/m ²)	83	25,3 ± 3,12	83	25,16 ± 2,79	0,2473
CA (cm)	83	88,14 ± 9,05	83	86,99 ± 9,15	0,0012
GC (%)	84	30,93 ± 5,28	84	30,39 ± 4,29	0,0712
DAS (cm)	83	20,06 ± 2,47	82	19,82 ± 2,47	0,1648
VCT (kcal)	84	1406,7 ± 418,3	43	1382,5 ± 448,3	0,6571
IAS (pontos)	84	79,33 ± 13,72	43	81,44 ± 12,63	0,9232
Carboidrato (%)	84	51,43 ± 8,71	43	53,81 ± 9,67	0,6066
Carboidrato (g)	84	181,84 ± 59,03	43	187,81 ± 61,09	0,9478
Proteína (%)	84	18,12 ± 5,15	43	18,94 ± 7,13	0,3737
Proteína (g)	84	63,51 ± 25,11	43	66,33 ± 30,7	0,6169
Lipídios Totais (%)	84	29,97 ± 7,29	43	27,58 ± 7,37	0,1811
Lipídios Totais (g)	84	47,98 ± 20,34	43	43,69 ± 21,39	0,3159
Fibras (g)	84	14,49 ± 7,75	43	17,96 ± 9,61	0,0833
PAS (mmHg)	82	121,45 ± 16,45	78	111,91 ± 13,16	<0,0001
PAD (mmHg)	82	75,8 ± 9,77	79	69,95 ± 8,08	<0,0001
Tempo de Esteira (segundos)	28	564,18 ± 163,8	24	685,21 ± 181,4	<0,0001
VO ₂ max (L/kg/min)	28	30,24 ± 4,96	24	33,75 ± 5,31	<0,0001
Flexibilidade (cm)	68	20,85 ± 10,11	63	23,64 ± 9,67	0,0002
Dinamometria (kg/F)	69	29,76 ± 12,02	64	30,66 ± 11,86	0,0013
Ácido úrico (mg/dL)	82	4,35 ± 1,26	81	4,33 ± 1,33	0,756
Colesterol Total (mg/dL)	82	208,78 ± 41,63	81	205,38 ± 42,65	0,2314
γ-GT (mg/dL)	82	32,16 ± 24,6	81	29,12 ± 22,89	0,0387
Glicose de jejum (mg/dL)	82	101,15 ± 26,77	81	101,09 ± 35,13	0,9494
HDL-c (mg/dL)	82	54,2 ± 11,11	81	56,02 ± 12,6	0,0301
LDL-c (mg/dL)	82	125,42 ± 38,06	81	122,15 ± 38,89	0,2273
PCR (mg/dL)	65	0,59 ± 0,39	63	0,46 ± 0,3	0,0007
TG (mg/dL)	81	147,6 ± 56,68	80	137,72 ± 61,95	0,0425
Uréia (mg/dL)	81	34,56 ± 10,15	80	35,22 ± 12,71	0,7831
HOMA-IR	58	4,38 ± 4,02	13	2,97 ± 2,64	0,5044
MDA	58	0,64 ± 0,29	12	0,62 ± 0,32	0,3697

IMC: Índice de Massa Corporal, CA: Circunferência Abdominal, GC: Gordura Corporal, MM: Massa Muscular, DAS: Diâmetro Abdominal Sagital, VCT: Valor Calórico Total, IAS: Índice de Alimentação Saudável, γ-GT: gama glutamil transpeptidase, PCR: Proteína C-reativa, HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance, MDA: Malonildialdeído

Por outro lado, os indivíduos que permaneceram no p25 (grupo não responsivo ao MEV) apresentaram aumento significativo da força de prensão manual (Tabela 14). Tanto os respondedores como os não respondedores ao MEV apresentaram redução significativa de CA, PAS e PAD (Tabela 13 e 14).

Tabela 14. Análise comparativa das variáveis antropométricas, dietéticas, clínicas, de aptidão física e bioquímicas do grupo de indivíduos que não reclassificaram (não responsivos) o IMM após 10 semanas de programa para mudança do estilo de vida

	M0			M1			p
	n	Média	+ DP	n	Média	+ DP	
IMC (kg/m ²)	16	28,97	+ 3,45	16	28,69	+ 3,44	0,1677
CA (cm)	16	97,68	+ 10,34	16	95,44	+ 9,61	0,0259
GC (%)	16	37,17	+ 8,25	16	35,9	+ 7,76	0,2214
DAS (cm)	16	22,01	+ 2,87	16	21,72	+ 3,53	0,3468
VCT (kcal)	16	1472,55	+ 498,15	5	1069,35	+ 302,25	0,2361
IAS (pontos)	16	74,07	+ 10,51	5	80,48	+ 13,02	0,3641
Carboidrato (%)	16	51,75	+ 10,44	5	55,22	+ 9,35	0,4873
Carboidrato (g)	16	179,21	+ 91,86	5	152,43	+ 47,09	0,9956
Proteína (%)	16	17,66	+ 4,55	5	20,36	+ 4,42	0,982
Proteína (g)	16	67,72	+ 29,32	5	58,41	+ 23,12	0,7552
Lipídios Totais (%)	16	30,2	+ 9,28	5	25,02	+ 7,74	0,2684
Lipídios Totais (g)	16	45,5	+ 19,93	5	29,95	+ 12,71	0,24
Fibras (g)	16	10,74	+ 4,41	5	23,75	+ 13,9	0,1563
PAS (mmHg)	14	134,5	+ 19,59	15	120,53	+ 10,91	0,0016
PAD (mmHg)	14	82,57	+ 9,06	15	75,13	+ 10,42	0,0003
Tempo de Esteira (segundos)	4	523,25	+ 152,93	5	600,6	+ 116,43	0,1344
VO ₂ max (L/kg/min)	5	29,94	+ 4,3	5	31,38	+ 3,27	0,4766
Flexibilidade (cm)	10	23,8	+ 7,15	9	26,28	+ 9,38	0,3965
Dinamometria (kg/F)	10	24,7	+ 6,02	10	28	+ 4,67	0,0083
Ácido úrico (mg/dL)	16	4,21	+ 1,37	15	4,3	+ 1,43	0,5688
Colesterol Total (mg/dL)	16	209,45	+ 32,69	15	202,94	+ 34,71	0,5112
γ-GT (mg/dL)	16	23,55	+ 10,51	15	20,97	+ 7,38	0,2285
Glicose de jejum (mg/dL)	16	119,77	+ 59,12	14	97,34	+ 15,25	0,2118
HDL-c (mg/dL)	16	52,6	+ 8,82	15	52,45	+ 7,97	0,7869
LDL-c (mg/dL)	16	126,77	+ 30,07	15	124,25	+ 32,53	0,7217
PCR (mg/dL)	12	0,43	+ 0,18	12	0,45	+ 0,28	0,8015
TG (mg/dL)	16	150,36	+ 51,4	15	131,19	+ 44,24	0,2009
Uréia (mg/dL)	16	36,04	+ 6,14	15	33,82	+ 5,04	0,2734
HOMA-IR	12	4,18	+ 3,97	6	2,73	+ 2,44	0,1283
MDA	10	0,59	+ 0,36	5	0,56	+ 0,32	0,5586

IMC: Índice de Massa Corporal, CA: Circunferência Abdominal, GC: Gordura Corporal, MM: Massa Muscular, DAS: Diâmetro Abdominal Sagital, VCT: Valor Calórico Total, IAS: Índice de Alimentação Saudável, γ-GT: gama glutamil transpeptidase, PCR: Proteína C-reativa, HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance, MDA: Malonildialdeído

Analisando de maneira criteriosa o ganho de massa muscular dos indivíduos responsivos ao MEV, foi verificado que em média os indivíduos apresentaram ganhos de 2%. Assim foi realizada análise comparativa dos indivíduos, no momento basal classificados no p25 de IMM, que apresentaram ganhos de 2% de massa muscular. Foi verificado aumento significativo no tempo de esteira, VO₂max, flexibilidade e na força de prensão manual, acompanhados de redução dos valores de CA e DAS. Paralelamente, houve redução dos valores de pressão arterial, HOMA-IR, triglicerídios e gama-GT, acompanhados da elevação do HDL-c (Tabela 15).

Tabela 15. Análise comparativa das variáveis antropométricas, dietéticas, clínicas, de aptidão física e bioquímicas do grupo de indivíduos que apresentaram ganhos de 2% de massa muscular após 10 semanas de programa para mudança do estilo de vida

	M0		M1		p
	n	Média ± DP	n	Média ± DP	
IMC (kg/m ²)	52	25,31 ± 2,94	52	25,15 ± 2,63	0,1273
CA (cm)	52	87,54 ± 8,37	52	86,47 ± 8,15	0,0218
GC (%)	53	30,16 ± 4,26	53	30,15 ± 3,45	0,9811
DAS (cm)	52	20,01 ± 2,32	51	19,6 ± 2,35	0,0273
VCT (kcal)	53	1421,4 ± 431,34	26	1429,73 ± 513,38	0,7701
IAS (pontos)	53	78,96 ± 15,13	26	82,3 ± 13,75	0,8193
Carboidrato (%)	53	51,9 ± 9,21	26	53,6 ± 9,82	0,9264
Carboidrato (g)	53	182,69 ± 63,98	26	192,07 ± 68,4	0,7018
Proteína (%)	53	18,29 ± 4,88	26	18,05 ± 6,12	0,982
Proteína (g)	53	64,13 ± 24,46	26	67,85 ± 33,97	0,747
Lipídios Totais (%)	53	29,93 ± 8,4	26	28,36 ± 7,7	0,9294
Lipídios Totais (g)	53	48,18 ± 21,61	26	45,97 ± 24,82	0,8124
Fibras (g)	53	14,47 ± 8,09	26	18,26 ± 11,1	0,201
Tempo de Esteira (segundos)	15	574,93 ± 165,99	13	687,69 ± 168,64	0,005
VO ₂ max (L/kg/min)	15	30,42 ± 5,02	13	33,76 ± 5,06	0,0053
PAS (mmHg)	51	121,25 ± 16,99	50	111,42 ± 13,86	<0,0001
PAD (mmHg)	51	75,22 ± 10,33	50	69,54 ± 8,55	<0,0001
Flexibilidade (cm)	43	19,74 ± 11,08	39	22,19 ± 10,53	0,0067
Dinamometria (kg/F)	44	28,99 ± 10,94	40	30,36 ± 11,49	0,0103
Ácido úrico (mg/dL)	51	4,41 ± 1,18	51	4,27 ± 1,2	0,0896
Colesterol Total (mg/dL)	51	204,55 ± 42,99	51	200,66 ± 41,05	0,2032
γ-GT (mg/dL)	51	27,69 ± 13,31	51	23,34 ± 10,2	0,0059
Glicose de jejum (mg/dL)	51	101,13 ± 29,75	51	95,44 ± 20,01	0,0636
HDL-c (mg/dL)	51	53,31 ± 12,25	51	55,13 ± 11,65	0,053
LDL-c (mg/dL)	51	121,94 ± 38,58	51	118,82 ± 36,18	0,2615
PCR (mg/dL)	40	0,59 ± 0,42	40	0,4 ± 0,29	0,0003
TG (mg/dL)	50	149,4 ± 59,49	50	136,22 ± 63,53	0,0447
Uréia (mg/dL)	50	34,8 ± 10,47	50	35,09 ± 10,56	0,862
HOMA-IR	39	4,46 ± 4,44	9	3,18 ± 2,87	0,0329
MDA	36	0,61 ± 0,3	7	0,52 ± 0,26	0,2273

IMC: Índice de Massa Corporal, CA: Circunferência Abdominal, GC: Gordura Corporal, MM: Massa Muscular, DAS: Diâmetro Abdominal Sagital, VCT: Valor Calórico Total, IAS: Índice de Alimentação Saudável, γ-GT: gama glutamil transpeptidase, PCR: Proteína C-reativa, HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance, MDA: Malonildialdeído

Com intuito de avaliar os determinantes do ganho de massa muscular após a intervenção, foi delineado modelo de regressão logística o qual revelou que o %GC constitui fator de risco para o ganho de massa muscular, porém sua significância estatística é perdida após os ajustes para gênero, idade e IMC (Tabela 16).

Tabela 16. Análise de Regressão Logística da variável determinante do ganho de massa muscular em participantes de programa para Mudança do Estilo de Vida "Mexa-se Pró Saúde".

		%GC
Modelo 1	0,148	(0,059 - 0,371)
Modelo 2	5,335	(1,130 - 25,196)
Modelo 3	2,860	(0,548 - 14,932)
Modelo 4	2,778	(0,528 - 14,628)
Modelo 5	2,835	(0,553 - 16,762)

Modelo 1: Análise crua; Modelo 2: Ajuste para Idade; Modelo 3: Ajuste para Idade, gênero e Índice de Massa Corporal; Modelo 4: Ajuste para Idade, gênero, Índice de Massa Corporal e Valor Calórico Total.

DISCUSSÃO

No presente estudo verificamos que em relação a sarcopenia, avaliada pelo IMM, ingressantes em programa para mudança do estilo de vida apresentaram condições de menores índices de adiposidade (IMC, CA e DAS), de ingestão de macronutrientes (carboidrato, proteínas e lipídios totais) e do estado pró/antioxidante (ácido úrico) em ambos gêneros, sendo que as mulheres apresentaram menores valores de %GC e força de prensão manual.

No momento inicial a variável determinante do IMM foi a circunferência abdominal, de maneira positiva, mesmo após ajuste para idade, IMC, CA e VCT.

As tendências epidemiológicas atuais caracterizam nossa população como uma sociedade em envelhecimento, visto que a expectativa de vida mundial vêm aumentando drasticamente nos últimos anos ⁽⁴⁹⁾. Tal situação gera preocupação sob o ponto de vista da atenção médica, principalmente em

termos de saúde pública, visto que é elevada a incidência e prevalências de diversos distúrbios metabólicos e motores que limitam a qualidade de vida da população idosa. Dentre as complicações do envelhecimento, evidencia-se a perda da integridade da massa muscular esquelética, tecido metabolicamente ativo (maior tecido do organismo), diretamente relacionado com a homeostase orgânica e autonomia motora no idoso⁽⁵⁰⁾.

Geralmente pouca atenção é direcionada a perda de massa muscular com o envelhecimento, processo fisiológico definido classicamente como sarcopenia (do grego: *sarx* (carne) e *penia* (perda))^(51, 52). Modernamente, o diagnóstico engloba também a perda de função/força muscular (dinapenia) com o avanço da idade⁽⁵³⁾, mas o termo sarcopenia ainda é utilizado amplamente no âmbito clínico e acadêmico.

Um dos grandes desafios no estudo da sarcopenia consiste no critério utilizado para seu diagnóstico, bem como no método para avaliação da massa muscular, não havendo consenso na literatura científica. Em 2009 o *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) definiu Sarcopenia como síndrome caracterizada pela perda progressiva e generalizada de massa e função/força muscular com potencial risco de desfechos deletérios como incapacidades físicas, prejuízo a qualidade de vida e morte⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾.

Atualmente existe ampla variedade de técnicas capazes de mensurar massa muscular⁽⁵⁷⁾. As técnicas de Tomografia computadorizada (TC) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) configuram-se como metodologias padrão ouro para estimar o tecido muscular esquelético. Adicionalmente o DEXA (*Dual energy X-ray Absorptiometry*) é capaz de mensurar a massa muscular apendicular, sendo adotada como preferência de escolha em pesquisas e na prática clínica⁽⁵⁶⁾. Apesar de excelentes metodologias, apresentam limitações como o custo elevado, portabilidade limitada, além do risco de exposição a radiação no caso da RMN.

Como alternativa as limitações supra citadas, a Bioimpedância Elétrica (BIA) apresenta custo operacional reduzido, de fácil aplicação e portabilidade, com boa correlação às metodologias padrão ouro^(58, 59). Janssen e colaboradores⁽⁶⁰⁾ validaram o uso da BIA, em relação a RMN, para a estimativa da massa muscular por meio de equação preditiva. Foi criado o

Índice de Massa Muscular (IMM) em percentual da massa corporal total ($IMM = \text{Massa Muscular/Peso Corporal, \%} \times 100$), no qual um desvio padrão abaixo do valor médio baseado no estudo NHANES III era considerado como sarcopenia grau 1, enquanto 2 desvios padrões abaixo da média, classificado como sarcopenia grau 2. Os pontos de corte sugeridos nesse estudo foram de $<37\%$ e $< 31,5\%$ para sarcopenia Grau I e Grau II em homens, e $27,6\%$ e $22,1\%$ para sarcopenia Grau I e Grau II para mulheres, respectivamente ⁽⁶¹⁾.

Posteriormente foi idealizada outra definição do IMM, considerando a massa muscular obtida pela BIA, em kg, no coeficiente com a altura, em metros, ao quadrado ($IMM = MM(kg)/\text{altura (m)}^2$). Baseado na população idosa com risco de incapacidades físicas do NHANES III, foram definidos os seguintes pontos de corte: Homens com IMM entre $8,51$ e $10,75 \text{ kg/m}^2$, sarcopenia Grau I e $IMM \leq 8,51 \text{ kg/m}^2$, sarcopenia Grau II; Mulheres com IMM entre $5,76$ e $6,75 \text{ kg/m}^2$, sarcopenia Grau I e $IMM \leq 5,76 \text{ kg/m}^2$, sarcopenia Grau II ⁽⁵⁶⁾. No presente estudo, utilizamos a BIA para avaliação da massa muscular, em kg, e a classificação do IMM respeitou distribuição quartilar da nossa amostra para diagnóstico da sarcopenia (indivíduos abaixo do p25). Na presente amostra foram verificados para homens valores de $IMM \leq 7,4 \text{ kg/m}^2$ e para mulheres, $IMM \leq 7,1 \text{ kg/m}^2$. De forma comparativa podemos observar que com base nos valores propostos pela literatura, grande parte das mulheres de nossa população não se enquadrariam no diagnóstico de sarcopenia.

Estima-se que a prevalência de sarcopenia na população brasileira seja cerca de 12% em homens e 20% em mulheres acima de 60 anos, segundo recente estudo nacional. Entre os indivíduos mais idosos (80 anos ou mais) as prevalências são ainda maiores, em cerca de $52,9\%$ em homens e 31% nas mulheres) ^(62, 63). Além da idade, diversos fatores influenciam na etiologia da sarcopenia, os quais ilustram-se desde os baixos níveis de atividade/exercício físico, inadequações alimentares, distúrbios do trato gastrointestinal (prejuízo na absorção de nutrientes), deficiências hormonais, neuropatias periféricas, entre outros ⁽⁶⁴⁾.

Tradicionalmente, a avaliação do estado nutricional do indivíduo é realizada por meio do índice de massa corporal (IMC), em indivíduos idosos sendo considerado metodologia de considerável replicação para detecção do

baixo peso, apresentando bom índice de sensibilidade também na avaliação da baixa massa muscular ⁽⁶³⁾. Apesar do IMC não ser capaz de distinguir os compartimento corporais, muitos estudos corroboram que baixos valores de IMC apresentam maior chance do indivíduo apresentar sarcopenia, sendo mais sensível para mulheres, as quais tendem a apresentar menor ingestão energética diária do ponto de vista nutricional ⁽⁶⁵⁻⁶⁸⁾. Tanto para homens quanto para mulheres do presente estudo, foram verificados menores valores de IMC para os indivíduos sarcopênicos.

Geralmente verifica-se que a hiperadiposidade consiste em condição favorável à sarcopenia, principalmente pelo potencial pró inflamatório, decorrente do excesso adiposo, levando a depreciação do tecido muscular. Porém, segundo Baumgartner e colaboradores, mulheres sedentárias obesas apresentam fator protetor para sarcopenia, decorrente principalmente ao efeito trófico do peso corporal sobre a massa muscular ⁽⁶⁸⁾. Geralmente verifica-se que tanto o ganho quanto a perda de peso são acompanhadas de alterações correspondentes de tecido adiposo e muscular ^(69, 70), ou seja pessoas obesas tendem a apresentar maior massa muscular do que indivíduos eutróficos ^(71, 72).

O acúmulo de gordura na região central, verificado pela mensuração da circunferência abdominal, apresenta boa correlação com fatores de risco cardiometabólicos, dislipidemias, inflamação, resistência insulínica e doenças cardiovasculares ⁽⁷³⁾. Evidências indicam que esse excesso adiposo na região central é associado com o estímulo da liberação de citocinas pró inflamatórias, como o TNF- α e IL-6, os quais apresentam efeitos deletérios na massa muscular ^(74, 75).

De forma análoga ao baixo IMC como preditor da sarcopenia ⁽⁶³⁾, os indicadores de adiposidade (CA, DAS e %GC) poderiam apresentar o mesmo comportamento em relação a sarcopenia. Confortin e colaboradores, em estudo investigando 601 idosos (média de idade 60 anos), buscaram investigar associação entre variáveis antropométricas e sarcopenia. Diante de análise de curva ROC e regressão logística, verificaram que o baixo IMC apresenta boa associação com sarcopenia, com maior relevância em mulheres (sensibilidade de 74,6% e especificidade de 85,7%) enquanto que menores valores de CA se associam com sarcopenia, com maior relevância nos homens (sensibilidade de

79,5% e especificidade de 66,7%)⁽⁷⁶⁾. Assim como nos estudos de Baumgartner⁽⁶⁸⁾ e de Confortin⁽⁷⁶⁾ verificamos no presente estudo que os indivíduos sarcopênicos apresentaram menores valores de IMC e CA, além de DAS, e particularmente nas mulheres o %GC também foi encontrado significativamente menor.

Dentre os fatores diretamente relacionados com controle da massa muscular, bem como da composição corporal total, destaca-se o papel da alimentação. Diversas estratégias dietéticas podem ser adotadas visando perda de peso (tecido adiposo), porém a atenção na preservação da massa muscular deve ser levada em consideração^(77, 78).

Do ponto de vista nutricional, evidências comprovam os efeitos positivos de dietas relacionadas com perda de peso com melhorias significativas em diversos fatores de risco metabólicos como, controle da resistência insulínica, dislipidemias e hipertensão arterial⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾. Porém os potenciais benefícios atribuído a essas estratégias podem ser comprometidos caso a perda de peso seja decorrente da perda de massa muscular, potencializando o risco de sarcopenia, principalmente em populações mais vulneráveis, como os idosos^(77, 78).

A perda de peso induzida por dietas com restrição da ingestão energética levam a redução tanto de tecido adiposo quanto muscular⁽⁸²⁻⁸⁴⁾. A perda de massa livre de gordura, em condições de restrição energética, pode atingir cerca de 35% da perda de peso total^(85, 86) e, em caso de re ganho de peso, este seria mais pronunciado com o ganho de gordura corporal⁽⁸⁷⁾. Os mecanismos associados a perda de massa muscular associada a perda de peso corporal estão associados a fatores como redução da síntese protéica, aumento da degradação miofibrilar ou ambos. Os efeitos da restrição calórica (30-40% de déficit energético/dia) a curto prazo (14-21 dias) promove redução na taxa de síntese protéica pós prandial, podendo levar a diminuição da taxa de síntese protéica total, tanto em jovens quanto em idosos^(88, 89).

Dentre as estratégias para manutenção da massa muscular em idosos, sugere-se que além da prática regular de exercícios físicos (principalmente exercícios resistidos), seja direcionada atenção para a ingestão protéica, pois indivíduos idosos necessitam de maior aporte deste macronutriente quando

comparados com jovens ⁽⁹⁰⁾. As recomendações atuais para consumo de proteína são em torno de 15-20% da ingestão energética total (equivalente a cerca de 1 -1,2 g/kg de peso corporal/dia), podendo ser customizadas ainda pela ingestão de até 0,4 g/kg de peso/refeição de indivíduos idosos ^(91, 92). Em estudo com mulheres menopausadas, a ingestão adequada de proteína (1,2g/kg de peso corporal/dia equivalente a cerca de 16% da ingestão energética total) foi associada com a redução no risco de fragilidade (*Frailty*) em 32%, bem como melhor condição física ^(93, 94).

A avaliação do consumo de macronutrientes (carboidrato, proteína e lipídios totais) em percentual, pelos participantes do presente estudo, não apresentou diferenças significativas entre os quartis de IMM, tanto para homens quanto para mulheres. As diferenças significativas verificadas, menor consumo dos macronutrientes pelos indivíduos sarcopênicos, foram quando os dados foram analisados pela quantidade em gramas consumidas diariamente. O ajuste com consumo diário em gramas pelo peso corporal (g/kg de peso/dia) também não apresentou diferença significativa entre os indivíduos sarcopênicos comparados aos maiores valores de IMM: Consumo de carboidrato: mulheres (3,02 ± 1,33 (p25) x 2,67 ± 1,18 (p75) e homens (2,76 ± 0,81 (p25) x 2,94 ± 1,19 (p75); Consumo de proteína: mulheres (1,04 ± 0,47 (p25) x 0,9 ± 0,37 (p75) e homens (1,03 ± 0,37 (p25) x 1,02 ± 0,54 (p75).

Conforme já mencionado, modernamente o diagnóstico de sarcopenia não se restringe apenas a avaliação da quantidade de massa muscular, mas também da aptidão de força ou desempenho físico, pelo fato dessas variáveis de função muscular serem importantes preditores de saúde e da aptidão física ^(95, 96). Existem diversos métodos para avaliação dessa variável, porém devido a praticidade, portabilidade e aplicabilidade clínica, a força de preensão manual vêm sendo amplamente aceita e utilizada como marcador tanto de função muscular quanto de risco cardiovascular ^(97, 98).

A análise da força muscular vêm ganhando bastante atenção no contexto epidemiológico na última década, principalmente pelo fato de estar diretamente relacionada com ações preventivas a diversos agravos crônicos, principalmente em idosos, como declínio funcional, inabilidades físicas e até mesmo mortalidade ⁽⁹⁹⁻¹⁰¹⁾. Um relevante estudo delineado por Cheung e

colaboradores, envolvendo 1145 indivíduos, com idade superior a 50 anos, evidenciou que a baixa força de preensão manual está associada com risco aumentado em apresentar cerca de 3 e 5 agravos crônicos (de forma geral denominados de multi-morbididades, pois envolvem não somente o sistema musculo esquelético, podendo envolver também quadros como ansiedade, doença pulmonar obstrutiva crônica e hipertireoidismo), em mulheres e homens respectivamente ⁽¹⁰²⁾. Já no estudo de Volaklis e colaboradores, baixos índices de força de preensão manual foram associados com maior risco de agravos crônicos somente em mulheres idosas (65-94 anos) (103).

No presente estudo a força de preensão manual apresentou comportamento diferente em homens e mulheres, onde somente as mulheres sarcopênicas apresentaram menores valores. Tal condição pode ser associada as diferenças entre os gêneros, principalmente do ponto de vista dos hormônios sexuais. Estudos prévios sugerem que os hormônios sexuais atuam de maneira significativa influenciando a força de preensão manual ⁽⁶⁸⁾.

As diferenças biológicas verificadas entre os gêneros pode afetar não somente a massa/força muscular, mas também no conteúdo adiposo. Usualmente verifica-se que mulheres apresentam a tendência de maiores índices de gordura corporal, estado que pode estar relacionado com a incidência de dislipidemias ^(104, 105). A condição de baixa massa muscular pode implicar em alterações significativas nas lipoproteínas plasmáticas pelo fato de que o músculo esquelético está diretamente relacionado com os processos de oxidação lipídica e do gasto energético do indivíduo. Assim, o quadro de sarcopenia do idoso poderia acarretar em redução no gasto energético diário, bem como na redução da capacidade oxidativa do músculo, aumentando assim a concentração de lipídios na circulação sanguínea ^(106, 107). Maiores valores de colesterol total e frações foram verificadas nas mulheres sarcopênicas em nosso estudo.

O declínio de massa muscular com o envelhecimento pode estar atribuído também a condições associadas ao desequilíbrio entre o estado pró e antioxidante ⁽¹⁰⁸⁾. Como possíveis mecanismos para tal condição temos que progressivamente ocorre tanto a diminuição da atividade enzimática ⁽¹⁰⁹⁾ quanto

a capacidade do exercício físico gerar estímulo para expressão gênica de enzimas antioxidantes ⁽¹¹⁰⁾.

Considerado como um dos principais antioxidantes plasmáticos do nosso organismo, as concentrações de ácido úrico apresentam eficácia superior que outros sistemas antioxidantes não enzimáticos, como ácido ascórbico, α tocoferol, β caroteno, e até mesmo de sistemas enzimáticos como superóxido dismutase e catalase ⁽¹¹¹⁾. Poucos estudos relacionam os benefícios antioxidantes do ácido úrico com a preservação da massa muscular ao longo do envelhecimento. Um dos estudos pioneiros nessa temática foi delineado por Macchi e colaboradores ⁽¹¹²⁾, no qual foram avaliados 789 participantes (média de 76 anos de idade) do estudo InCHIANTI ⁽¹¹³⁾, verificando que as maiores concentrações basais de ácido úrico estavam associadas com melhor qualidade muscular, representando assim fator protetor ao estresse oxidativo. Em contra partida, menores concentrações de ácido úrico foram verificados em indivíduos com menor massa muscular, porém o quadro de sarcopenia não se atribui somente a ausência da proteção antioxidante do ácido úrico, mas também podendo ser relacionada a baixa ingestão alimentar de vitaminas e antioxidantes (dados não avaliados). Os achados corroboram aos verificados em homens e mulheres do nosso coorte.

A sarcopenia pode acontecer concomitantemente a presença de obesidade (obesidade sarcopênica), em que temos o estresse inflamatório como ponto comum as duas situações patológicas. De maneira independente da obesidade, a sarcopenia também apresenta associações significativas com a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), porém essa relação ainda não é muito bem elucidada. Sugere-se que a DHGNA ativa a proteína miostatina no músculo esquelético, levando ao bloqueio do processo de síntese protéica e consequente sarcopenia ⁽¹¹⁴⁾.

As concentrações plasmáticas de Gama GT estão diretamente relacionadas ao quadro de DHGNA e síndrome metabólica ^(115, 116). O aumento da gordura corporal, principalmente da gordura visceral, apresenta condição favorável para o acúmulo de gordura nos hepatócitos (ectópico), favorecendo o estado pró inflamatório, podendo levar consequentemente ao quadro de sarcopenia ⁽¹¹⁷⁾. No presente estudo foram verificadas menores concentrações

de gama GT para mulheres sarcopênicas, contradizendo os achados de que as concentrações aumentadas de gama gt representam bom marcador para sarcopenia. Porém, as mulheres sarcopênicas da nossa amostra apresentaram menores valores nos indicadores de adiposidade, particularmente menor % gordura corporal, o que pode estar associado a menor estado pró inflamatório, bem como menor estímulo para acúmulo lipídico intra hepático, associando assim aos menores valores de gama gt verificado na presente amostra.

EFEITO DO PROGRAMA MEXA-SE PRÓ-SÁUDE

Após 10 semanas de protocolo de intervenção para mudança do estilo de vida, direcionamos a análise para verificar a eficácia e responsividade do nosso protocolo em reverter o quadro de sarcopenia. Assim, analisamos de forma criteriosa os indivíduos classificados como sarcopênicos (menor quartil de IMM) e que após o protocolo se reclassificaram, ou seja, que deixaram de ser sarcopênicos (grupo de responsivos ao MEV). Foi verificado que houve redução significativa dos valores de PCR, triglicerídios e Gama GT, além de aumento significativo no tempo de esteira, VO₂max, flexibilidade, dinamometria e HDL-c. Em contrapartida, os indivíduos que continuaram sarcopênicos mesmo após a intervenção (grupo não responsivo ao MEV) apresentaram aumento significativo da força de prensão manual. Como resposta do programa Mexa-se Pró-Saúde a ambos os grupo, foram verificadas reduções significativas de CA, PAS e PAD

A prevalência de sarcopenia vêm atingindo proporções preocupantes, principalmente pelo fato da expectativa de vida da população mundial também estar aumentando. Atualmente vem sendo considerada como problema de saúde pública, atingindo cerca de 30% em determinadas populações ^(67, 118).

Dentre as estratégias sugeridas tanto para prevenção quanto para tratamento da sarcopenia, a prática regular de exercícios físicos bem como a adequação alimentar são as mais amplamente utilizadas. Nesse cenário, a literatura evidencia a importância ao incentivo e adesão a programas para modificação do estilo de vida, não focando exclusivamente na eficácia ao tratamento da sarcopenia, mas sim da qualidade de vida como um todo ⁽¹¹⁹⁾. A

maioria dos estudos com população sarcopênica tem como foco o desfecho de mortalidade ⁽¹²⁰⁾.

Em recente publicação revisando os bancos de dados da Organização Mundial da Saúde sobre estudos com sarcopenia, verificou-se que dos 151 estudos registrados, apenas 36,6% dos estudos apresentaram intervenções nutricionais, 12,2% com exercícios físicos e 19,5% envolvendo as duas estratégias. Adicionalmente, o grau de atividade física, bem como os protocolos de mudança do estilo de vida não foram descritos na maioria dos estudos (79,7%) ⁽¹²¹⁾. Nesse sentido torna-se difícil tanto o processo para definir a melhor estratégia no tratamento da sarcopenia, bem como a comparação dos dados com a literatura existente.

Classicamente, o exercício resistido é verificado como estratégia mais eficiente tanto para preservação quanto para o ganho de massa muscular em idosos ⁽¹²²⁾. Em recente meta análise foi evidenciado que o exercício resistido progressivo melhora de maneira significativa a função física de idosos, porém sugere-se cautela, pois essa população apresenta elevada susceptibilidade a lesões ⁽¹²³⁾. Assim, os exercícios combinados se apresentam como estratégia eficiente, visando estímulos para força muscular, equilíbrio e aptidão cardiorrespiratória, melhorando a função física, com ganhos de massa e força muscular, melhora do equilíbrio e minimizando o risco de lesões quando comparado ao treinamento resistido clássico ⁽¹²⁴⁾.

O protocolo de exercícios físicos empregado no Programa Mexa-se Pró Saúde envolveu tanto exercícios resistidos, quanto exercícios aeróbios, corroborando assim com as melhorias verificadas tanto melhorias na massa muscular, em relação ao ganho de massa e força (de prensão manual), quanto nas variáveis relacionadas a aptidão aeróbia (tempo de esteira e VO₂max) e flexibilidade, no grupo de responsivos ao MEV.

Evidências científicas consideram e certificam o exercício físico como importante pilar na prevenção de aproximadamente 35 doenças crônicas ⁽¹²⁵⁾. Adicionalmente sua aplicação não se restringem apenas a prevenção, mas também ao tratamento de várias doenças que não se limitam apenas ao aparelho locomotor, exercendo papel semelhante a medicamento ("exercise as medicine"). Pedersen e Saltin, em recente revisão da literatura, mostraram as

evidências do uso do exercício físico em 26 doenças crônicas, desde distúrbios psiquiátricos, neurológicos, cardiovasculares, pulmonares, metabólicos e do aparelho locomotor ⁽¹²⁶⁾.

Dentre os principais benefícios decorrente da prática regular de exercícios físicos temos a diminuição do risco de doenças cardiovasculares ⁽¹²⁷⁾, e tal benefício pode ser atribuído ao seu efeito na melhora do perfil lipídico ⁽¹²⁸⁾. De acordo com o *Adult Panel Treatment (ATP)* promovido pelo *National Cholesterol Education Program (NCEP)*, concentrações reduzidas de HDL colesterol representam o maior fator de risco para doença arterial coronariana (DAC). Já a relação entre as concentrações elevadas de triglicerídios (TG) e o risco de DAC ainda são controversas, mencionando que o risco pode ser decorrente de que o aumento nas concentrações de TG pode estar associada a presença de outra anormalidade, como baixas concentrações de HDL, apolipoproteína A-1 ou elevada apolipoproteína-B.

As explicações para o aumento das concentrações de HDL ainda são especulativas, podendo estar relacionadas desde a susceptibilidade genética até o tipo, frequência e intensidade do exercício físico ^(129, 130). Em estudo prévio de nosso grupo, verificamos que as concentrações de HDL sofrem influência da adiposidade visceral e hipertrigliceridemia ⁽¹³¹⁾. Existe importante associação inversa entre HDL e TG, pois uma vez que o HDL exerce importante função no controle da placa aterosclerótica, o TG atua de maneira significativa no controle do tipo, tamanho e quantidade de partículas HDL circulantes ⁽¹²⁸⁾. Assim podemos indicar que a redução das concentrações de TG pode estar relacionada ao aumento das concentrações de HDL nos indivíduos responsivos ao MEV, na presente amostra estudada.

Outro fator que pode estar associado as doenças cardiovasculares é a hipertensão arterial. A relação entre a redução da pressão arterial e consequente diminuição do risco de mortalidade cardiovascular foi demonstrada em meta análise envolvendo cerca de 1 milhão de pessoas, em 61 estudos prospectivos ⁽¹³²⁾. Diversos estudos de metanálise comprovam a eficácia do exercício físico na melhoria da pressão arterial, tanto em indivíduos hipertensos quanto normotensos ⁽¹³³⁻¹³⁵⁾. Os efeitos parecem ser independentes da perda de peso, incluindo desde adaptações neuro-

endócrinas (diminuição da vasoconstrição simpática, relacionado com a redução de catecolaminas circulantes ⁽¹³⁶⁾ até vasculares/endoteliais (*shear stress* e estímulo para óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS) e também estímulo de VEGF (*vascular endothelial growth factor*), favorecendo o aumento do fluxo sanguíneo ⁽¹³⁷⁾).

Hipertensão crônica pode estar associada a possível disfunção sistólica, sendo verificado nesse perfil de pacientes estado de inflamação crônica de baixo grau, ilustrado por exemplo, por concentrações elevadas de PCR ⁽¹³⁸⁾. O exercício físico teria como benefícios a melhora da função ventricular (139), vascular ^(140, 141) e assim proporcionando efeitos anti-inflamatórios ⁽²⁸⁾.

Obesidade geralmente é associada aos quadros de dislipidemia, hipertensão e resistência insulínica, sendo que a literatura também apresenta evidências da eficácia do exercício físico no tratamento da obesidade, levando a redução tanto da adiposidade subcutânea quanto a central/visceral, independente das co morbididades. Geralmente os protocolos adotados para redução da massa corporal envolvem exercícios físico em intensidade de cerca de 60% tanto do VO₂max quanto da Frequência Cardíaca Máxima, com duração de 40-50 min por sessão e frequência de 3-5 vezes na semana ⁽¹⁴²⁾. Os possíveis mecanismos citados baseiam-se na questão do balanço energético negativo (aumento do gasto energético com exercícios físicos ou redução na ingestão calórica total) ou no aumento do gasto energético de repouso (geralmente atribuído ao ganho de massa muscular) ⁽¹²⁶⁾.

Recentemente vem sendo atribuído ao músculo esquelético em atividade função semelhante de órgão endócrino, por apresentar a síntese e liberação de peptídios (mediadores químicos) que atuam tanto de forma autócrina, quanto parácrina/endócrina no organismo ^(5, 28, 29). Dentre esses peptídios podemos verificar fatores de crescimento, citocinas e metaloproteinases, os quais seriam responsáveis por realizar a inter comunicação (*cross talk*) entre a massa muscular e os demais órgãos, tecidos e células do nosso corpo. Tais peptídios são genericamente chamados de miocinas (*myokines*) ^(28, 126).

O trabalho muscular promovido pelo exercício físico é capaz de induzir a liberação de miocinas, as quais apresentam efeitos sistêmicos significativos por

estimular diversas vias de sinalização metabólicas, envolvidas no controle glicêmico, oxidação de lipídios e regeneração muscular ⁽¹⁴³⁾.

Dentre os principais benefícios do exercício físico no controle das doenças crônicas não transmissíveis, podemos elencar seu potencial anti-inflamatório, sinalizado por miocinas que interagem sistemicamente, de forma antagonista as ações de fatores pró-inflamatórios como o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF α), diretamente relacionado com a instalação do quadro de resistência insulínica ^(8, 29).

Os efeitos anti-inflamatórios já podem ser verificados após uma única sessão de exercício físico, no qual é atribuído como crucial nesse processo o aumento das concentrações de Interleucina 6 (IL-6), subsequente ao aumento de citocinas anti-inflamatórias como o receptor antagonista da Interleucina 1 (IL-1ra) e a Interleucina 10 (IL-10) ⁽¹⁴⁴⁾. Cronicamente, a IL-6, juntamente com outras miocinas como a IL-15, apresentam melhoras significativas na adiposidade, principalmente na adiposidade abdominal, e na função endotelial, funções que apresentam interligação direta com o processo pró-inflamatório ^(13, 145, 146).

Classicamente a IL-6 é tida como citocina pró-inflamatória, relacionada com o estímulo de proteínas de fase aguda inflamatória, como a PCR, e também apresentando atividades imunossupressoras ⁽¹⁴⁷⁻¹⁴⁹⁾. Tem como principal fonte o tecido adiposo, representando cerca de 30% da IL-6 circulante em repouso, sendo que cerca de 10% é atribuída aos adipócitos e o restante decorrente da produção pelos macrófagos residentes do tecido adiposo ⁽¹⁵⁰⁻¹⁵²⁾.

Em humanos saudáveis, as concentrações plasmáticas de IL-6 apresentam valores em torno de 1-2 pg/mL ⁽¹⁵³⁾, sendo que esses valores podem ser cerca de 2-3 vezes maiores em indivíduos diabéticos tipo 2 ⁽¹⁵⁴⁾ e idosos ⁽¹⁵⁵⁾. Com a prática de exercícios físicos, as concentrações plasmáticas de IL-6 podem aumentar em até 100 vezes, porém seu aumento não é linear, sendo verificado o pico de sua concentração imediatamente ou logo após o término da sessão de exercício físico, seguido de rápido descenso até os valores basais. Vale ressaltar que esse aumento após o exercício físico não representa a clássica resposta da IL-6, e sim ao efeito anti-inflamatório ^(28, 149, 156).

Do ponto de vista anti inflamatório, é visto que a IL 6 estimula o aumento das concentrações de cortisol, o que leva a aumento de neutrófilos circulantes e diminuição da contagem de linfócitos ⁽¹⁴⁴⁾, e também promove a supressão da produção de TNF- α , diferentemente do que se verifica no quadro de sepse (pró inflamatório), o qual o TNF- α estimula o aumento da IL-6 ⁽²⁸⁾. O tecido muscular é o único capaz de estimular a síntese e liberação de IL-6, de característica anti inflamatória, por meio de vias de sinalização Ca^{2+} /NFAT (*Nuclear Factor of Activated T-cells*) ⁽¹⁴⁷⁾.

As concentrações de IL-6 não foram mensuradas no presente estudo devido ao fato de que para detectar alterações significativas em relação ao aumento das suas concentrações do ponto de vista anti inflamatório, seria necessária a avaliação das suas concentrações após uma sessão de exercício físico. A análise crônica da IL-6, relacionada ao efeito do programa para mudança do estilo de vida, apresentaria a tendência de diminuição de suas concentrações, possivelmente associada a redução de adiposidade corporal. Outro ponto que também foi levado em consideração é que os dados são referentes a coorte dinâmico, e mesmo que ainda tenhamos amostras biológicas armazenadas, as mesmas não apresentariam viabilidade para quantificação adequada da IL-6.

De forma indireta podemos verificar o efeito anti inflamatório do exercício físico em nossas amostra pela redução significativa nas concentrações de PCR e na melhoria do quadro de resistência insulínica (redução de HOMA-IR quando avaliado o delta percentual de 2% na massa muscular) quando avaliados os indivíduos responsivos as 10 semanas de MEV.

Pacientes com doenças crônicas podem apresentar comprometimento significativo da massa muscular esquelética, devido desde a redução dos níveis de atividade física como decorrentes de processos pró inflamatórios crônicos ⁽¹⁵⁷⁾. A prática regular de exercícios físicos promove tanto o controle dos processos inflamatórios como também auxilia na preservação e ganho de massa muscular, sendo de fundamental importância o incentivo e adesão, principalmente na população idosa, visando a longevidade saudável ⁽¹²⁵⁾. Mesmo exercícios em intensidades leves (caminhada por exemplo) auxiliam na

redução de gravidade de sintomas em pacientes com doenças crônicas, sendo tão efetivo quanto ao uso de medicamentos ^(158, 159).

O exercício físico se mostra como único fator estressor capaz de induzir adaptações fisiológicas favoráveis ao nosso organismo, com evidências epidemiológicas apresentando benefícios no combate a síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares, distúrbios cognitivos e até mesmo alguns tipos de cânceres. Adicionalmente, tais efeitos pleiotrópicos positivos são independentes da adiposidade corporal/obesidade ⁽¹⁶⁰⁾.

O processo de hipertrofia muscular apresenta significativa complexidade, envolvendo desde hábitos comportamentais, até mesmo características intrínsecas (genéticas). Em muitos casos verifica-se que o ganho de massa muscular está intimamente relacionado a perda de tecido adiposo ⁽¹⁶¹⁾, porém tal condição pode estar atrelada a metodologia de análise dos tecidos muscular e adiposo. Geralmente quando se realiza análise por meio de Bioimpedância elétrica, os resultados de massa muscular e massa de gordura tendem a ser complementares. De forma geral, a BIA se baseia na emissão de um sinal elétrico ao corpo, avaliando sua condutibilidade por tecidos contendo água (no caso a massa livre de gordura) e por complementaridade avaliando os tecidos resistentes a corrente elétrica (gordura). Dentre as limitações encontram-se situações nas quais o paciente esteja desidratado ou edemaciado (no caso de ascite por exemplo) ⁽⁵⁸⁾. Assim, pode haver confusão na análise pós intervenção com perda de gordura corporal e ganho de massa muscular.

Como resultado da intervenção do nosso programa, verificamos que 64,3% dos indivíduos submetidos a 10 semanas de protocolo, foram reclassificados do ponto de vista do diagnóstico de sarcopenia (baseado no IMM), mostrando que nosso programa apresentou boa aplicação para essa população (responsivos ao MEV).

Em nossa amostra, somente a circunferência abdominal respondeu significativamente, reduzindo em ambos os grupos. Verificamos que os indivíduos do grupo responsivo ao MEV apresentaram redução na CA em cerca de 1%, com melhoras significativas de diversos parâmetros metabólicos. Já o grupo não responsivo apresentou redução significativa da CA em cerca de 2%, porém apresentaram melhoria apenas na pressão arterial e força de

preensão manual. Assim podemos sugerir que os benefícios metabólicos decorrentes do exercício físico estão atrelados com maior relevância clínica a melhora da massa muscular (reclassificação dos indivíduos sarcopênicos) do que a redução da adiposidade central (CA).

Por fim avaliamos os possíveis determinantes da massa muscular ao longo do protocolo de intervenção, verificando que o %GC foi a variável que se apresentou como fator de risco para o ganho de massa muscular. A princípio a análise pode ser baseada no critério de avaliação da BIA, onde massa muscular e %GC se complementam. Após os ajustes da regressão logística para IMC, o %GC perdem a significância, podendo sugerir que ao se ajustar a regressão com uma variável associada a adiposidade corporal, exclui-se o efeito de influência, mostrando que o ganho de massa muscular ao longo da intervenção se dá de forma independente a gordura corporal.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Do ponto de vista nutricional, podemos mencionar o uso de apenas 1 Recordatório de 24 horas para avaliação do consumo alimentar dos participantes do programa Mexa-se Pró Saúde. Apesar de todas as limitações implícitas ao uso dessa metodologia, ela é amplamente utilizada em estudos epidemiológicos⁽¹⁶²⁾.

Outra limitação inerente ao estudo, porém de difícil controle por parte do pesquisador, foi a adesão dos pacientes às 10 semanas do protocolo de intervenção. Pelo fato do programa constituir coorte dinâmica, os dados coletados alimentam banco de dados desde 2005, onde ao longo desses anos enfrentamos também dificuldades do ponto de vista analítico de determinadas variáveis bioquímicas, diminuindo o número de resultados apresentados. Caso a adesão fosse maior, pode ser que o poder estatístico fosse capaz de identificar outras associações além das que foram detectadas.

CONCLUSÃO

O presente estudo reforça os benefícios da adoção de estilo de vida saudável, com prática regular de exercícios físicos e aconselhamento nutricional, promovendo melhorias significativas em parâmetros metabólicos, podendo ser considerado importante aliado no tratamento dos agravos crônicos não transmissíveis.

Indivíduos ingressantes ao programa de MEV apresentam distúrbios característicos do estilo de vida moderno, com características associadas aos quadros pró oxidativo/inflamatório concomitantes ao diagnóstico de sarcopenia. Porém quando submetidos a intervenção, houve boa responsividade ao programa, com significativa melhoria do quadro de sarcopenia, apresentando ganhos de massa muscular independente da adiposidade corporal.

Assim, o programa Mexa-se Pró Saúde representa estratégia eficaz na melhoria de parâmetros metabólicos relacionando aos agravos crônicos não transmissíveis, com indicativos positivos de que seus efeitos estejam atrelados a melhor aptidão muscular obtida com a intervenção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1343-50.
2. Nocon M, Hiemann T, Muller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2008;15(3):239-46.
3. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2009;100(4):611-6.
4. Pedersen BK. Body mass index-independent effect of fitness and physical activity for all-cause mortality. *Scand J Med Sci Sports*. 2007;17(3):196-204.
5. Pedersen BK. The diseaseome of physical inactivity--and the role of myokines in muscle--fat cross talk. *The Journal of physiology*. 2009;587(Pt 23):5559-68.
6. Bronnum-Hansen H, Juel K, Davidsen M, Sorensen J. Impact of selected risk factors on expected lifetime without long-standing, limiting illness in Denmark. *Preventive medicine*. 2007;45(1):49-53.
7. Blair SN. Physical inactivity: the biggest public health problem of the 21st century. *British journal of sports medicine*. 2009;43(1):1-2.
8. Pedersen BK. Muscles and their myokines. *The Journal of experimental biology*. 2011;214(Pt 2):337-46.
9. Greenman Y, Golani N, Gilad S, Yaron M, Limor R, Stern N. Ghrelin secretion is modulated in a nutrient- and gender-specific manner. *Clinical endocrinology*. 2004;60(3):382-8.
10. ACSM. American College of sports Medicine. Guidelines for exercise testing and prescription. 4th ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1991. p. xv.
11. Farrell SW, Kampert JB, Kohl HW, 3rd, Barlow CE, Macera CA, Paffenbarger RS, Jr., et al. Influences of cardiorespiratory fitness levels and other predictors on cardiovascular disease mortality in men. *Medicine and science in sports and exercise*. 1998;30(6):899-905.
12. Booth FW, Laye MJ. Lack of adequate appreciation of physical exercise's complexities can pre-empt appropriate design and interpretation in scientific discovery. *The Journal of physiology*. 2009;587(Pt 23):5527-39.
13. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nature reviews Endocrinology*. 2012;8(8):457-65.

14. Hu FB, Willett WC, Li T, Stampfer MJ, Colditz GA, Manson JE. Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women. *The New England journal of medicine*. 2004;351(26):2694-703.
15. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr*.29(2):154-9.
16. Katzmarzyk PT, Craig CL. Musculoskeletal fitness and risk of mortality. *Med Sci Sports Exerc*. 2002;34(5):740-4.
17. FitzGerald SJ, Barlow CE, Kampert JB, Morrow Jr. JR, Jackson AW, Blair SN. Muscular Fitness and All-Cause Mortality: Prospective Observations. *J Phys Activity Health*. 2004;1:7-18.
18. Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G, Morley JE, Cesari M, Onder G, et al. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging*. 2008;12(7):433-50.
19. Tracey KJ, Cerami A. Tumor necrosis factor in the malnutrition (cachexia) of infection and cancer. *Am J Trop Med Hyg*. 1992;47(1 Pt 2):2-7.
20. Roubenoff R. Sarcopenia: a major modifiable cause of frailty in the elderly. *J Nutr Health Aging*. 2000;4(3):140-2.
21. Fischer CP, Berntsen A, Perstrup LB, Eskildsen P, Pedersen BK. Plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity. *Scand J Med Sci Sports*. 2007;17(5):580-7.
22. Combaret L, Dardevet D, Bechet D, Taillandier D, Mosoni L, Attaix D. Skeletal muscle proteolysis in aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12(1):37-41.
23. Booth FW, Gordon SE, Carlson CJ, Hamilton MT. Waging war on modern chronic diseases: primary prevention through exercise biology. *J Appl Physiol*. 2000;88(2):774-87.
24. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol*. 2005;98(4):1154-62.
25. Adamczak M, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ. *Seminars in nephrology*. 2013;33(1):2-13.
26. Lehr S, Hartwig S, Sell H. Adipokines: a treasure trove for the discovery of biomarkers for metabolic disorders. *Proteomics Clinical applications*. 2012;6(1-2):91-101.
27. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature reviews Immunology*. 2011;11(2):85-97.
28. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiological reviews*. 2008;88(4):1379-406.
29. Pedersen BK. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. *Brain, behavior, and immunity*. 2011;25(5):811-6.
30. Ellingsgaard H, Hauselmann I, Schuler B, Habib AM, Baggio LL, Meier DT, et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like

- peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nature medicine*. 2011;17(11):1481-9.
31. Mathur N, Pedersen BK. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediators Inflamm*. 2008;2008:109502.
 32. Nieman DC. Marathon training and immune function. *Sports Med*. 2007;37(4-5):412-5.
 33. Robson PJ, Blannin AK, Walsh NP, Castell LM, Gleeson M. Effects of exercise intensity, duration and recovery on in vitro neutrophil function in male athletes. *Int J Sports Med*. 1999;20(2):128-35.
 34. Lira FS, Rosa JC, Yamashita AS, Koyama CH, Batista ML, Jr., Seelaender M. Endurance training induces depot-specific changes in IL-10/TNF-alpha ratio in rat adipose tissue. *Cytokine*. 2009;45(2):80-5.
 35. Balke B, Ware RW. An experimental study of physical fitness of Air Force personnel. *United States Armed Forces medical journal*. 1959;10(6):675-88.
 36. Lebrun CM. The female athlete triad: what's a doctor to do? *Current sports medicine reports*. 2007;6(6):397-404.
 37. WHO. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva: WHO/FAO. Expert Consultation on diet, nutrition and prevention of chronic diseases, 2002.
 38. Heyward VH, Stolarczyk LM. Avaliação da composição corporal aplicada. 1 ed. Barueri: São Paulo, 2000.
 39. Sundgot-Borgen J, Meyer NL, Lohman TG, Ackland TR, Maughan RJ, Stewart AD, et al. How to minimise the health risks to athletes who compete in weight-sensitive sports review and position statement on behalf of the Ad Hoc Research Working Group on Body Composition, Health and Performance, under the auspices of the IOC Medical Commission. *Br J Sports Med*. 2013;47(16):1012-22.
 40. Pimentel GD, Portero-McLellan KC, Maesta N, Corrente JE, Burini RC. Accuracy of sagittal abdominal diameter as predictor of abdominal fat among Brazilian adults: a comparison with waist circumferenc. *Nutricion hospitalaria*. 2010;25 (4):656-61.
 41. Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol*. 2000;89(1):81-8.
 42. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998;147(8):755-63.
 43. Bray G. An approach to the classification and evaluation of obesity. In: Björntorp P, Brodoff BN. *Obesity* 1992;294-308.
 44. Philippi ST, Latterza AR, Cruz AT, Ribeiro LC. Adapted food pyramid: a guide for a right food choice. *Rev Nutr*. 1999;12(1):65-80.
 45. Philippi S, Latterza A, Cruz A, Ribeiro L. Adapted food pyramid: a guide for a right food choice. *Revista de Nutrição*. 1999;12 (1):65-80.

46. Baumgartner TA, Jackson AS. Measurement for evaluation in physical education and exercise science. Madison WCB Brown & Benchmark; 1995.
47. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical chemistry*. 1972;18(6):499-502.
48. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care*. 1998;21(12):2191-2.
49. WHO. World Report on Ageing and Health. Geneva, Switzerland 2015.
50. Janssen I, Ross R. Linking age-related changes in skeletal muscle mass and composition with metabolism and disease. *The journal of nutrition, health & aging*. 2005;9(6):408-19.
51. Rosenberg IH. Summary comments: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. *Am J Clin Nutr*. 1989;50:1231-3.
52. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *The Journal of nutrition*. 1997;127(5 Suppl):990S-1S.
53. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J, Nair KS. Sarcopenia. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 2001;137(4):231-43.
54. Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, Visser M, Nevitt M, Kritchevsky SB, et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2007;55(5):769-74.
55. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz AV, 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*. 2006;61(10):1059-64.
56. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and ageing*. 2010;39(4):412-23.
57. Lukasi H, Heymsfield SB. Assessing muscle mass. *Human body composition*. Champaign, IL, USA: Human Kinetics; 2005.
58. Ward LC. Segmental bioelectrical impedance analysis: an update. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2012;15(5):424-9.
59. Yamada Y, Masuo Y, Yokoyama K, Hashii Y, Ando S, Okayama Y, et al. Proximal electrode placement improves the estimation of body composition in obese and lean elderly during segmental bioelectrical impedance analysis. *European journal of applied physiology*. 2009;107(2):135-44.
60. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *Journal of applied physiology*. 2000;89(2):465-71.

61. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002;50(5):889-96.
62. Diz JB, Leopoldino AA, Moreira BS, Henschke N, Dias RC, Pereira LS, et al. Prevalence of sarcopenia in older Brazilians: A systematic review and meta-analysis. *Geriatrics & gerontology international*. 2017;17(1):5-16.
63. Iannuzzi-Sucich M, Prestwood KM, Kenny AM. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2002;57(12):M772-7.
64. Morley JE, Anker SD, von Haehling S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology-update 2014. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2014;5(4):253-9.
65. Bastiaanse LP, Hilgenkamp TI, Echteld MA, Evenhuis HM. Prevalence and associated factors of sarcopenia in older adults with intellectual disabilities. *Research in developmental disabilities*. 2012;33(6):2004-12.
66. Landi F, Liperoti R, Fusco D, Mastropaolo S, Quattrocioni D, Proia A, et al. Prevalence and risk factors of sarcopenia among nursing home older residents. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2012;67(1):48-55.
67. Patel HP, Syddall HE, Jameson K, Robinson S, Denison H, Roberts HC, et al. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older people in the UK using the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition: findings from the Hertfordshire Cohort Study (HCS). *Age and ageing*. 2013;42(3):378-84.
68. Baumgartner RN, Waters DL, Gallagher D, Morley JE, Garry PJ. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mechanisms of ageing and development*. 1999;107(2):123-36.
69. Fabbrini E, Yoshino J, Yoshino M, Magkos F, Tiemann Luecking C, Samovski D, et al. Metabolically normal obese people are protected from adverse effects following weight gain. *The Journal of clinical investigation*. 2015;125(2):787-95.
70. Forbes GB, Welle SL. Lean body mass in obesity. *Int J Obes*. 1983;7(2):99-107.
71. Choi SJ, Files DC, Zhang T, Wang ZM, Messi ML, Gregory H, et al. Intramyocellular Lipid and Impaired Myofiber Contraction in Normal Weight and Obese Older Adults. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2016;71(4):557-64.
72. Goodpaster BH, Carlson CL, Visser M, Kelley DE, Scherzinger A, Harris TB, et al. Attenuation of skeletal muscle and strength in the elderly: The Health ABC Study. *Journal of applied physiology*. 2001;90(6):2157-65.

73. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444(7121):881-7.
74. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115(5):911-9; quiz 20.
75. Schragger MA, Metter EJ, Simonsick E, Ble A, Bandinelli S, Lauretani F, et al. Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study. *Journal of applied physiology*. 2007;102(3):919-25.
76. Confortin SC, Meneghini V, Ono LM, Schneider IJC, Barbosa AR, D'Orsi E. Anthropometric indicators as a screening tool for sarcopenia in older adults from Florianópolis, Santa Catarina: EpiFloripa Ageing study. *Rev Nutri*. 2017;30(3):287-96.
77. Gill LE, Bartels SJ, Batsis JA. Weight Management in Older Adults. *Current obesity reports*. 2015;4(3):379-88.
78. Miller SL, Wolfe RR. The danger of weight loss in the elderly. *The journal of nutrition, health & aging*. 2008;12(7):487-91.
79. Kirk EP, Klein S. Pathogenesis and pathophysiology of the cardiometabolic syndrome. *Journal of clinical hypertension*. 2009;11(12):761-5.
80. Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2004;110(18):2952-67.
81. Klein S, Wadden T, Sugerman HJ. AGA technical review on obesity. *Gastroenterology*. 2002;123(3):882-932.
82. Dulloo AG, Jacquet J, Girardier L. Autoregulation of body composition during weight recovery in human: the Minnesota Experiment revisited. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1996;20(5):393-405.
83. Elia M, Stubbs RJ, Henry CJ. Differences in fat, carbohydrate, and protein metabolism between lean and obese subjects undergoing total starvation. *Obesity research*. 1999;7(6):597-604.
84. Goodman MN, Lowell B, Belur E, Ruderman NB. Sites of protein conservation and loss during starvation: influence of adiposity. *The American journal of physiology*. 1984;246(5 Pt 1):E383-90.
85. Bosy-Westphal A, Kossel E, Goele K, Later W, Hitze B, Settler U, et al. Contribution of individual organ mass loss to weight loss-associated decline in resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(4):993-1001.
86. Johnson MJ, Friedl KE, Frykman PN, Moore RJ. Loss of muscle mass is poorly reflected in grip strength performance in healthy young men. *Med Sci Sports Exerc*. 1994;26(2):235-40.
87. Bosy-Westphal A, Muller MJ. Measuring the impact of weight cycling on body composition: a methodological challenge. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2014;17(5):396-400.

88. Murphy CH, Churchward-Venne TA, Mitchell CJ, Kolar NM, Kassis A, Karagounis LG, et al. Hypoenergetic diet-induced reductions in myofibrillar protein synthesis are restored with resistance training and balanced daily protein ingestion in older men. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2015;308(9):E734-43.
89. Pasiakos SM, Cao JJ, Margolis LM, Sauter ER, Whigham LD, McClung JP, et al. Effects of high-protein diets on fat-free mass and muscle protein synthesis following weight loss: a randomized controlled trial. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2013;27(9):3837-47.
90. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2013;14(8):542-59.
91. Deutz NE, Bauer JM, Barazzoni R, Biolo G, Boirie Y, Bosy-Westphal A, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clinical nutrition*. 2014;33(6):929-36.
92. Moore DR, Churchward-Venne TA, Witard O, Breen L, Burd NA, Tipton KD, et al. Protein ingestion to stimulate myofibrillar protein synthesis requires greater relative protein intakes in healthy older versus younger men. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2015;70(1):57-62.
93. Beasley JM, LaCroix AZ, Neuhouser ML, Huang Y, Tinker L, Woods N, et al. Protein intake and incident frailty in the Women's Health Initiative observational study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2010;58(6):1063-71.
94. Genaro Pde S, Pinheiro Mde M, Szejnfeld VL, Martini LA. Dietary protein intake in elderly women: association with muscle and bone mass. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2015;30(2):283-9.
95. Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, Chaitman BL, Fleg JL, Fletcher B, et al. AHA Science Advisory. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association; Position paper endorsed by the American College of Sports Medicine. *Circulation*. 2000;101(7):828-33.
96. Ruiz JR, Sui X, Lobelo F, Morrow JR, Jr., Jackson AW, Sjostrom M, et al. Association between muscular strength and mortality in men: prospective cohort study. *Bmj*. 2008;337:a439.
97. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Jr., Orlandini A, et al. Prognostic value of grip strength: findings from the

Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet*. 2015;386(9990):266-73.

98. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age and ageing*. 2011;40(4):423-9.

99. Artero EG, Lee DC, Ruiz JR, Sui X, Ortega FB, Church TS, et al. A prospective study of muscular strength and all-cause mortality in men with hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(18):1831-7.

100. Gale CR, Martyn CN, Cooper C, Sayer AA. Grip strength, body composition, and mortality. *International journal of epidemiology*. 2007;36(1):228-35.

101. Sasaki H, Kasagi F, Yamada M, Fujita S. Grip strength predicts cause-specific mortality in middle-aged and elderly persons. *The American journal of medicine*. 2007;120(4):337-42.

102. Cheung CL, Nguyen US, Au E, Tan KC, Kung AW. Association of handgrip strength with chronic diseases and multimorbidity: a cross-sectional study. *Age*. 2013;35(3):929-41.

103. Volaklis KA, Halle M, Thorand B, Peters A, Ladwig KH, Schulz H, et al. Handgrip strength is inversely and independently associated with multimorbidity among older women: Results from the KORA-Age study. *European journal of internal medicine*. 2016;31:35-40.

104. Fernandes RA, Christofaro DG, Casonatto J, Codogno JS, Rodrigues EQ, Cardoso ML, et al. Prevalence of dyslipidemia in individuals physically active during childhood, adolescence and adult age. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(4):317-23.

105. Garcez MR, Pereira JL, Fontanelli Mde M, Marchioni DM, Fisberg RM. Prevalence of dyslipidemia according to the nutritional status in a representative sample of Sao Paulo. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(6):476-84.

106. Trevisan MC, Burini RC. Metabolismo de repouso de mulheres pós-menopausadas submetidas a programa de treinamento com pesos (hipertrofia). *Rev Bras Med Esporte*. 2007;13 (2):133-7.

107. Deschenes MR. Effects of aging on muscle fibre type and size. *Sports medicine*. 2004;34(12):809-24.

108. Howard C, Ferrucci L, Sun K, Fried LP, Walston J, Varadhan R, et al. Oxidative protein damage is associated with poor grip strength among older women living in the community. *Journal of applied physiology*. 2007;103(1):17-20.

109. Wei YH, Lee HC. Oxidative stress, mitochondrial DNA mutation, and impairment of antioxidant enzymes in aging. *Experimental biology and medicine*. 2002;227(9):671-82.

110. Ji LL. Exercise-induced modulation of antioxidant defense. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002;959:82-92.

111. Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology*. 2005;20:125-33.
112. Macchi C, Molino-Lova R, Polcaro P, Guarducci L, Lauretani F, Cecchi F, et al. Higher circulating levels of uric acid are prospectively associated with better muscle function in older persons. *Mechanisms of ageing and development*. 2008;129(9):522-7.
113. Cesari M, Pahor M, Bartali B, Cherubini A, Penninx BW, Williams GR, et al. Antioxidants and physical performance in elderly persons: the Invecchiare in Chianti (InCHIANTI) study. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(2):289-94.
114. Merli M, Dasarathy S. Sarcopenia in non-alcoholic fatty liver disease: Targeting the real culprit? *Journal of hepatology*. 2015;63(2):309-11.
115. Lee DS, Evans JC, Robins SJ, Wilson PW, Albano I, Fox CS, et al. Gamma glutamyl transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2007;27(1):127-33.
116. Whitfield JB. Gamma glutamyl transferase. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2001;38(4):263-355.
117. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *The New England journal of medicine*. 2002;346(16):1221-31.
118. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zuniga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age and ageing*. 2014;43(6):748-59.
119. Filippin LI, Teixeira VN, da Silva MP, Miraglia F, da Silva FS. Sarcopenia: a predictor of mortality and the need for early diagnosis and intervention. *Aging clinical and experimental research*. 2015;27(3):249-54.
120. Brown JC, Harhay MO, Harhay MN. Physical activity, diet quality, and mortality among sarcopenic older adults. *Aging clinical and experimental research*. 2017;29(2):257-63.
121. Pena Ordonez GG, Bustamante Montes LP, Ramirez Duran N, Sanchez Castellano C, Cruz-Jentoft AJ. Populations and outcome measures used in ongoing research in sarcopenia. *Aging clinical and experimental research*. 2017;29(4):695-700.
122. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *The New England journal of medicine*. 1994;330(25):1769-75.
123. Liu CJ, Latham NK. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009(3):CD002759.
124. Cadore EL, Rodriguez-Manas L, Sinclair A, Izquierdo M. Effects of different exercise interventions on risk of falls, gait ability, and balance in

physically frail older adults: a systematic review. *Rejuvenation research*. 2013;16(2):105-14.

125. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Comprehensive Physiology*. 2012;2(2):1143-211.

126. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2015;25 Suppl 3:1-72.

127. Brown DR, Pate RR, Pratt M, Wheeler F, Buchner D, Ainsworth B, et al. Physical activity and public health: training courses for researchers and practitioners. *Public health reports*. 2001;116(3):197-202.

128. NIH Consensus conference. Triglyceride, high-density lipoprotein, and coronary heart disease. NIH Consensus Development Panel on Triglyceride, High-Density Lipoprotein, and Coronary Heart Disease. *JAMA*. 1993;269(4):505-10.

129. Hagberg JM, Ferrell RE, Katzell LI, Dengel DR, Sorokin JD, Goldberg AP. Apolipoprotein E genotype and exercise training-induced increases in plasma high-density lipoprotein (HDL)- and HDL2-cholesterol levels in overweight men. *Metabolism: clinical and experimental*. 1999;48(8):943-5.

130. Leon AS, Gaskill SE, Rice T, Bergeron J, Gagnon J, Rao DC, et al. Variability in the response of HDL cholesterol to exercise training in the HERITAGE Family Study. *International journal of sports medicine*. 2002;23(1):1-9.

131. de Oliveira EP, Manda RM, Torezan GA, Corrente JE, Burini RC. Dietary, anthropometric, and biochemical determinants of plasma high-density lipoprotein-cholesterol in free-living adults. *Cholesterol*. 2011;2011:851750.

132. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.

133. Carlson DJ, Dieberg G, Hess NC, Millar PJ, Smart NA. Isometric exercise training for blood pressure management: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clinic proceedings*. 2014;89(3):327-34.

134. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(1):e004473.

135. Huang G, Shi X, Gibson CA, Huang SC, Coudret NA, Ehlman MC. Controlled aerobic exercise training reduces resting blood pressure in sedentary older adults. *Blood pressure*. 2013;22(6):386-94.

136. Esler M, Rumantir M, Kaye D, Lambert G. The sympathetic neurobiology of essential hypertension: disparate influences of obesity, stress, and noradrenaline transporter dysfunction? *American journal of hypertension*. 2001;14(6 Pt 2):139S-46S.

137. Gustafsson T, Bodin K, Sylven C, Gordon A, Tyni-Lenne R, Jansson E. Increased expression of VEGF following exercise training in patients with heart failure. *European journal of clinical investigation*. 2001;31(4):362-6.
138. Abramson JL, Weintraub WS, Vaccarino V. Association between pulse pressure and C-reactive protein among apparently healthy US adults. *Hypertension*. 2002;39(2):197-202.
139. Levy WC, Cerqueira MD, Abrass IB, Schwartz RS, Stratton JR. Endurance exercise training augments diastolic filling at rest and during exercise in healthy young and older men. *Circulation*. 1993;88(1):116-26.
140. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N, Matsuura H, et al. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation*. 1999;100(11):1194-202.
141. Higashi Y, Sasaki S, Sasaki N, Nakagawa K, Ueda T, Yoshimizu A, et al. Daily aerobic exercise improves reactive hyperemia in patients with essential hypertension. *Hypertension*. 1999;33(1 Pt 2):591-7.
142. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(4):CD003817.
143. So B, Hee-Jae K, Kim J, W. S. Exercise-induced myokines in health and metabolic diseases. *Integrative Medicine Research*. 2014;3:172-79.
144. Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Moller K, Pedersen BK. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2003;285(2):E433-7.
145. Pedersen BK. Muscle as a secretory organ. *Comprehensive Physiology*. 2013;3(3):1337-62.
146. Benatti FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. *Nature reviews Rheumatology*. 2015;11(2):86-97.
147. Munoz-Canoves P, Scheele C, Pedersen BK, Serrano AL. Interleukin-6 myokine signaling in skeletal muscle: a double-edged sword? *The FEBS journal*. 2013;280(17):4131-48.
148. Pal M, Febbraio MA, Whitham M. From cytokine to myokine: the emerging role of interleukin-6 in metabolic regulation. *Immunology and cell biology*. 2014;92(4):331-9.
149. Pedersen BK. Muscular interleukin-6 and its role as an energy sensor. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44(3):392-6.
150. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Molecular and cellular endocrinology*. 2010;316(2):129-39.
151. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature reviews Immunology*. 2011;11(9):607-15.

152. Jacobi SK, Gabler NK, Ajuwon KM, Davis JE, Spurlock ME. Adipocytes, myofibers, and cytokine biology: new horizons in the regulation of growth and body composition. *Journal of animal science*. 2006;84 Suppl:E140-9.
153. Febbraio MA, Ott P, Nielsen HB, Steensberg A, Keller C, Krstrup P, et al. Hepatosplanchnic clearance of interleukin-6 in humans during exercise. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2003;285(2):E397-402.
154. Kolb H, Mandrup-Poulsen T. An immune origin of type 2 diabetes? *Diabetologia*. 2005;48(6):1038-50.
155. Bruunsgaard H, Andersen-Ranberg K, Hjelmberg J, Pedersen BK, Jeune B. Elevated levels of tumor necrosis factor alpha and mortality in centenarians. *The American journal of medicine*. 2003;115(4):278-83.
156. Steensberg A, Febbraio MA, Osada T, Schjerling P, van Hall G, Saltin B, et al. Interleukin-6 production in contracting human skeletal muscle is influenced by pre-exercise muscle glycogen content. *The Journal of physiology*. 2001;537(Pt 2):633-9.
157. Roubenoff R. Physical activity, inflammation, and muscle loss. *Nutrition reviews*. 2007;65(12 Pt 2):S208-12.
158. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature*. 2008;454(7203):463-9.
159. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England journal of medicine*. 2002;346(6):393-403.
160. Duzova H. Skeletal muscle, myokines and health. *Medicine Science*. 2012;1 (3):211-31.
161. Santos VR, Christofaro DG, Gomes IC, Viezel J, Freitas IFJ, Gobbo LA. Analysis of relationship of high fat mass and low muscle mass with lipid profile in Brazilians aged 80 years or over. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2016.
162. Ribas-Barba L, Serra-Majem L, Roman-Vinas B, Ngo J, Garcia-Alvarez A. Effects of dietary assessment methods on assessing risk of nutrient intake adequacy at the population level: from theory to practice. *The British journal of nutrition*. 2009;101 Suppl 2:S64-72.