

BIOMARCADORES PRECOSES DE SARCOPENIA

LILIANA MARIA BRITO MARTINS PORTELA

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Nutrição Humana e Metabolismo
na Faculdade de Ciências Médicas | NOVA Medical School da Universidade NOVA de
Lisboa

Junho, 2021

nms.unl.pt

BIOMARCADORES PRECOSES DE SARCOPENIA

LILIANA MARIA BRITO MARTINS PORTELA

Orientadores: Mónica Sousa, Prof. Auxiliar Convidada, NOVA Medical School

Marta P Silvestre, Prof. Auxiliar Convidada, NOVA Medical School

**Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Nutrição Humana e
Metabolismo**

Junho, 2021

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer às minhas orientadoras Professora Doutora Mónica Sousa e Professora Doutora Marta Silvestre por toda a ajuda, disponibilidade e partilha de conhecimentos durante todas as etapas de realização deste trabalho final de mestrado.

O meu reconhecimento e gratidão a toda a comunidade formativa do Mestrado de Nutrição e Metabolismo da NOVA Medical School que fomentou as bases e o interesse para a realização deste trabalho.

Por fim, o meu profundo agradecimento à minha família que sempre encorajou e apoiou todo o meu processo formativo e sem a qual seria impossível aqui ter chegado.

ABREVIATURAS

A	Acil
Aa	Diacil
Ae	Acil alquil
Alfa-AAA	Ácido alfa-amino adípico
ADMA	Dimetilarginina assimétrica
AGESs	Produtos finais de glicação avançada
Akt	Proteína cinase B
AMC	Grupo com idades semelhantes
ATP	Adenosina trifosfato
AWGP	Asian Working Group for Sarcopenia
ASM	Massa muscular esquelética apendicular
BCAAs	Aminoácidos de cadeia ramificada
BD	Dadores de sangue
BIA	Bioimpedância
BTAD	Bateria de testes de avaliação do desempenho físico
C1q	Proteína C1q do complemento
C6M	<i>MMP-generated degradation fragment of collagen 6</i>
CAF	Fragmento C-terminal da agrina
CisC	Cistatina C
Cre	Creatinina sérica
CP	Correlação de Pearson
DEXA	Densitometria
DP	Desvio padrão
DHEA	Dehidroepiandrosterona
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ESPEN-SIG Interest Groups	European Society for Clinical Nutrition and Metaboism Special Interest Groups

EWGSOP	European Working Group on Sarcopenia in Older People
FC	Fosfatidilcolina
FSH	Hormona folículo estimulante
GDF-15	Fator de diferenciação de crescimento 5
GH	Hormona de crescimento
GHRH	Hormona libertadora de GH
HbA _{1c}	Hemoglobina glicada A _{1c}
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HOMA	Índice de avaliação de resistência à insulina
IC6	<i>Type VI collagen N-terminal globular domain epitope</i>
ICDC-10	International Classification of Diseases-10 code
IDO	Indoleamina 2,3-dioxigenase
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina
IL-1	Interleucina-1
IL- 6	Interleucina-6
IMC	Índice de massa corporal
INE	Instituto Nacional de Estatística
IWGS	International Working Group on Sarcopenia
LC-MS	Cromatografia líquida-espectrometria de massa
MIF	Fator inibitório de migração do macrófago
OCD	Descarboxilase da ornitina
OR	Odds ratio
RM	Ressonância magnética
SARC-F	Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia
SARC-CalF	Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia + circunferência da perna
SDMA	Dimetilarginina simétrica
SPPB	Short Physical Performance Battery

SMM	Soma da massa muscular
sRAGE avançada	Isoforma solúvel do recetor dos produtos finais de glicação
PI3K	Fosfatidilinositol-3-cinase
SMI	Índice de massa de músculo esquelético
TGF-beta	Fator de transformação de crescimento beta
TC	Tomografia computadorizada
TDO	Triptofano 2,3- dioxigenase
TUG	Timed get-up-and-go test

ABSTRACT

Introduction: Although sarcopenia is considered a disease of the elderly, it is known that muscle loss begins in young adults. Sarcopenia is responsible for a lower quality of life and loss of independence. The development and validation of early sarcopenia biomarkers would be a possible cost-effective strategy for the diagnosis and monitoring of people at higher risk of developing sarcopenia and, thus, preventive measures and appropriate treatments could be implemented at an early stage of the disease. Thus, we aim to review the main biomarkers studied in young individuals related to the development of sarcopenia that allow us to implement preventive measures in early stages of the disease.

Methods: Systematic literature review with the MESH terms “sarcopenia” AND “biomarkers”, between January 1, 2011 and January 1, 2021 in scientific databases. Studies in adults aged less than 65 years of age, written in Portuguese, English and Spanish languages, were included. The research question was based on the PICO methodology in which: (a) the study population were adults under the age of 65 years, (b) the intervention was the measurement of serological markers versus (c) the non-measurement comparator where (d) the outcome was the prediction of the risk of sarcopenia. The review followed the PRISMA methodology. The Strength of Recommendation Taxonomy of the American Academy of Family Physicians (SORT) was used to stratify the level of evidence of the studies. The strength of recommendation and the Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool were used to assess the quality of the articles included.

Results: 8 studies were included. Growth Differentiation Factor-15, isoleucine, leucine, tryptophan, fasting insulin, HOMA index, triglycerides and C1q protein complement biomarkers were associated with worse muscle assessment results, while serum irisin, putrescine/ ornithine, kynurenine/tryptophan ratio, high density lipoprotein, insulin like growth factor 1 and soluble isoform of a receptor for advanced glycation end products showed a positive relationship with the muscle parameters evaluated. There does not appear to be robust evidence to define a single isolated early sarcopenia biomarker, however, changes in serological biomarkers together with physical assessment may be useful in clinical practice. Based on the SORT classification, our review has a strength of recommendation of B (recommendation with patient-centred evidence of inconsistent or limited quality).

Conclusions: So far, there is no single biomarker capable of reliably predicting the early risk of sarcopenia; however, serological assessment together with physical parameters can optimize the diagnostic path and clinical guidance.

Keywords: sarcopenia; early diagnosis; humans, muscle

RESUMO

Introdução: Apesar de a sarcopenia ser considerada uma doença do idoso sabe-se que a perda muscular começa no adulto jovem. A sarcopenia, é responsável por uma menor qualidade de vida e perda de independência. O desenvolvimento e validação de um único biomarcador de sarcopenia seria uma possível estratégia custo efetiva para o diagnóstico e monitorização de pessoas em maior risco de desenvolver sarcopenia e dessa forma poderem ser implementadas medidas preventivas e tratamentos adequados numa fase precoce da doença. Assim, pretende-se rever os principais biomarcadores estudados em indivíduos jovens que nos permitam implementar medidas preventivas em fases iniciais de doença.

Métodos: Revisão sistemática da literatura com os termos MESH “sarcopenia” AND “biomarkers”, entre 1 de Janeiro de 2011 e 1 de Janeiro de 2021 em bases de dados científicas. Foram incluídos estudos em adultos com menos de 65 anos, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. A questão de investigação foi colocada com base na metodologia PICO em que: (a) a população em estudo foram adultos com idade inferior a 65 anos, (b) a intervenção foi a medição de marcadores serológicos versus (c) o comparador ausência de medição e (d) o *outcome* a previsão do risco de sarcopenia. Toda a revisão seguiu a metodologia PRISMA. Foi utilizada a *Strenght of Recommendation Taxonomy* (SORT) da *American Academy of Family Physicians* para estratificar o nível de evidência dos estudos e a força de recomendação e a *Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool* para avaliação da qualidade dos artigos incluídos.

Resultados: Dos 8 estudos incluídos, os biomarcadores fator de diferenciação de crescimento 5, a isoleucina, a leucina, o triptofano, a insulina em jejum, o índice HOMA, os triglicérides e o C1q associaram-se a piores resultados de avaliação muscular enquanto que a irisina sérica, o rácio putrescina/ornitina, o rácio quinurenina/triptofano, a lipoprotéina de alta densidade, o fator de crescimento semelhante à insulina e a isoforma solúvel do recetor dos produtos finais de glicação avançada mostraram uma relação positiva com os parâmetros musculares avaliados. Não parece existir evidência robusta para definir um único biomarcador precoce isolado de sarcopenia, no entanto, alterações em biomarcadores serológicos juntamente com a avaliação física podem ser úteis na prática clínica. Com base na classificação SORT a nossa revisão tem uma força de recomendação B (recomendação com evidência centrada no doente de qualidade inconsistente ou limitada).

Conclusões: Não existe até ao momento um único biomarcador capaz de prever com confiança o risco precoce de sarcopenia, no entanto, a avaliação serológica conjunta com parâmetros físicos poderá otimizar a marcha diagnóstica e orientação clínica.

Palavras chave: sarcopenia; diagnóstico precoce, humanos, músculo

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	14
1.1 CONSENSOS.....	15
1.1.1 EWGSOP, 2010 e 2019.....	15
1.1.2 AWGP 2019.....	16
1.2 MECANISMOS ASSOCIADOS AO DESENVOLVIMENTO DE SARCOPENIA	18
1.2.1 CAUSAS PRIMÁRIAS DE SARCOPENIA.....	18
1.2.2 CAUSAS SECUNDÁRIAS DE SARCOPENIA.....	19
1.3. BIOMARCADORES SEROLÓGICOS DE SARCOPENIA.....	20
1.3.1 (i) BIOMARCADORES DE JUNÇÃO NEUROMUSCULAR.....	20
1.3.2 (ii) BIOMARCADORES ASSOCIADOS AO SISTEMA ENDÓCRINO.....	21
1.3.3 (iii) BIOMARCADORES ASSOCIADOS A FATORES DE CRESCIMENTO.....	21
1.3.4 (iv) BIOMARCADORES DE TURNOVER MUSCULAR.....	22
1.3.5 (v) BIOMARCADORES ASSOCIADOS A FATORES COMPORTAMENTAIS.....	22
1.3.6 (vi) BIOMARCADORES ASSOCIADOS A INFLAMAÇÃO E MECANISMOS DE REDUÇÃO-OXIDAÇÃO.....	23
1.4 ESTUDOS DE INTREVENÇÃO COM ANÁLISE DE BIOMARCADORES DE SARCOPENIA.....	23
1.5 RELEVÂNCIA CLÍNICA DO ESTUDO DE BIOMARCADORES DE SARCOPENIA.....	24
2. OBJETIVO.....	26
3. MÉTODOS.....	27
4. RESULTADOS.....	29
4.1 ESTUDO OBSERVACIONAL TRANSVERSAL DE CHANG ET AL.....	30
4.2 ESTUDO OBSERVACIONAL TRANSVERSAL DE OSAKA T EL AL 2018.....	30
4.3 ESTUDO CASO CONTROLO, ABERTO E NÃO RANDOMIZADO DE HETTWER ET AL 2013.....	31
4.4 ESTUDO OBSERVACIONAL TRANSVERSAL DE SEMBA RD ET AL 2020	32
4.5 ESTUDO CASO CONTROLO DE MOADDEL R ET AL 2016.....	33
4.6 ESTUDO OBSERVACIONAL TRANSVERSAL DE WATANABE S ET AL 2015.....	34
4.7 ESTUDO OBSERVACIONAL TRANSVERSAL DE HOFMANN M ET AL 2015	35
4.8 ESTUDO OBSERVACIONAL TRANSVERSAL DE KIM TN ET AL 2018.....	37
5. DISCUSSÃO.....	39
6. CONCLUSÃO.....	46
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Tabela adaptada do EWGSOP 2019 com os pontos de corte para avaliação de sarcopenia

Tabela 2. Tabela adaptada do AWGP Sarcopenia 2019 com os pontos de corte para avaliação de sarcopenia

Tabela 3. Tabela adaptada do EWGSOP Sarcopenia 2010 com os pontos de corte para avaliação de sarcopenia

Tabela 4. Tabela resumo dos resultados (Dados suplementares)

Tabela 5. Tabela de avaliação de risco de vieses segundo a *Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool* (Dados suplementares)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Processo de seleção dos artigos incluídos na revisão sistemática

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional é uma realidade cada vez mais presente em Portugal, sendo que segundo dados do Instituto Nacional de Estatística (INE), o índice de envelhecimento mais do que duplicará em 2080, passando de 147 para 317 idosos por cada 100 jovens. (1) O aumento da população idosa faz com que tenhamos de ter uma preocupação crescente com problemáticas que antes não tinham um peso tão marcado na prática clínica, como é o caso da sarcopenia.

O termo sarcopenia foi utilizado pela primeira vez por Irwin Rosenberg em 1989 para se referir ao processo de perda músculo esquelético com a idade. (2-6) No entanto, a perda de massa e força muscular já tinha sido previamente descrita em 1931 por Critchley e colaboradores. (4, 7) No artigo publicado em 1989, Irwin Rosenberg reforça a evolução do envelhecimento populacional, estimando uma evolução de 1 em cada 25 pessoas com mais de 65 anos no início do século XX, para 1 em cada 5 pessoas no início do século XXI. Nesse mesmo artigo (8), o autor destaca a existência de diferenças entre a idade biológica e cronológica, diferenças essas que são influenciadas pela atividade física, uso de medicação, alimentação e estado mental, o que torna o estudo do envelhecimento uma questão complexa. (8) Com o surgimento de novos métodos de avaliação da composição corporal como a densitometria (DEXA), tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), foi possível passar de um modelo bicompartimental de análise de composição corporal para um modelo tetracompartimental, sendo então possível medir a massa gorda, a água, a proteína, e a massa mineral dos indivíduos. (8) O aumento da capacidade de avaliação da composição corporal aliciou os investigadores a conhecer o impacto prognóstico de cada um dos componentes, principalmente no que diz respeito à massa gorda e massa isenta de gordura. (8) Rosenberg em 1989 (8) afirma não existir alteração com pior impacto na funcionalidade de um idoso como a perda de massa muscular, questionando na altura o porquê de não ser dada mais importância à questão, e propondo o termo sarcopenia ou sarcomalácia para a perda de massa muscular com a idade. (8) Considerando apenas esta definição, 100% dos idosos teriam sarcopenia, tornando-se importante a distinção entre o que seria uma perda muscular considerada normal, com e sem impacto na funcionalidade. (2) Assim, em 1998, Baumgartner e colaboradores, propuseram uma nova definição que permitia a distinção entre idosos saudáveis, sem sarcopenia, e idosos não saudáveis, com sarcopenia, considerando o diagnóstico de sarcopenia quando a massa muscular ajustada à idade era 2 desvios padrão (DP) inferior à média para a idade jovem, utilizada como referência (2, 6, 9)

Nos início do século XX começaram a surgir as primeiras associações entre a massa muscular e o impacto funcional dessas alterações, com destaque para o estudo observacional de Janssen e colaboradores 2010 (2), com base numa

amostra do terceiro National Health and Nutrition Examination Survey que prevê que a probabilidade de um declínio funcional e físico era 2 a 3 vezes superior em adultos idosos com sarcopenia grave (2 DP inferior à média da idade jovem). (2, 9) Da inicial definição de sarcopenia, considerada apenas como a perda de massa muscular, surgiu a necessidade de novas definições, nomeadamente para as alterações de força muscular. (2, 8, 10) Assim, em 2008, Clark BC e colaboradores, (10) mantendo a definição inicial de sarcopenia como a perda de massa muscular, definiram adicionalmente como dinapenia a perda de força muscular.

Apesar de terem surgido diferentes definições para sarcopenia desde que inicialmente descrita, continuava a existir alguma heterogeneidade e falta de consenso clínico para a mesma, pelo que houve a necessidade da formação de grupos de trabalho, com é o caso do European Society for Clinical Nutrition and Metabolism Special Interest Groups (ESPEN-SIG) (11), do International Working Group on Sarcopenia (IWGS) (12), European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) (13, 14) e do Asian Working Group for Sarcopenia 2019 (AWGP) (15). Um marco também importante na definição foi a inclusão da sarcopenia no International Classification of Diseases-10 code (ICDC-10) em 2016. (18) Nesta classificação é dado destaque ao papel do *Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia* (SARC-F) como forma rápida de diagnóstico em contexto clínico. (18). Nesta revisão teórica serão abordados com mais detalhe os 2 últimos consensos por serem os mais utilizados nos trabalhos incluídos nesta revisão. (13, 15, 17)

1.1 CONSENSOS

1.1.1 EWGSOP, 2010 e 2019

No consenso de 2010 do EWGSOP a sarcopenia é caracterizada por uma perda progressiva e generalizada de massa e força do músculo esquelético com risco de resultados desfavoráveis, tais como a incapacidade física, perda de qualidade de vida, e morte. (13) O diagnóstico de sarcopenia requeria a presença de perda de massa muscular associada a perda de força muscular ou uma baixa função física. No consenso de 2010 eram ainda apresentados critérios de gravidade de sarcopenia, dividindo em pré-sarcopenia se só existisse diminuição de massa muscular, sarcopenia para a perda de massa muscular associada a perda de força ou função, e sarcopenia grave se as três variáveis estivessem presentes. (13) Em relação aos métodos de avaliação da massa muscular, força e função muscular propostos na prática clínica sugerem: a) a bioimpedância (BIA), a DEXA ou a antropometria (circunferência do braço, prega tricipital e circunferência da perna) para avaliação da massa muscular; b) a força de preensão palmar para avaliação da força e c) a *Short Physical Performance Battery* (SPPB), a velocidade da marcha ou o *Timed get-up-and-go test* (TUG) para avaliação da função muscular. (13) Na atualização

das recomendações consenso do EWGSOP, em 2019, a definição de sarcopenia passa a focar-se essencialmente na força muscular como chave para as características de sarcopenia. (17) Neste consenso é proposto a aplicação de um questionário SARC-F para rastreio de casos, em que um resultado positivo ou presença de suspeita clínica deve motivar avaliação da força muscular com a força de preensão palmar (*grip strenght*) e o teste da cadeira (*chair stand test*). Se os testes resultarem em alterações, o consenso sugere a presença de um diagnóstico provável de sarcopenia, o que por si só é suficiente para investigar causas e tratar. (17) A confirmação, mais utilizada para fins de investigação científica é realizada através da qualidade e quantidade de massa muscular avaliadas por DEXA, BIA, TC ou RM. A distinção entre casos graves e ligeiros é avaliada através da função física, teste de velocidade da marcha, SPPB, TUG e o teste de marcha em 400m. (17, 19). Nestas recomendações surge a definição de sarcopenia aguda (<6 meses) e crónica (> ou = 6 meses). (17)

Tabela 1. Tabela adaptada do EWGSOP 2019 (17) com os pontos de corte para avaliação de sarcopenia

	Teste	Pontos de corte ♂	Pontos de corte ♀
Pontos de corte para baixa força muscular	Força de preensão palmar	<27kg	<16kg
	Teste da cadeira	<15s	
Pontos de corte para baixa massa muscular	ASM	<20kg	<15kg
	ASM/altura ²	<7.0kg/m ²	<5.5kg/m ²
Pontos de corte para baixa função física	Velocidade da marcha	≤0.8m/s	
	SPPB	≤8 pontos	
	TUG	≥20s	
	Velocidade 400 metros marcha	Não completar ou ≥ 6minutos	

Legenda: ♂ homem; ♀ mulher; k: Kilograma; ASM: Appendicular Skeletal Muscle Mass; m²: metro quadrado; s: segundo; SPPB: Short Physical Performance Battery; TUG: Timed get-up-and-go test

1.1.2 AWGP 2019

Visto que muitos dos estudos que abordam a sarcopenia são realizados nos países asiáticos considera-se importante incluir a definição do AWGP 2019 nesta introdução teórica. (15) Este consenso separa a marcha diagnóstica para os cuidados de saúde primários/cuidados preventivos na comunidade e para os centros de doença aguda ou crónica/ investigação clínica. (15) Para investigação clínica, deve pesquisar-se a presença de declínio funcional ou limitação nas atividades, perda de peso, estados depressivos, declínio cognitivo, quedas de repetição, má nutrição e doenças crónicas como a insuficiência cardíaca, doença pulmonar, diabetes mellitus e doença renal crónica. (15) Na ausência destas condições é aplicado o questionário SARC-F, a circunferência da perna ou a associação do resultado dos dois pelo *Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia* + circunferência da perna (SARC-CalF). Na presença das condições clínicas mencionadas anteriormente ou se o questionário der origem a um resultado positivo, deve ser avaliada a força muscular com a força de preensão palmar, a função física com o teste de velocidade da marcha de 6m, o teste da cadeira 5 vezes (levantar e sentar) ou SPPB, assim como a ASM por DEXA ou BIA. Classifica-se como sarcopenia a existência de baixa massa muscular associada a baixa força ou função física. (15) Os casos graves são quando as três variáveis estão alteradas, massa, força e função muscular. (15)

Tabela 2. Tabela adaptada do AWGP Sarcopenia 2019 (15) com os pontos de corte para avaliação de sarcopenia

	Teste	Pontos de corte ♂	Pontos de corte ♀
Pontos de corte para baixa força muscular	Força de preensão palmar	<28kg	<18kg
Pontos de corte para baixa massa muscular	ASM/altura ²	<7.0kg/m ² (DEXA) <7.0kg/m ² (BIA)	<5.4kg/m ² (DEXA) <5.7kg/m ² (BIA)
Pontos de corte para baixa função física	Velocidade da marcha 6m	<1.0 m/s	
	Teste da cadeira	Levantar e sentar 5x ≥12s	
	SPPB	≤9 pontos	

Legenda: ♂ homem; ♀ mulher; k: Kilograma; ASM: Appendicular Skeletal Muscle Mass; m²: metro quadrado; s: segundo; BIA: Bioimpedância; DEXA: Densitometria; SPPB: Short Physical Performance Battery

De notar que a definição EWGSOP 2010 é muito semelhante à AWGP 2019, no entanto, apresenta diferentes pontos de corte para as variáveis utilizadas, dadas as diferenças antropométricas, culturais e de estilo de vida entre os povos ocidentais e orientais. (13, 15)

Tabela 3. Tabela adaptada do EWGSOP Sarcopenia 2010 (13) com os pontos de corte para avaliação de sarcopenia

	Teste	Pontos de corte ♂	Pontos de corte ♀
Pontos de corte para baixa força muscular	Força de preensão palmar	<30kg	<20kg
Pontos de corte para baixa massa muscular	ASM/altura ²	<7.26kg/m ² (DEXA) <8.87kg/m ² (BIA)	<5.5kg/m ² (DEXA) <6.42kg/m ² (BIA)
Pontos de corte para baixa função física	Velocidade da marcha 6m ou 4m	<1.0 m/s ou <0.8 m/s	
	SPPB	≤8 pontos	

Legenda: ♂ homem; ♀ mulher; kg: Kilograma; ASM: Appendicular Skeletal Muscle Mass; m²: metro quadrado; s: segundo; BIA: Bioimpedância; DEXA: Densitometria; SPPB: Short Physical Performance Battery

1.2 MECANISMOS ASSOCIADOS AO DESENVOLVIMENTO DE SARCOPENIA

Em relação aos mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento de sarcopenia, estes parecem ser multifatoriais, estando presentes causas primárias decorrentes do próprio envelhecimento, como as alterações hormonais, alterações na regeneração muscular e disfunção mitocondrial e causas secundárias derivadas de estilos de vida mais sedentários, inadequação alimentar, ou mesmo secundária a doenças crónicas e neurodegenerativas. (4, 13, 17, 20)

1.2.1 CAUSAS PRIMÁRIAS DE SARCOPENIA

Em relação às causas primárias acredita-se que com o envelhecimento haja uma redução do número de fibras musculares, do seu tamanho e uma perda da sua capacidade contrátil com a passagem de fibras musculares tipo II

(glicolíticas rápidas) para tipo I (oxidativas lentas). (21) No músculo idoso parece existir também uma resistência anabólica, levando a uma dificuldade na síntese muscular em resposta a estímulos de atividade física e de aumento de aporte proteico no músculo idoso versus o músculo jovem. (22) Também a capacidade regeneração muscular em resposta a estímulos parece estar prejudicada no músculo idoso decorrente de um menor número de células satélite comparativamente a indivíduos jovens. (22) Durante o envelhecimento existe uma redução dos níveis de testosterona, cerca de 1% por ano após os 30 anos, com metade desta redução derivada do aumento de massa gorda com a idade e da redução dos níveis de dehidroepiandrosterona (DHEA), da hormona de crescimento (GH) e do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1). (23)

Durante o envelhecimento existe também uma disfunção mitocondrial com uma redução do consumo de oxigénio máximo e em repouso e consequentemente menor síntese de adenosina trifosfato (ATP). (24) Esta dificuldade na produção de ATP terá um impacto negativo na síntese proteica o que irá dificultar o anabolismo muscular. Também as alterações na fosforilação oxidativa levam a um aumento da produção de oxidantes com dano no ácido desoxirribonucleico (DNA) mitocondrial e alterações nos seus mecanismos de reparação. (24) Uma consequência importante da disfunção mitocondrial é a ativação da apoptose, um mecanismo que se acredita representar uma via comum para a sarcopenia e fragilidade. (24)

1.2.2 CAUSAS SECUNDÁRIAS DE SARCOPENIA

Abordando as causas secundárias de sarcopenia, a massa e função musculares dependem do turnover proteico, sendo o músculo esquelético a principal reserva de aminoácidos do organismo. (21) Quando não existe um aporte suficiente de aminoácidos pela dieta, como é o caso da anorexia fisiológica do envelhecimento, há uma degradação da proteína muscular de forma a manter estável a concentração sanguínea de aminoácidos, o que irá garantir que os órgãos vitais como a pele, cérebro, coração e fígado consigam manter as suas funções. (21) De realçar ainda o impacto do exercício de força no anabolismo muscular, responsável por amplificar a resposta de síntese muscular para a mesma quantidade de aminoácidos ingeridos pela dieta. (25) O exercício de força é capaz de aumentar o tamanho (área de secção transversal) das fibras musculares tipo II; se este aumento for considerável, poderá resultar num aumento perceptível da secção transversal do músculo, ocorrendo assim hipertrofia muscular. (26) Curiosamente, esta capacidade de hipertrofia muscular curiosamente parece estar presente tanto em indivíduos idosos como em indivíduos jovens. (27) Doenças crónicas como as doenças neoplásicas, doença renal crónica, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crónica, doenças neuromusculares e metabólicas podem também ser causas secundárias de sarcopenia. (28) Os mecanismos pelos quais as

doenças crónicas podem levar a sarcopenia podem ser isolados ou multifatoriais em cada uma dessas doenças, como a perda de neurónios motores, mecanismos de má absorção com aumento do catabolismo muscular, inatividade física, a inflamação e alterações hormonais como patologia da tiroide, hipercortisolismo e resistência à insulina. (28)

Também a obesidade sarcopenica é um fator cada vez mais abordado, o qual surge de uma reduzida massa muscular associada ao excesso de adiposidade. (17) Nestas situações existe um aumento da infiltração de gordura no músculo, o que leva a uma redução da função muscular e aumento de mortalidade. (17)

1.3. BIOMARCADORES SEROLÓGICOS DE SARCOPENIA

Decorrente da inconsistência entre as definições diagnósticas de sarcopenia e da necessidade de ter ferramentas clínicas de diagnóstico que permitissem uma identificação dos casos, houve um crescente interesse pela pesquisa de biomarcadores serológicos (29). Um biomarcador ideal deveria ser quantificado de forma precisa e reprodutível, acessível em termos de disponibilidade e custos, disponível para análise em larga escala, mostrar uma forte associação com a doença e prognóstico em estudos clínicos e permitir ao profissional de saúde orientar o doente com base no seu resultado. (30, 31) A principal vantagem em encontrar um biomarcador serológico capaz de prever o risco de sarcopenia prende-se com o facto de ser uma forma rápida, padronizada e reprodutível (a larga escala) de avaliação clínica de sarcopenia. (31)

Para facilitar a organização dos biomarcadores de sarcopenia estudados podemos dividi-los em: (i) biomarcadores da junção neuromuscular, (ii) biomarcadores do sistema endócrino, (iii) biomarcadores associados a fatores de crescimento, (iv) biomarcadores de *turnover* muscular, (v) biomarcadores associados a fatores comportamentais e (vi) biomarcadores associados a inflamação e mecanismos redução-oxidação. (32)

1.3.1 (i) BIOMARCADORES DE JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

Tem vindo a ser sugerido que a disfunção da placa neuromuscular pode estar associada a um aumento da clivagem proteolítica da agrina, uma proteína sintetizada pelas células nervosas da placa motora e responsável pela estabilização do recetor de acetilcolina. (32) A clivagem da agrina pode ser medida no soro pelo fragmento C-terminal da agrina (CAF), tendo alguns estudos mostrado níveis séricos superiores de CAF em pessoas com sarcopenia. (32, 33) De destacar um estudo (33) que mostrou níveis séricos superiores de CAF em pessoas idosas com sarcopenia ($4,71 \pm 2,60$ ng/ml), quando comparados com pessoas da mesma idade sem sarcopenia ($2,64 \pm 0,97$ ng/ml).

1.3.2 (ii) BIOMARCADORES ASSOCIADOS AO SISTEMA ENDÓCRINO

Em relação a fatores endócrinos tem sido estudado o papel de hormonas sexuais como a testosterona e a DHEA, e hormonas de crescimento como a hormona de crescimento (GH) e o IGF-1. (5) Acredita-se que testosterona leva a um aumento da síntese e regeneração muscular, no entanto, o seu mecanismo exato ainda não é totalmente conhecido. (23, 34) Possíveis mecanismos para o papel da testosterona a nível muscular são: levar a um aumento das fibras musculares tipo I e tipo II; aumentar a reutilização dos aminoácidos intracelulares e consequente aumento da síntese proteica; e aumentar a atividade mitótica das células satélite musculares. (34) A DHEA é uma hormona sexual precursora da testosterona e do estradiol e inibe a produção de interleucina-6 (IL-6), pelo que a sua redução com o envelhecimento condiciona um aumento de estados pro-inflamatórios e menores concentrações de hormonas sexuais, e desta forma, conduzir a um impacto negativo muscular. (35) A GH diminui cerca de 1% ao ano após os 30 anos, secundária à diminuição da hormona libertadora de GH (GHRH) e pelo aumento da somatostatina que inibe a GH. (32) As ações no crescimento e regeneração muscular da GH são mediadas pelo IGF-1 ou pela GH localmente. (32) Em relação ao IGF-1, uma somatomedina C, mediadora de crescimento e regeneração muscular, ativa o fosfatidilinositol-3-cinase (PI3K) e, consequentemente, da proteína cinase B (Akt), o que leva a hipertrofia muscular e inibição de vias responsáveis pela atrofia muscular. (20, 32)

1.3.3 (iii) BIOMARCADORES ASSOCIADOS A FATORES DE CRESCIMENTO

Uma das teorias para o desenvolvimento de sarcopenia deve-se ao desequilíbrio entre os fatores potenciadores e supressores de crescimento das células celulares. (32) A miostatina, membro da superfamília do fator de transformação de crescimento beta (TGF-beta), expressada principalmente no músculo esquelético, tem uma função de inibição do crescimento de massa muscular e tem vindo a ser estudada como um potencial biomarcador com relevo para o diagnóstico de sarcopenia. (31) No entanto, os resultados entre os estudos têm sido discrepantes na associação entre os níveis de miostatina e a idade, o que pode estar associado ao facto de a miostatina sérica não refletir a miostatina sérica na forma ativa. (32, 36) Na verdade, a miostatina quando circula no soro ligada a folistatina fica inativa, sendo a folistatina também um potencial biomarcador com interesse. (32). A activina A e B (produzidas pelo ovócito), também membros da superfamília TGF-beta, regulam positivamente a hormona folículo estimulante (FSH), o que leva a um aumento do catabolismo muscular (32, 37) O fator de diferenciação de crescimento 5 (GDF-15), igualmente membro da superfamília TGF-beta, tem mostrado ter um papel supressor no crescimento muscular e ser responsável por mecanismos da anorexia fisiológica da idade. (32, 38) Miocinas, que são libertadas pelo músculo esquelético, podem estar alteradas em formas

patológicas de sarcopenia e após atividade física. (31, 32) Uma das miocinas que tem vindo a ser estudada nos últimos tempos é a irisina sérica, um péptido proveniente da clivagem do domínio tipo III da fibronectina contido na proteína 5. (31, 32) Apesar de os estudos com a irisina não serem consistentes, estudos recentes têm mostrado uma associação inversa entre a irisina e sarcopenia em mulheres pós-menopausa (39).

1.3.4 (iv) BIOMARCADORES DE *TURNOVER* MUSCULAR

Biomarcadores de turnover como a miosina, troponina e tropomiosina podem ter alguma relevância na avaliação da massa muscular. (40) Marcadores de turnover do colagénio tipo 6 como o *type VI collagen N-terminal globular domain epitope* (IC6) e o *MMP-generated degradation fragment of collagen 6* (C6M) também são potenciais biomarcadores. (41) O colagénio tipo 6 está presente na membrana basal de muitas células, mas principalmente no sarcolema. (41) Alterações genéticas neste tipo de colagénio podem estar associadas a doenças musculares como a distrofia muscular, e por esse motivo, tem sido proposto como biomarcador de dano muscular. (41) Em fases de remodelação muscular, também o colagénio tipo III tem um papel de relevo ao nível dos mioblastos, sendo sintetizado através da clivagem das porções N e C terminais do seu precursor, o procolagénio tipo III. (32) Assim, e durante a sua síntese, a fração N-terminal do procolagénio tipo III é libertada no soro, o qual pode ser um bom indicador de remodelação muscular. (32) O rácio creatinina sérica/cistatina C também tem sido proposto como biomarcador de sarcopenia. (32, 42) A creatinina sérica é uma proteína exclusiva do músculo esquelético, e como tal, influenciada pela composição corporal; adicionalmente, a cistatina C, uma proteína não glicosilada de baixo peso molecular com capacidade proteolítica, é libertada por todas as células nucleadas. No entanto, um estudo recente não mostrou relação com significado estatístico com sarcopenia sendo os resultados ainda inconsistentes. (42, 43)

1.3.5 (v) BIOMARCADORES ASSOCIADOS A FATORES COMPORTAMENTAIS

O estado nutricional, a atividade física e a obesidade têm influência no desenvolvimento de sarcopenia tal como referido anteriormente.

O próprio processo de envelhecimento pode levar ao aumento de alguns biomarcadores, como a proteína C1q do complemento (C1q), através da ativação da via de sinalização Wnt no músculo, responsável pela perda de força e massa muscular associada à idade, aumento esse que pode ser contrabalançado através de exercícios de força. (44) Biomarcadores que podem ser influenciados por fatores nutricionais como a hemoglobina, a albumina e o selénio séricos podem ser responsáveis por alterações na função física no idoso com uma consequente diminuição de força e massa muscular. (32) Também a leptina, produzida nos adipócitos, parece estar relacionada

com a obesidade sarcopenica ao ser capaz de reduzir a capacidade de síntese proteica nos miócitos. (32) No que diz respeito à relação da vitamina D com a função muscular, a evidência é discrepante e não nos permite retirar conclusões robustas. (45)

1.3.6 (vi) BIOMARCADORES ASSOCIADOS A INFLAMAÇÃO E MECANISMOS DE REDUÇÃO-OXIDAÇÃO

São exemplos de biomarcadores relacionados com a inflamação o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), a interleucina 6 (IL-6), interleucina 1 (IL-1) e o fator inibitório de migração do macrófago (MIF), no entanto, não específicos para o músculo. (20, 31, 32)

A IL-6, umas das primeiras miocinas a ser identificada, é secretada tanto por células musculares tipo 1 como as tipo 2 e aumenta em resposta à atividade física prolongada. (32, 46) A sua ação no músculo é contraditória, associada tanto a mecanismos de estimulação do crescimento muscular hipertrófico e miogenese por meio da regulação da capacidade proliferativa das células tronco musculares. (46) Por outro lado também tem sido proposto o seu efeito na atrofia e perda de massa muscular. (46) No que diz respeito ao TNF-alfa e a IL-1, citocinas pró-inflamatórias, ambas parecem ser capazes de bloquear a diferenciação dos mioblastos e promover o catabolismo o muscular. (47) O MIF, também uma citocina pró inflamatória tem sido relacionada a dano muscular dado o seu aumento em doentes com polimiosite. (20)

1.4 ESTUDOS DE INTREVENÇÃO COM ANÁLISE DE BIOMARCADORES DE SARCOPENIA

A identificação de biomarcadores de sarcopenia permite-nos delinear intervenções com resultados positivos a nível muscular, pelo que se destacam de seguida alguns estudos realizados nesse sentido. Um estudo (48) randomizado, controlado e duplamente cego em mulheres idosas (>60 anos), obesas e com sarcopenia em que foi analisado o impacto da ingestão diária de 35 g de proteína de soro de leite (whey) (grupo de intervenção) ou placebo (grupo placebo) associado a um programa de treino de força 3 vezes por semana (nos dois grupos), verificou que o grupo de intervenção teve um aumento da ASM e uma redução de massa gorda e do biomarcador IL-6. Outro estudo (49) controlado e duplamente cego em participantes idosos (65-75 anos) com sarcopenia, divididos em quatro grupos: (i) treino de força; (ii) consumo de epicatequina (uma flavonoide presente no chocolate e chá verde); (iii) treino de força + consumo de epicatequina; e iv) placebo, concluiu que no grupo (iii) treino de força + consumo de epicatequina existiu uma redução significativa da concentração de folistatina, rácio folistatina/miostatina e aumento da força muscular dos membros superiores e inferiores comparativamente aos restantes grupos. Os autores concluíram

que uma intervenção conjunta tem um melhor impacto nos fatores de crescimento muscular e na prevenção da progressão para sarcopenia. (49)

Um estudo controlado e randomizado (50) que pretendia avaliar o impacto de exercício de força por 16 semanas na força muscular, adiposidade abdominal, risco metabólico e inflamação em mulheres pós-menopausa (>50 anos), com 3 grupos: (i) controlo (sem exercício); (ii) exercício de força de baixa intensidade; e (iii) exercício de força de alta intensidade, concluiu que apesar de o exercício de baixo volume ter melhorado a hemoglobina glicada A_{1c} (HbA_{1c}), diminuído a % de massa gorda e melhorado a força muscular, é necessário um exercício de alta intensidade para melhorar a adiposidade abdominal, o metabolismo lipídico e prevenir o aumento de IL-6 em mulheres pós menopausa. (50)

Por fim, destaca-se um estudo (51) randomizado e controlado, de intervenção por 6 meses (programa de caminhadas e/ou suplementação com proteína e vitamina D). Os participantes (> 65 anos) foram divididos em 3 grupos: (i) grupo das caminhadas + suplementação (ii) grupo das caminhadas (iii) controlo. No programa de caminhadas era realizada a contagem de passos com um objetivo de aumento de 10% mensalmente e com a utilização de um peso de 0,5 kg no tornozelo, já o programa de suplementação foi de 10g de proteína e de cálcio + vitamina D (300mg + 125 ug). Verificou-se que os participantes dos dois primeiros grupos obtiveram melhores valores no índice de massa de músculo esquelético (SMI) (massa muscular/altura²), IGF-1 e 25 hidroxí-vitamina D (25(OH)D) comparando com o grupo controlo. Já os participantes da intervenção combinada tiveram também melhores valores de DHEA. Verificou-se assim que uma intervenção nutricional combinada com atividade física foi capaz de mostrar resultados positivos no SMI e no aumento de hormonas anabólicas. (51)

1.5 RELEVÂNCIA CLÍNICA DO ESTUDO DE BIOMARCADORES DE SARCOPENIA

A heterogeneidade entre marcadores específicos e não específicos do músculo esquelético ainda não permitiu encontrar um *gold standard* capaz de prever resultados clínicos. (29) Outro fator a ter em conta é a sarcopenia ser uma doença multifatorial, pelo que na prática poderá fazer mais sentido encontrar um painel de biomarcadores associados a sarcopenia, ao invés de um único biomarcador isolado capaz de prever esse mesmo risco. (29, 32)

Apesar de considerada uma doença do idoso sabe-se que a perda muscular começa no adulto jovem. Estima-se uma perda de 20 a 40% de músculo esquelético e força muscular dos 20 aos 80 anos. (52). De realçar um estudo em população europeia que mostrou uma incidência de sarcopenia 1,6% em homens e mulheres entre os 40-79 anos utilizando a definição do EWSGOP

2010. (19, 53) Acredita-se que os valores máximos de massa e força muscular aconteçam por volta dos 40 anos de idade, com um declínio da massa muscular de 1 a 2% e da força de 1,5 a 5% por ano a partir dos 50 anos de idade. (17)

A sarcopenia pode ser responsável por um aumento do risco de quedas e fraturas (54, 55), diminuição da capacidade realizar as atividades de vida diárias (56) e tem vindo a ser associada a patologias como a doença cardíaca (57), doença pulmonar (58) e declínio cognitivo (59). Para além de ser responsável por uma menor qualidade de vida e perda de independência, a sarcopenia é considerada como um forte preditor de mortalidade nos idosos. (14, 52, 60-63) Assim, uma intervenção precoce nos indivíduos com maior risco de sarcopenia é essencial dado os potenciais efeitos nefastos que esta patologia pode ter a nível pessoal, social e económico. (14)

Mesmo sabendo que a perda de massa muscular começa em idades mais jovens, tem-se vindo a perceber que existe uma variabilidade individual, e que só algumas pessoas virão a ter sarcopenia e as consequências funcionais que daí possam advir. (65) Neste sentido têm vindo a ser realizados cada vez mais estudos de forma a identificar um biomarcador capaz de identificar as pessoas em maior risco de desenvolver sarcopenia e dessa forma poderem ser implementadas medidas preventivas e tratamentos adequados numa fase precoce da doença. (65, 66). Assim, ao sabermos que a perda de massa muscular começa no jovem adulto, julgamos importante sistematizar os principais biomarcadores estudados em indivíduos jovens que nos permitam implementar medidas preventivas em fases iniciais de doença.

2. OBJETIVO

O objetivo desta revisão sistemática é identificar potenciais biomarcadores serológicos de sarcopenia em adultos com menos de 65 anos que permitam prever na prática clínica quais os indivíduos em maior risco de desenvolver sarcopenia e, assim, permitir implementar medidas preventivas numa fase precoce da doença.

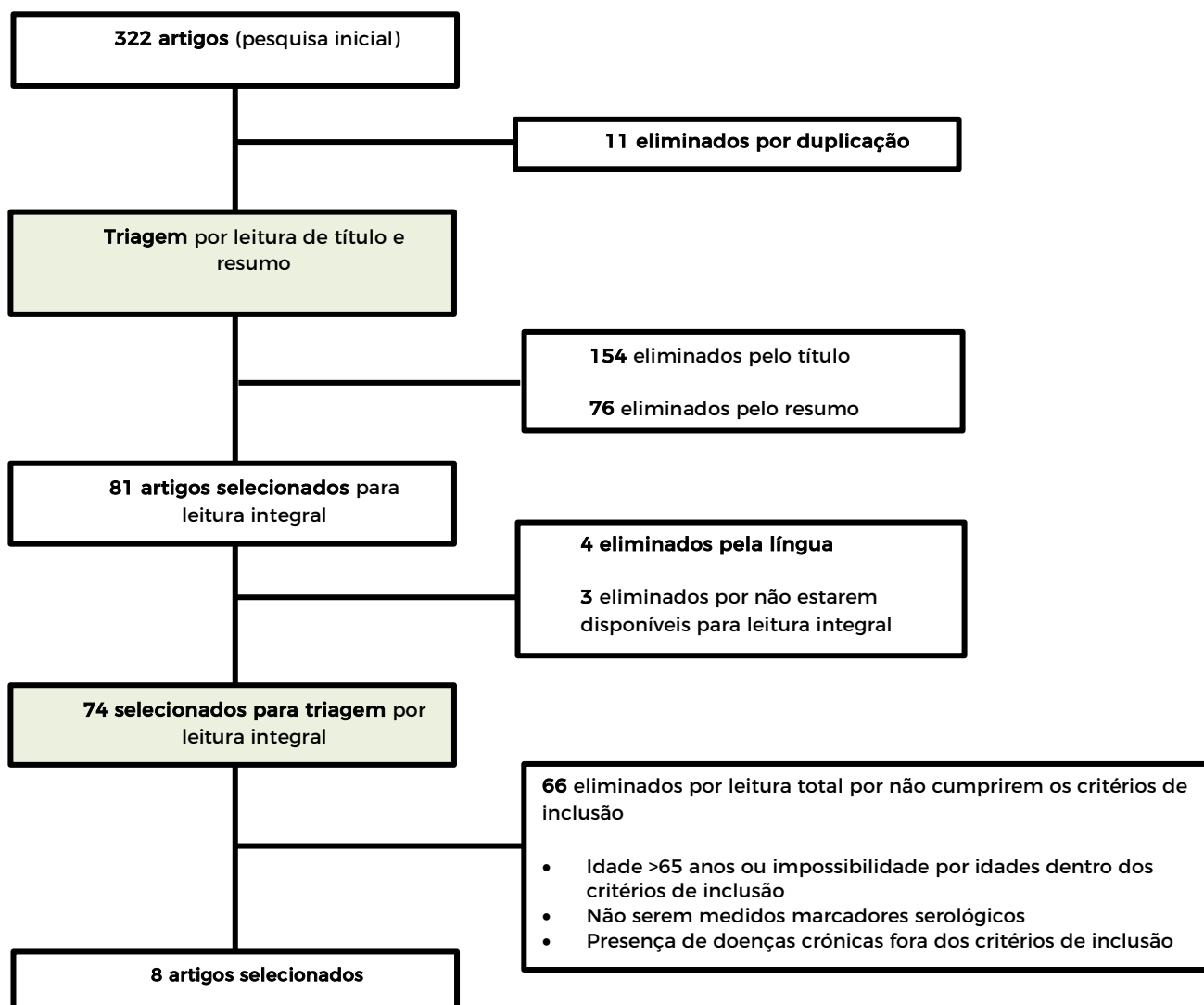
3. MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática nas plataformas Pubmed/MEDLINE, Cochrane Library, Web of Science, Guidelines Finder, Canadian Medical Association Practice Guidelines, DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects) e Bandolier, com os termos MESH “sarcopenia” AND “biomarkers”, entre 1 de Janeiro de 2011 e 1 de Janeiro de 2021. Optou-se pela pesquisa com apenas dois termos MESH por tornarem a pesquisa mais abrangente e de forma a evitar a exclusão inicial de artigos que pudessem ter relevo para a revisão. Foram incluídos estudos observacionais e estudos experimentais sem intervenção em humanos nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. Foram excluídas as crianças, grávidas, indivíduos com 65 ou mais anos, doença oncológica, doença reumatológica ou metabólica mal controlada, doença hepática ou renal crónica, infetados pelo VIH, hemodialisados e internados. Os estudos de intervenção foram excluídos visto que o objetivo primário a deteção de biomarcadores serológicos de sarcopenia em indivíduos tal como encontrados na prática clínica, não enquadrados em programas de intervenção. A idade superior a 65 anos foi critério de exclusão dado o objetivo de se encontrarem marcadores precoces de sarcopenia em idades mais jovens. Em relação à idade como critério de inclusão a metodologia de seleção foi a seguinte: nos artigos que incluíssem indivíduos com idades superiores e inferiores a 65 anos, foram incluídos os que apresentavam um grupo bem definido com menos de 65 anos, com dados independentes de outros grupos etários; na ausência dessa definição clara, foram considerados os estudos em que a média de idades era inferior a 65 anos. Nos casos em que apenas o grupo controlo tinha uma idade inferior a 65 anos, sempre que fosse possível extrair dados mesuráveis dessa população com relevo para a revisão, o artigo foi incluído para análise. A questão de investigação foi colocada com base no PICO em que: (a) a população em estudo consistiu em adultos com idade inferior a 65 anos, (b) a intervenção foi a medição de marcadores serológicos versus; (c) o comparador foi a ausência de medição; e (d) o *outcome* a previsão do risco de sarcopenia. A seleção dos artigos para revisão foi realizada pela autora com eliminação dos que não cumpriam os critérios de inclusão, numa fase inicial com exclusão pelo título, e de seguida pelo resumo e leitura total (Figura 1). Na presença de dúvidas na inclusão ou exclusão dos artigos, as duas orientadoras colaboraram no processo de seleção. Foi utilizada a ferramenta Endnote web (versão disponível online 2021) como auxiliar na automatização da seleção dos artigos. Foi utilizada a Strength of Recommendation Taxonomy (SORT) (67) da American Academy of Family Physicians para estratificar o nível de evidência dos estudos e a força de recomendação (FR), assim como o Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool (CCRB) (68) para avaliação da qualidade dos artigos incluídos. O artigo foi registado na base de dados *International prospective register of systematic reviews* PROSPERO (código de registo CRD42021250950). Esta revisão foi

realizada com base nos itens da metodologia PRISMA 2020 (Preferred Reports for Systematic Reviews and Guidance Indicators for Meta-Analyzes).
(69)

4. RESULTADOS

Figura 1. Processo de seleção dos artigos incluídos na revisão sistemática



Dos 322 artigos da pesquisa inicial, 11 foram eliminados por duplicação, 154 por leitura do título e 76 pela leitura do resumo por não cumprirem os objetivos desta revisão e critérios de inclusão. Dos 81 artigos provenientes desta primeira seleção, 4 foram eliminados por não estarem disponíveis na sua forma integral em nenhuma das línguas definidas na metodologia, ou seja, inglês, português e espanhol, e 3 artigos foram eliminados por não estarem disponíveis para leitura total, mesmo após envio de email para os autores, do qual não obtivemos resposta. Foram selecionados 74 artigos para leitura total, dos quais foram eliminados 66 por não cumprirem os critérios de inclusão, mais especificamente, pela idade, não serem medidos marcadores serológicos e pela presença de doenças crônicas presentes nos nossos critérios de exclusão. Após a toda a análise bibliográfica foram selecionados 8

artigos para esta revisão sistemática. Todo o processo de seleção bibliográfica está descrito na **Figura 1**.

4.1 ESTUDO OBSERVACIONAL TRANSVERSAL DE CHANG ET AL

O estudo observacional transversal de Chang JC et al 2017 (64), com uma amostra de 715 participantes coreanos com idades compreendidas entre os 18 e os 90 anos, teve como objetivo investigar a associação entre a concentração de irisina sérica e os fatores de risco relacionados com a idade para atrofia muscular e a força muscular. Os participantes foram agrupados consoante a sua idade: jovens (18-34 anos); meia-idade (35-64 anos); e idosos (≥ 65 anos). Foi calculado o índice de massa corporal (IMC), medido o perímetro abdominal, a massa muscular através da soma da massa muscular (SMM) dos 4 membros ajustada à altura por bioimpedância, e a força de preensão palmar com um dinamómetro. Foi considerada a presença de atrofia muscular quando a $SMM/altura^2 < 7,0\text{kg}/\text{m}^2$ para os homens e $< 5,7\text{kg}/\text{m}^2$ para as mulheres, e de reduzida força muscular quando a força de preensão palmar $< 26\text{kg}$ para os homens e $< 18\text{kg}$ para as mulheres. O grupo saudável não tinha nem atrofia muscular nem reduzida força muscular, o grupo com pré-sarcopenia tinha uma das alterações presentes e o grupo com sarcopenia as duas. Analisando os resultados parece existir uma correlação negativa entre a irisina sérica e a idade para ambos os sexos ($r = -0,35$, $p < 0,001$), e mesmo após a análise por grupos etários os níveis foram mais baixos em idosos comparativamente aos jovens $p < 0,001$ e os de meia-idade (mulheres: $p < 0,05$ e homens $p < 0,001$). Comparando entre jovens e os de meia-idade, esta relação negativa com a idade parece apenas existir para as mulheres. Os níveis médios de irisina circulante são significativamente mais baixos nos indivíduos com pré-sarcopenia (homens: $p < 0,01$; mulheres $p < 0,001$) e no grupo com sarcopenia (homens: $p < 0,001$; mulheres: $p < 0,05$) comparativamente com o grupo saudável, para ambos os sexos. Analisando o grupo com sarcopenia versus pré-sarcopenia a irisina é mais baixa no grupo com sarcopenia apenas para os homens ($p < 0,05$). Ajustando os valores para a idade e sexo, os níveis baixos de irisina estão fortemente relacionados ($p < 0,001$) com pré-sarcopenia (OR: 0,40 (0,24–0,66), $p < 0,001$) e sarcopenia (OR: 0,22 (0,08–0,61), $p < 0,001$). Neste artigo os autores sugerem ainda pontos de corte para níveis máximos de sensibilidade e especificidade admitidos de $< 1,00\ \mu\text{g}/\text{mL}$ para os homens (92% sensibilidade e 83% especificidade) e $< 1,16\ \mu\text{g}/\text{mL}$ para as mulheres (77% sensibilidade e 67% especificidade).

4.2 ESTUDO OBSERVACIONAL TRANSVERSAL DE OSAKA T ET AL 2018

O estudo observacional transversal de Osaka T et al 2018 (61), contou com indivíduos inscritos na coorte *KAMOGAWA DM STUDY*, recrutados entre Dezembro de 2015 e Outubro de 2016. O objetivo do estudo foi investigar a associação do rácio das concentrações de creatinina sérica(cre)/cistatina C

(cisC) e a sarcopenia em indivíduos com diabetes tipo 2. Desta forma, todos os indivíduos selecionados tinham diagnóstico de diabetes tipo 2, análises serológicas com cre e cisC e análise da composição corporal por bioimpedância. A força muscular foi avaliada com a força de preensão palmar. O diagnóstico de sarcopenia foi feito com base nas recomendações de sarcopenia da Sociedade Japonesa de Hepatologia, que considera a presença de sarcopenia quando a SMM/altura² <7,0kg/m² nos homens e <5,7kg/m² nas mulheres, e a força de preensão palmar <26kg nos homens e <18 kg nas mulheres. Foram incluídos 285 participantes, 159 homens (8 com sarcopenia) e 126 mulheres (17 com sarcopenia). A idade e hemoglobina glicada A_{1c} (HbA_{1c}) médias foram de 66,2 anos e 7,1%, respetivamente. Para análise dos resultados os participantes foram divididos em dois grupos consoante a idade: jovens (<65 anos) e idosos (≥65 anos). Analisando os resultados, a creatinina sérica não parece estar associada a um risco inferior de sarcopenia (OR: 0.41; intervalo de confiança de 95% 0,06–1,84; p = 0,309), já a relação cre/cisC mostrou estar associada a um risco inferior de sarcopenia (OR por 0,01 de aumento, 0,97; 95% CI 0,94–0,99; p=0,002). Após ajuste das duas variáveis analisadas para a idade, sexo, percentagem de gordura corporal, HbA_{1c} e fumar, os níveis de creatinina sérica de forma isolada mantiveram-se sem mostrar associação a um risco inferior de sarcopenia (OR:0,51; 95% CI 0,02–5,38; p=0,602) e a relação cre/cisC manteve-se inversamente relacionado com o risco de ter sarcopenia (OR por 0,01 aumento, 0,96; 95% CI 0,92–0,99; p=0,022). Mesmo após a exclusão dos indivíduos com doença renal crónica (taxa de filtração glomerular estimada com base na cistatina C <60mL/min/1,73m²) a relação inversa entre a relação cre/cisC manteve-se (OR por 0,01 aumento, 0,96; 95% CI 0,94–0,99; p=0,003). No entanto, após agruparem os participantes entre jovens e idosos em mais e menos de 65 anos. Tal como referido anteriormente, esta associação inversa entre o rácio cre/cisC apenas mostrou ser significativa nos mais idosos (≥65 anos: OR por 0,01 aumento, 0,96; 95% CI 0,93–0,99; p=0,003). Os autores sugerem que um rácio cre/cisC inferior a 0,90 deve sugerir a necessidade de uma investigação adicional para sarcopenia.

4.3 ESTUDO CASO CONTROLO, ABERTO E NÃO RANDOMIZADO DE HETTWER ET AL 2013

O estudo caso controlo, aberto e não randomizado de Hettwer S et al 2013 (33), incluiu 3 grupos: (i) um grupo de 73 participantes com sarcopenia, com idades entre 65 e os 87 anos; (ii) um grupo de 60 participantes com idades semelhantes (AMC) sem sarcopenia (entre 65 e 88 anos); e (iii) um grupo controlo saudável de 169 participantes proveniente de dadores de sangue (BD), com idades entre os 19 e os 74 anos. O grupo sarcopenia e o grupo AMC teve por base uma população geriátrica da Índia e o controlo saudável um grupo de dadores de sangue suíços. A avaliação da composição corporal foi realizada através da análise da ASM por DEXA, com a inclusão no grupo com

sarcopenia se valores inferiores a -1, para o grupo AMC se valores maiores que 0, se entre -1 e 0 a seleção entre grupos teve por base a força de preensão palmar, força de membros inferiores pelo *knee strenght test* e um questionário de avaliação das limitações na atividades de vida diária. As definições para o grupo SP tiveram por base as ferramentas padronizadas do EWGSOP 2010. (13) O objetivo do estudo era mostrar a relação entre um fator etiológico específico de sarcopenia, que não o normal envelhecimento muscular, desencadeado pelo aumento da degradação da agrina. Desta forma, o biomarcador serológico em estudo foi o fragmento C-terminal da agrina (CAF). Os resultados do estudo mostraram que o CAF, dentro do controlo saudável, teve menor concentração média no grupo mais jovem, entre os 19 e os 29 anos, o único com significado estatístico ($2,33 \pm 0,69$ ng/ml), comparando com o grupo dos 30 aos 39 anos ($2,76 \pm 0,84$ ng/ml, $p = 0,045$), o grupo dos 60 aos 69 anos ($3,02 \pm 0,86$ ng/ml, $p = 0,0004$) e o dos 70 aos 74 anos ($2,97 \pm 0,45$ ng/ml, $p = 0,0014$). No entanto, no controlo jovem não foram avaliados parâmetros musculares, pelo que a única conclusão possível é o aumento do CAF com a idade. As restantes conclusões do estudo são relativas à população com mais de 65 anos e internada, pelo que não enquadram os critérios de inclusão desta revisão, e por esse motivo, não serão aqui revistas.

4.4 ESTUDO OBSERVACIONAL TRANSVERSAL DE SEMBA RD ET AL 2020

O estudo observacional transversal de Semba RD et al 2020 (52) incluiu 194 adultos saudáveis, inseridos na comunidade, com idades entre os 22 e os 93 anos, provenientes do estudo *Baltimore Longitudinal Study of Aging* um estudo de coorte, aberto e prospetivo. O objetivo foi estudar a relação entre os níveis plasmáticos do GDF-15 com a massa muscular, força muscular, velocidade da marcha e o desempenho físico em indivíduos saudáveis. A concentração do biomarcador GDF-15 foi avaliada em regime de internamento após um jejum de noturno, e medido entre as 7h e as 8h manhã. Os parâmetros de avaliação muscular utilizados foram a força de preensão palmar, teste de velocidade da marcha de 6 metros, o tempo de marcha a percorrer 400 metros e uma bateria de testes de avaliação do desempenho físico (BTAD), pontuada a de 0-4 pontos (mais pontos, melhor desempenho), que incluiu a avaliação do equilíbrio em apenas um pé, teste da cadeira, a velocidade habitual a percorrer 6 metros e o teste de equilíbrio de caminhar em linha reta. A massa muscular foi avaliada por DEXA. Deste estudo destacaram-se os seguintes resultados: os níveis plasmáticos de GDF-15 mostraram uma relação positiva com a idade (correlação de Pearson (CP): 0,78; $p < 0,001$) e o tempo a percorrer 400 metros (CP: 0,54; $p < 0,001$) e uma relação negativa com a ASM (CP: -0,19; $p < 0,001$), a força de preensão palmar (CP: -0,32; $p < 0,001$), a velocidade da marcha (CP: -0,32; $p < 0,001$) e a pontuação da BTDA (CP: -0,50; $p < 0,001$). Não houve correlação estatística com o nível educacional, IMC, massa gorda ou sexo ($p > 0,05$). Os autores verificaram ainda níveis superiores de GDF-15 nos indivíduos de raça caucasiana comparando

com os de raça negra ou asiáticos ($p=0,035$). Após ajuste dos valores para a idade e etnia, os valores plasmáticos de GDF-15 estavam positivamente associados com o tempo a percorrer 400 metros ($p=0,002$), negativamente associado com o teste de velocidade da marcha ($p=0,03$) e a pontuação de desempenho físico ($p=0,04$) e sem associação estatística com a ASM, massa gorda e o teste de preensão palmar ($p>0,05$).

4.5 ESTUDO CASO CONTROLO DE MOADDEL R ET AL 2016

O estudo caso controlo de Moaddel R et al 2016 (65) contou com 158 participantes provenientes de uma coorte do *Baltimore Longitudinal Study of Aging*, 79 pares de casos (baixa qualidade muscular) e controlos (elevada qualidade muscular), com idades entre os 50 e os 95 anos, agrupados por idade ($\pm 2,5$ anos), sexo e altura ($\pm 1,5$ cm). A qualidade muscular foi avaliada pelo rácio entre a força máxima de extensão do joelho e a área transversal da coxa medida por TC. O objetivo do estudo foi caracterizar o perfil metabólico associado a perda de qualidade muscular com a idade de forma a permitir a identificação de sarcopenia em fases iniciais. Foram testados 180 metabolitos por cromatografia líquida-espectrometria de massa (LC-MS), pertencentes a 6 grupos (aminoácidos, aminas biogénicas, metabolitos de aminoácidos, acilcarnitinas, glicerofosfolipídios, esfingomielinas e glicose) tendo apenas sido incluídos para análises 126, visto que os autores definiram apenas a inclusão dos que se reproduzissem em 80% da população testada. Todos os aminoácidos foram medidos, mas dentro das aminas biogénicas e metabolitos de aminoácidos, apenas a dimetilarginina assimétrica (ADMA), ácido alfa-amino adípico (alfa-AAA), creatinina, quinurenina, histamina, dimetilarginina simétrica (SDMA), espermidina e putrescina, apresentaram concentração igual ou superior ao limite inferior de quantificação. Analisando os resultados, a insulina em jejum ($p=0,079$) tende a ser superior nos casos versus controlos, enquanto que o índice de HOMA ($p=0,011$), uma medida de avaliação de resistência à insulina (glicemia em jejum (mmol/L) x insulinemia (um/ml) /22.5), apresenta essa mesma tendência, mas com significado estatístico. Os participantes com um menor rácio de qualidade muscular apresentaram níveis significativamente mais altos de isoleucina (+5,76; $p=0,012$), leucina (+10,09; $p=0,033$) e triptofano (+3,78; $p=0,045$) comparando com os controlos. Dentro das aminas biogénicas estudadas apenas a putrescina (-0,025; $p=0,018$) foi significativamente inferior nos casos versus controlo. A soma de todos os aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA) não apresentou diferenças com significado estatístico entre os dois grupos. Níveis mais baixos de glicerofosfolipídios (fosfatidilcolina (FC) diacil (aa): C32:2 (-0,70; $p=0,031$), C34:3(-2,12; $p=0,025$), C34:4(-0,26; $p=0,057$) e C42:4 (-0,03; $p=0,055$), PC acil alquil (ae): C34:1(-8,60; $p=0,052$), C38:1(-0,07; $p=0,082$), C38:2 (-0,47; $p=0,064$) C38:3 (-0,75; $p=0,068$), C40:2 (-0,25; $p=0,022$), C40:3 (-0,53; $p=0,053$), C40:4 (-0,36; $p=0,033$), C40:5 (0,44; $p=0,046$), C42:1(-0,04; $p=0,074$), C42:3 (-0,08; $p=0,024$), C42:4 (-0,09; $p=0,033$), C42:5(-0,19; $p=0,054$), C44:3 (-0,01; $p=0,076$),

C44:4 (-0,03; p=0,010) e LisoPC acil (a) C16:1(-0,33; p=0,038), C18:1 (-2,92; p=0,026) foram observados nos com menor qualidade muscular quando comparados com o grupo controlo, enquanto que não foram observadas diferenças para os esfingolipídios e para as acilcarnitinas. De realçar que os autores utilizaram o *paired t-test* para testarem a associação de cada metabolito à qualidade muscular, no entanto, não é explícito na metodologia do estudo qual o *p value* utilizado para avaliação da significância estatística. Nos resultados são apresentados alguns valores com p>0,05 com tendo significado estatístico, o que pode estar relacionado com os critérios definidos pelos autores desse mesmo estudo. O rácio putrescina/ornitina, indicativo da atividade de descarboxilase da ornitina, e o rácio quinurenina/triptofano, indicativo da atividade da indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) e do triptofano 2,3- dioxigenase (TDO), foram mais baixos com significado estatístico no grupo de casos versus o grupo controlo.

4.6 ESTUDO OBSERVACIONAL TRANSVERSAL DE WATANABE S ET AL 2015

O estudo observacional transversal de Watanabe S et al 2015 (44) incluiu 131 indivíduos saudáveis com idades entre os 20 e os 81 anos, dos quais 69 homens e 62 mulheres. Os participantes foram divididos em dois grupos distintos consoante a idade: (i) jovens (<40 anos) (homens: 22±1 anos; mulheres 21±1 anos); e (ii) meia-idade e idosos (≥ 40 anos) (homens: 65±2 anos; mulheres 61±2 anos). O estudo pretendia avaliar a relação do C1q sérico com a massa e força muscular. Neste estudo avaliaram o peso, o IMC, a massa gorda e a massa muscular de membros inferiores e superiores através de DEXA, a força isométrica de flexão e extensão do joelho com um dinamómetro, a área transversal do quadríceps e isquiotibiais por RM, a frequência cardíaca e pressão arterial em repouso, a concentração de C1q em repouso, TNF-alfa, IL-6, colesterol total triglicéridos e glicemia em jejum. Analisando os resultados, o IMC (23.2±0,4vs21,7±0,3 kg/m²; p<0,05), a massa gorda (26,0±1,1vs19,7±,9%; p<0,05), a pressão arterial (sistólica:122,0±2,1vs112,6±1,5mmHg; diastólica:79,4±1,3vs64,4±1,0mmHg; p<0,05), o colesterol total (218,4±3,9vs182,7±4,4 mg/dL; p<0,05), os triglicéridos (110,4±9,0vs74,6±4,9 mg/dL; p<0,05) e a glicose em jejum (97,7±1,5vs88,8±4,6 mg/dL; p<0,05) estavam significativamente elevados no grupo de meia-idade e idosos quando comparados com o grupo de adultos jovens. A altura (162,7±1,1vs166,5±1,0 cm; p<0,05), a área transversal da coxa (78,6±2,3vs97,0±2,9 cm²; p<0,0001), a massa magra dos membros inferiores (13829,6±389,7vs15836,7±488,8 g; p<0,05) e a força isométrica de flexão e extensão da perna (58,0±2,5vs81,9±4,4 Nm; p<0,05), estavam reduzidas e os valores serológicos de C1q (134,3±5,6vs80,5±2,6 ug/mL; p<0,05), TNF-alfa (1,8±0,2vs 0,8±0,2 pg/mL; p<0,05), e IL-6 (1,4±0,1vs0,5±0,1 pg/mL; p<0,05) elevados nos participantes de meia-idade e idosos. Nos homens, o C1q em repouso (0,652ug/mL; p<0,05), TNF-alfa (0,390/pg/mL; p<0,05) e o IL-6 (0,450pg/mL p<0,05) estavam positivamente relacionados com a idade,

enquanto que o C1q estava negativamente relacionado com a área transversal da coxa (-0,582cm²; p<0,05), massa magra dos membros superiores (-0,378g; p<0,05) e inferiores (-0,539g; p<0,05) e a força isométrica de flexão (-0,503Nm; p<0,05) e extensão da perna (-0,344Nm; p<0,05). Nas mulheres as relações foram semelhantes, mas sem relação entre o C1q e a massa magra do membro superior. A idade mostrou ter uma relação negativa com a área transversal da coxa (H:0,785cm²; M:-0,513cm²; p<0,05), a massa magra dos membros inferiores (H:-0,717g; M:-0,419g; p<0,05) e superiores (H:-0,591g; p<0,05) e a força isométrica de flexão (H:0,775Nm; M:-0,557Nm; p<0,05) e extensão da perna (H:0,575Nm; M:-0,412Nm; p<0,05) (em ambos os sexos, mas sem relação com a massa magra dos membros superiores no sexo feminino. No sexo masculino, o TNF-alfa estava negativamente relacionado com a área transversal da coxa (-0,314cm²; p<0,05), a massa magra dos membros inferiores (-.304g; p<0,05) e a força isométrica de flexão da perna (-0,359Nm; p<0,05); uma relação que não foi verificada nas mulheres. A IL-6 estava negativamente relacionada com a área transversal da coxa (H:-0,308cm² ; M:-0,348cm²; p<0,05) em ambos os sexos, a massa magra dos membros inferiores (-0,252g; p<0,05) nos homens e força isométrica de extensão da perna (-0,351Nm; p<0,05) nas mulheres. Correlações positivas entre área transversal da coxa, a massa muscular e a força muscular foram observadas em ambos os sexos (p<0,05). A concentração sérica de C1q foi independentemente associada a uma menor área transversal da coxa mesmo após ajuste para as concentrações de TNF alfa e de IL6 (p=0,0096), enquanto que o TNF alfa e o IL-6 não foram associados de forma independente com a área transversal da coxa. Neste artigo é também descrito um estudo de intervenção após um programa de 12 semanas de exercício físico que não será incluído na nossa análise por não termos considerado intervenções nos critérios de inclusão.

4.7 ESTUDO OBSERVACIONAL TRANSVERSAL DE HOFMANN M ET AL 2015

No estudo de observacional transversal de Hofmann M et al 2015 (66) foram incluídas 98 mulheres: (i) 17 jovens, com idades entre os 22 e os 28 anos, recrutadas da Universidade de Viena e (ii) 81 idosas, com idades entre os 65 e os 92 anos residentes em cinco residências sénior de Viena enquadradas no *Vienna Active Ageing Study* com autonomia nas suas atividades diárias e sociais. Todas as participantes tinham um estilo de vida sedentário, definido como a ausência de qualquer atividade física regular ou planeada. Para avaliação do estado funcional mediram a força máxima de extensão do joelho, e tendo como referência o grupo jovem, dividiram as mulheres idosas em: sem dinapenia (<1 DP, n=20), dinapenia ligeira (1-2 DP, n=35) e dinapenia grave (>2DP, n=26). Foram também avaliados parâmetros antropométricos como a altura, peso e IMC, a composição corporal por bioimpedância e o SMI. Foi ainda medida a força de preensão palmar e realizado o teste da cadeira, o teste de marcha por 6 minutos e o teste de velocidade da marcha por de 6

metros. As mulheres idosas foram ainda divididas entre sarcopenicas (n=9) e não sarcopenicas (n=72) com base nos critérios da EWGSOP 2010, considerando a velocidade da marcha, a força máxima de extensão do joelho e o índice de músculo esquelético. Os biomarcadores serológicos analisados foram a miostatina, a foslistatina, a activina A, GDF-15 e o IGF-1. Analisando os resultados, as mulheres jovens e idosas sem dinapenia apresentaram um peso (57,8kgvs77,1kg; $p<0,05$) e IMC ($21,6\text{kg}/\text{m}^2$ vs $29,8\text{kg}/\text{m}^2$; $p<0,05$) significativamente diferentes, respetivamente. As mulheres com dinapenia eram mais magras e ligeiramente mais baixas que as mulheres jovens e idosas sem dinapenia, no entanto, o IMC não mostrou diferenças entre os diferentes estádios de dinapenia. A força de extensão da perna foi inferior nas mulheres idosas comparando com as jovens: nas idosas sem dinapenia (-35%; $p<0,001$); nas idosas com dinapenia ligeira (-47%; $p<0,001$); e nas idosas com dinapenia grave (-62%; $p<0,001$). O teste de prensão palmar, o teste da cadeira e o teste de marcha por 6 minutos tiveram melhores resultados no grupo de jovens quando comparado com todos os grupos de mulheres idosas ($p<0,001$), sendo essas diferenças também encontradas para o teste da cadeira ($p<0,01$), e o teste de prensão palmar ($p<0,001$), entre as mulheres idosas sem dinapenia e as com dinapenia grave. A massa muscular foi significativamente mais baixa nos grupos idosos sem dinapenia (-11%; $p<0,05$), com dinapenia ligeira (-13% $p<0,05$) e com dinapenia grave (-19% $p<0,001$), usando como referência o grupo jovem. Relacionando os marcadores serológicos entre os grupos, os valores de IGF-1 (-44 a 56%; $p<0,001$) foram mais baixos para todos os grupos de idosas com ou sem dinapenia quando comparados com o grupo jovem, enquanto que o GDF-15 (+370 a 455%; $p<0,001$) foi substancialmente superior. De forma semelhante, considerando a classificação de sarcopenia pelos critérios da EWGSOP, os valores de IGF-1 foram mais baixos ($p<0,001$) nas idosas e o GDF-15 superior ($p<0,001$). Nem o IGF-1 nem o GDF-15 tiveram diferenças entre as idosas saudáveis, com sarcopenia ou dinapenia. Os níveis de folistatina, activina A e miostatina foram semelhantes entre todos os grupos. O IGF-1 correlacionou-se negativamente com a idade ($p<0,01$) e positivamente com a massa muscular ($p<0,01$). Por outro lado, o GDF-15 correlacionou-se positivamente com a idade ($p<0,001$) e negativamente com a massa muscular ($p<0,01$), a força de prensão palmar ($p<0,01$), a velocidade da marcha ($p<0,01$), o teste da marcha por 6 minutos ($p<0,05$) e a massa gorda ($p<0,01$). A fraca correlação positiva verificou-se entre a folistatina e o teste da cadeira ($p<0,05$). A activina A e a folistatina não mostraram relação com a idade, massa muscular, massa gorda ou a função física. Para além da análise individual, os autores analisaram ainda o papel que os vários biomarcadores em conjunto poderiam ter na função física e na massa muscular. A idade e a massa gorda explicaram 40,6% da variabilidade da massa muscular, enquanto que os cinco biomarcadores analisados apenas explicaram um adicional de 2,9%, sendo o IGF-1 ($p=0,032$) a única variável com significado estatístico. Para o índice de massa muscular, a idade e a massa gorda explicaram 22,8% da variabilidade, enquanto que os biomarcadores não mostram um aumento de

valor preditivo. Em relação aos parâmetros de função física, a idade, a massa muscular e massa gorda explicaram 42,9% da variabilidade inerente à força de preensão palmar e 24,8% da força de extensão da perna, mas a inclusão dos biomarcadores analisados não trouxe diferenças na capacidade preditiva.

4.8 ESTUDO OBSERVACIONAL TRANSVERSAL DE KIM TN ET AL 2018

O estudo observacional transversal de Kim TN et al 2018 (70) incluiu 390 participantes com >40 anos, 153 homens e 237 mulheres provenientes da coorte do *Korean Sarcopenic Obesity Study*. O objetivo do estudo foi medir associação entre a isoforma solúvel do recetor dos produtos finais de glicação avançada (sRAGE) com a ASM/IMC, um índice proposto para a avaliação de baixa massa muscular (pontos de corte para as mulheres: 0,692 e homens: 0,947). Os participantes foram questionados em relação ao exercício físico praticado, assumindo como frequente se 5 ou mais vezes por semana, e também se eram não fumadores; ex fumadores ou fumadores. Foram medidos os parâmetros antropométricos, nomeadamente, o IMC, o perímetro abdominal, a composição corporal por DEXA e a ASM. Foi considerada uma massa muscular diminuída quando a relação ASM/IMC foi inferior 0,947 nos homens e 0,697 nas mulheres (20% inferior à distribuição ASM/IMC da população em estudo). Os parâmetros serológicos avaliados foram o colesterol total, a lipoproteína de alta densidade (HDL), glicose em jejum, insulina, PCR de alta sensibilidade, e a isoforma solúvel do recetor dos produtos finais de glicação avançada (sRAGE). Analisando os resultados, dos 390 participantes, 313 (média de idades 55,3±11,1 anos) tinham uma massa muscular normal e 77 (média de idades 60,5±10,6 anos) uma massa muscular diminuída, não existindo diferença entre os grupos no que diz respeito ao sexo, prática de exercício físico, hábitos tabágicos, peso, pressão arterial e colesterol total ($p>0,05$). O grupo com massa muscular diminuída tinha um IMC ($26,8\pm 3,4$ vs $24,1\pm 3,1$ kg/m²; $p<0,001$), perímetro abdominal ($88,0\pm 7,9$ vs $84,4\pm 8,2$ cm; $p<0,001$), massa gorda ($19,1(17,2-22,8)$ vs $15,8(12,9-19,2)$ g; $p<0,001$), glicose em jejum ($96,0(92,0-104,0)$ vs $93,0(88,0-102,0)$ mg/dL; $p=0,037$), HOMA-IR ($2,3(1,8-3,1)$ vs $1,9(1,3-2,4)$; $p<0,001$) e triglicéridos ($114,0(100,0-171,0)$ vs $106,0(79,0-157,0)$ mg/dL; $p=0,003$) mais elevados e níveis mais baixos de colesterol HDL ($51,0(44,0-60,0)$ vs $54,0(46,0-65,0)$ mg/dL; $p=0,034$) comparando com o grupo normal. Não houve diferenças com significado estatístico na PCR de alta sensibilidade entre os grupos ($p=0,080$). Os valores de sRAGE foram significativamente mais baixos no grupo com massa muscular diminuída ($0,76(0,60-1,00)$ vs $0,87(0,65-1,15)$ ng/mL; $p=0,005$). Numa regressão logística que utilizou a massa muscular reduzida como variável dependente, com ajuste das variáveis em estudo para a idade, sexo, atividade física, estado fumador, pressão arterial, perfil lipídico, glicose em jejum, HOMA-IR, PCR de alta sensibilidade e ASM, o sRAGE mostrou ser um fator de risco independente para a presença de uma massa muscular reduzida na relação ASM/IMC em todos os participantes ($p=0,002$). Um novo

modelo de regressão logística que tinha por objetivo mostrar a associação da variável dependente ASM/IMC com vários biomarcadores mostrou uma associação positiva entre a relação ASM/IMC e o sRAGE ($p=0,002$).

Todos os artigos com base na classificação SORT (67), têm um nível de evidência 2 (evidência centrada no doente de limitada qualidade e com base na CCRBT, um elevado risco de vieses. **Tabela 4 e 5** (Dados suplementares)

5. DISCUSSÃO

Após análise dos 8 artigos incluídos nesta revisão sistemática, o GDF-15, a isoleucina, a leucina, o triptofano, a insulina em jejum, o índice HOMA, os triglicérides e o C1q associaram-se a piores resultados de avaliação muscular enquanto que a irisina sérica, o rácio putrescina/ornitina, o rácio quinurenina/triptofano, o HDL, o IGF-1 e o sRAGE. No entanto, não parece existir um biomarcador isolado, com evidência robusta suficiente, capaz de rastrear precocemente sarcopenia. A falta de uma definição clara e consensual de sarcopenia e a natureza multifatorial desta patologia dificultam o estudo e eleição prática dos biomarcadores a utilizar.

No estudo de Chang JC et al 2017(64) a sarcopenia foi definida com base no consenso asiático de sarcopenia.(15) O biomarcador irisina sérica, uma miocina proveniente da clivagem do domínio tipo III da fibronectina contendo a proteína 5, mostrou ter uma relação inversa com a idade assim como uma forte relação com a presença de pré-sarcopenia e sarcopenia após ajuste para a idade, apresentando nestas situações valores mais baixos. Os autores propõem valores de corte de $<1,00 \mu\text{g/mL}$ para os homens (92% sensibilidade e 83% especificidade) e $<1,16 \mu\text{g/mL}$ para as mulheres (77% sensibilidade e 67% especificidade). Este estudo apresenta algumas limitações na sua natureza visto ser um estudo observacional, o que dificulta o estabelecimento de uma relação de causalidade e no número reduzido da amostra com todos os participantes coreanos, o que não permite conclusões a larga escala. O método utilizado para avaliação de massa muscular foi a bioimpedância quando a DEXA e RM são considerados melhores métodos de avaliação da composição corporal. (71) Os resultados deste estudo estão a favor da evidência atual que aponta a irisina sérica como um potencial biomarcador de sarcopenia e permitem-nos aferir uma relação válida para a população alvo desta revisão. (39) No entanto, o facto de a amostra ser apenas coreana, uma população com características físicas, culturais e de estilo de vida diferentes da população portuguesa, não nos permite concluir que esses mesmos resultados e valores de corte apresentados sejam válidos para a nossa população.

No estudo de Osaka T et al 2018 (61), um estudo conduzido na população japonesa, a sarcopenia foi definida com base nas recomendações da Sociedade Japonesa de Hepatologia (72) que, apesar de muito semelhantes às do consenso asiático de sarcopenia (15), diferem nos valores de prensão palmar nos homens. O biomarcador em estudo foi a relação cre/cisC como potencial biomarcador de sarcopenia. Apesar da média de idades deste estudo ser superior a 65 anos, o estudo foi incluído por ter havido uma divisão entre grupos em mais e menos de 65 anos e ter sido feita uma análise dos resultados para cada grupo. Toda a população do estudo era diabética com HbA_{1c} média de 7.1%, valores que considerámos como doença metabólica controlada segundo as recomendações da ESC/EASD 2019. Neste estudo, a

creatinina, de forma isolada, não teve associação com sarcopenia para nenhum dos grupos, e a relação cre/cisC apenas teve uma relação inversa com sarcopenia para o grupo com mais de 65 anos, sem qualquer relação na nossa população alvo. Algumas das limitações do estudo são a sua natureza observacional, que não permite um bom controlo de variáveis externas e a presença de grupos controlo que permitam uma maior confiança nos resultados. O uso de BIA como método de avaliação de massa muscular também foi considerado uma limitação, uma vez que não é o método *gold standard* para análise de composição corporal. Outra limitação encontrada foi o facto de apenas 8,8% da população do estudo ter sarcopenia (3,0 % da população jovem). A creatinina sérica, proveniente do músculo esquelético e relativamente constante na presença de uma massa muscular estável, é livremente filtrada pelo rim, enquanto que a cistatina C é libertada por todas as células nucleadas, sem sofrer (praticamente) excreção renal e sem ser influenciada pelas variações de massa muscular. Os autores do estudo não apresentam uma justificação para a relação inversa da cre/cisC com sarcopenia, o que poderá estar associado ao facto da população com sarcopenia ser de apenas 3%, não permitindo o tamanho reduzido da amostra retirar conclusões fiáveis. Para além disso, a presença e tempo de evolução da diabetes, com possíveis implicações na função renal, pode alterar os valores de creatinina analisados neste estudo, pelo que a falta de controlo de variáveis externas e a definição utilizada para sarcopenia não permitem elaborar conclusões consistentes.

No estudo de Hettwer S et al 2013 (33) foi analisado o CAF numa coorte indiana com sarcopenia, comparativamente a uma coorte saudável de dadores de sangue suíços (grupo controlo). O grupo com sarcopenia tinha mais de 65 anos e o grupo controlo idades compreendidas entre os 19 e os 74 e subdividido em vários grupos (19-29 anos; 30-39 anos; 40-49 anos; 50-59 anos; 60-69 anos e 70-74 anos). Dado o nosso critério de inclusão ser a análise da população com menos de 65 anos, apenas serão discutidos nesta revisão os dados relevantes que foram possíveis retirar da análise do grupo controlo dos 19 aos 59 anos. Nesse sentido, o que podemos concluir dessa análise é que o valor de CAF, foi significativamente mais baixo no grupo 19-29 anos comparando com os restantes subgrupos do controlo saudável. O CAF, associado à disfunção da placa neuromuscular, é considerado um marcador de aumento da clivagem proteolítica da agrina, uma proteína sintetizada pelas células nervosas da placa motora e responsável pela estabilização do recetor de acetilcolina. (73) Visto que apenas na coorte indiana, com diagnóstico de sarcopenia, foram avaliados parâmetros musculares, a única conclusão que podemos retirar deste artigo é que parece existir um aumento do CAF com a idade mesmo na população considerada saudável, neste caso o grupo controlo. No entanto, ao não terem sido avaliados os parâmetros musculares no grupo controlo saudável, não sabemos se nesse grupo, apesar de considerado jovem e saudável, existiam participantes com sarcopenia, pelo

que não podemos inferir com certeza que o aumento se deve apenas a alterações da placa neuromuscular expectáveis de um envelhecimento saudável ou se existiam variáveis externas não quantificadas que possam ser potenciais vieses.

O estudo de Semba RD et al 2020 (52) analisou GDF-15, numa população dos EUA, com idades entre os 22 e os 93 anos mas com uma média de idades de 59,1 anos, pelo que foi decidido incluir estes dados na presente análise. Foram avaliados parâmetros de massa, força e função muscular, mas sem existir uma classificação de sarcopenia com base em consensos. Os resultados foram avaliados de forma individual para cada um dos parâmetros musculares considerados. As principais conclusões do estudo foram a existência de uma relação positiva entre o GDF-15 e a idade, tempo a percorrer 400 metros e uma relação inversa com a ASM, força de prensão palmar, velocidade de marcha e a pontuação da BTDA. Após ajuste para a idade mantiveram-se as mesmas associações à exceção do teste de prensão palmar. Ou seja, parece existir uma associação positiva entre valores de GDF-15 elevados e piores resultados de função muscular; no entanto, ao não ter sido utilizada uma classificação de sarcopenia no estudo (e apenas avaliação individual de marcadores musculares) não nos foi possível concluir uma relação direta sarcopenia-GDF15. De qualquer forma, a associação do GDF-15 a resultados desfavoráveis de função muscular é um dado importante e que poderá vir a ter relevância futura na identificação precoce de alterações na função muscular num leque vasto de idades, desde os jovens adultos aos idosos. Os mecanismos pelos quais o GDF-15 apresenta esta relação ainda não estão bem esclarecidos, no entanto, este tem vindo a ser associado a um papel supressor no crescimento muscular (38) e parece existir uma relação entre o seu recetor com a anorexia fisiológica da idade e perda de peso/caquexia. (30, 38) São necessários mais estudos que permitem validar uma associação entre anorexia, sarcopenia e biomarcador GDF-15. Este estudo foi realizado numa amostra de população saudável, e visto que a anorexia do envelhecimento tem várias variáveis envolvidas, confirmar esta associação apenas será possível com estudos randomizados e controlados que permitam estabelecer relações causa-efeito.

No estudo de Moaddel R et al 2016 (65) foi analisada a população dos EUA, com 79 pares de casos controlo, 14 dos quais com idades compreendidas entre os 50-59 anos e incluídos nesta análise. Foram avaliados parâmetros de força, massa e qualidade muscular, mas sem recorrer a nenhuma classificação de sarcopenia. Dos resultados obtidos verificou-se uma relação negativa entre a qualidade muscular e a isoleucina, leucina, triptofano, insulina em jejum e índice HOMA, e uma relação positiva com a putrescina, parte dos glicofosfolipídeos testados, o rácio putrescina/ornitina (indicativo da atividade de descarboxilase da ornitina) e o rácio quinurenina/triptofano (indicativo da atividade daIDO e do TDO ambos responsáveis pela degradação do triptofano em quinurenina). A relação negativa entre a isoleucina e leucina, aminoácidos

de cadeia ramificada (BCAAs), e a qualidade muscular, poderá dever-se à existência de uma maior degradação muscular como forma de obtenção de energia. (74) Em relação à associação com a insulina em jejum, o mecanismo esperado seria um aumento da captação de BCAAs pelo músculo esquelético, e como tal um menor valor plasmático, o que não se verificou neste estudo. Neste sentido os autores sugeriram que este resultado pode refletir uma dificuldade no transporte de aminoácidos e/ou diminuição da atividade da desidrogenase mitocondrial, com uma consequente dificuldade na captação de aminoácidos pelo músculo e aumento dos níveis circulantes. No entanto, para se confirmar esta hipótese colocada pelos autores seriam necessários estudos em que avaliassem o tecido muscular em paralelo com os biomarcadores serológicos. Os glicofosfolípidos mostraram uma associação negativa com a qualidade muscular o que pode estar associado a uma disfunção mitocondrial muscular, segundo os autores. Em relação ao triptofano, que circula de forma livre e ligado a albumina, foi medido na sua forma total, e não apenas o triptofano livre, o que pode ser uma limitação. Como forma de avaliar a metabolização do triptofano foi medido o rácio quinurenina/triptofano, que permite uma medição indireta da atividade da TDO, enzima que determina a quantidade de triptofano da dieta que passa da circulação portal para a circulação sistémica e é responsável por mais de 95% da degradação de triptofano em quineurina. (75) Segundo os resultados deste estudo, uma melhor qualidade muscular está associada a uma maior relação quinurenina/triptofano, que por sua vez está aumentada na presença de uma atividade aumentada da TDO, enzima que degrada o triptofano em quineurina. Estes resultados apontam para que quanto mais ativa estiver a TDO, melhor qualidade muscular. Outro rácio avaliado foi o putrescina/ornitina, que reflete uma melhor qualidade muscular quanto mais elevados os seus valores. (65) Estas aminas têm sido relacionadas a mecanismos de crescimento e proliferação celular, com papel na longevidade. (76, 77) A via de síntese das poliaminas começa com a síntese de ornitina através da arginina, sendo através da descarboxilase da ornitina (OCD) produzida a putrescina. (65) Neste sentido parece existir uma relação positiva entre a OCD e a qualidade muscular. (65) O tamanho da amostra, o facto de não existir uma definição de sarcopenia e a possível interferência de variáveis externas, como estados inflamatórios, podem ser potenciais confundidores neste estudo. Estudos longitudinais em larga escala poderiam ser úteis para esclarecer alguns dos mecanismos subjacentes aos resultados encontrados.

No estudo de Watanabe S et al 2015 (44), um estudo no Japão, com dois grupos: jovens (<40 anos) e meia-idade e idosos (\geq 40 anos), foi avaliada a relação dos biomarcadores C1q, TNF-alfa e IL-6 com a massa e força muscular mas sem recorrer a uma definição de sarcopenia ao longo da metodologia. Verificou-se uma tendência crescente do C1q, TNF-alfa e IL-6 com a idade. Em relação ao C1q, o seu aumento pode resultar a ativação de vias ativadores da

sinalização Wnt muscular, resultando em fibrose. (78) Já em relação à elevação do TNF-alfa e IL-6, esta pode resultar do aumento de mecanismos inflamatórios com a idade, que apesar de não serem específicos do músculo podem ter influência no seu funcionamento ao promoverem o catabolismo muscular. (79) Em ambos os sexos, valores superiores de C1q estavam associados a piores resultados de massa e força muscular, à exceção da massa magra dos membros superiores, sem diferenças nas mulheres. Esta diferença na massa magra dos membros superiores pode estar relacionada com diferenças hormonais e de distribuição de gordura entre géneros. (80) Um resultado interessante neste estudo, é que os valores de C1q foram associados de forma independente a piores resultados na área transversal da coxa após ajuste para as concentrações de TNF-alfa e IL-6, o que não se verificou na análise do TNF-alfa e IL 6 de forma independente. Estes resultados levam-nos a crer que o C1q tem uma relação com parâmetros de massa muscular de forma independente e sem influência dos parâmetros inflamatórios estudados, o que dá mais força à utilização deste biomarcador em estádios precoces de sarcopenia.

No estudo de Hofmann M et al 2015 (66), em Viena de Áustria, foram analisados dois grupos, o de idosas (65-92 anos) e o controlo jovem (22-28 anos). Na presente análise, apenas são discutidos os valores relevantes do grupo controlo jovem por ser o que pertence aos nossos critérios de inclusão. De forma geral o grupo jovem teve melhores resultados de massa, força e função muscular que o grupo idoso. Neste estudo, apenas as mulheres idosas foram divididas em dinapénicas/não dinapénicas, pela força máxima de extensão do joelho e em sarcopénicas/não sarcopénicas com base nos critérios do EWGSOP 2010, não tendo essa divisão sido realizada no grupo jovem em que apenas mediram parâmetros de musculares de forma isolada. Em relação aos biomarcadores estudados, o IGF-1 mostrou ser mais elevado no grupo jovem comparando com o grupo idoso, tivessem ou não as mulheres desse grupo sarcopenia ou dinapenia. Para além da relação com a idade, o IGF-1 relacionou-se positivamente também com a massa muscular. Tal como descrito na revisão teórica deste trabalho, o IGF-1, uma somatomedina C, tem mostrado ser um mediador do crescimento e regeneração muscular, ao levar a ativação da PI3K e da Akt responsável pela hipertrofia muscular e inibindo vias responsáveis pela atrofia muscular. Já o GDF-15 foi superior no grupo de idosas, com ou sem dinapenia ou sarcopenia comparativamente ao grupo jovem, com valores mais elevados para piores resultados de massa, força e função muscular. Estes resultados estão de acordo com o estudo de Semba RD et al 2020 (52), incluído nesta revisão, em que o GDF-15 esteve associado a piores resultados musculares, o que pode estar associado a um papel supressor no crescimento muscular e ser responsável por mecanismos da anorexia fisiológica da idade. Um dado importante a destacar é que tanto o IGF-1 como o GDF-15 tiveram associação a parâmetros musculares isolados para todas as idades mas sem diferença dentro grupo idoso quando utilizadas

as definições de sarcopenia/dinapenia, o que pode estar relacionado com os critérios definidos terem em conta um conjunto de características e pontos de corte distintos da avaliação isolada de biomarcadores de força, massa e função muscular. Uma avaliação interessante realizada neste estudo foi a análise do peso das variáveis em estudo na massa muscular e função física, sendo a idade e a massa gorda as variáveis com mais impacto, os biomarcadores no seu conjunto responsáveis apenas por 2,9% da massa muscular, e o IGF-1 o único com significado estatístico. Estes últimos resultados levam-nos a refletir sobre o real impacto da análise destes biomarcadores na prática clínica que talvez não tenham uma relação custo-efetividade suficientemente boa para que sejam implementados. As principais limitações deste estudo são ser apenas em mulheres, não ser utilizada a definição de dinapenia/sarcopenia no grupo jovem e ser um estudo observacional, o que dificulta o estabelecimento de relações causa-efeito.

O estudo de Kim TN et al 2018 (70), na Coreia do Sul, inclui 390 participantes com >40 anos. Foi avaliada a massa muscular e os participantes foram divididos em dois grupos: (i) 313 com massa muscular normal ($55,3 \pm 11,1$ anos) e (ii) 77 com massa muscular diminuída ($60,5 \pm 10,6$ anos). Uma vez que média de idade de ambos os grupos foi <65 anos optou-se pela inclusão da totalidade dos resultados nesta revisão. Analisado os biomarcadores em estudo, valores mais elevados de triglicéridos e inferiores de HDL associaram-se a uma diminuição da massa muscular, o que nos leva a refletir sobre o impacto negativo da dislipidemia e da obesidade na massa muscular, devendo existir na prática clínica uma preocupação especial com estes participantes. Já os valores de sRAGE tiveram uma associação direta com a massa muscular e mesmo após ajuste para potenciais confundidores, o sRAGE associou-se positivamente com a relação ASM/IMC, ou seja, aumenta para valores mais elevados de ASM e menores de IMC. Estudos recentes têm mostrado que os produtos finais de glicação avançada (AGESs) se acumulam no músculo com a idade, ativando vias inflamatórias e de stress oxidativo responsáveis pelo desenvolvimento de sarcopenia. (81) Os recetores solúveis dos AGEs funcionam como um regulador e neutralizador dos AGEs e conferindo um efeito protetor a nível muscular. Limitações deste estudo são a sua natureza observacional que mais uma vez não nos permite com mais confiança estabelecer relações de causa efeito, ter apenas sido avaliada a massa muscular e descartada a importância da qualidade e força muscular, ter sido realizado apenas em população asiática com característica diferentes das portuguesas e não existir uma definição de sarcopenia, mas apenas de massa muscular diminuída versus normal.

Após a análise de cada um dos artigos, uma das principais limitações é o facto de não existir uma definição consensual de sarcopenia, com cada estudo a utilizar critérios diferentes, o que não nos permite retirar conclusões sólidas e comparar a importância de biomarcadores entre estudos. Outra limitação é que grande parte dos estudos incluídos não são em populações europeias,

mas sim asiáticas e dos EUA, populações com características genéticas, culturais e de estilo de vida diferentes, pelo que os seus resultados não devem ser transportados para a população portuguesa. Por fim, a maioria dos artigos são estudos observacionais, o que limita a possibilidade de relações de causalidade. Em relação ao processo de seleção dos artigos uma limitação é não ter existido um processo de seleção partilhado entre pares, ocorrendo apenas discussão da inclusão ou exclusão dos mesmos em caso de dúvidas.

Avaliando todos os estudos desta revisão sistemática, o GDF-15, a isoleucina, a leucina, o triptofano, a insulina em jejum, o índice HOMA, os triglicérides e o C1q associaram-se a piores resultados de avaliação muscular enquanto que a irisina sérica, o rácio putrescina/ornitina, o rácio quinurenina/triptofano, o HDL, o IGF-1 e o sRAGE mostraram uma relação positiva com os parâmetros musculares avaliados. Apesar de a qualidade de cada um dos estudos não ser suficientemente robusta para definir um único biomarcador precoce isolado de sarcopenia alterações destes valores na clínica juntamente com a avaliação física podem fazer suspeitar de quais os indivíduos que beneficiam de uma vigilância mais apertada. Por outro lado, estes resultados abrem terreno para a necessidade de mais pesquisa de qualidade na área que permita implementação clínica destes biomarcadores e futuras recomendações na área.

Avaliando os artigos com base na classificação SORT(67), todos têm um nível de evidência 2 (evidência centrada no doente de limitada qualidade), tendo estes resultados uma força de recomendação B (recomendação com evidência centrada no doente de qualidade inconsistente ou limitada) (**Tabela 4 - Dados suplementares**) e com base na CCRBT, todos os artigos mostram ter um elevado risco de vieses (**Tabela 5- Dados suplementares**).

6. CONCLUSÃO

Após análise dos artigos, não parece existir um biomarcador isolado, com evidência robusta suficiente, capaz de rastrear precocemente sarcopenia. Esta dificuldade deve-se tanto à inexistência de uma definição clara e consensual de sarcopenia, assim como à sua natureza multifatorial de sarcopenia. No entanto, biomarcadores como o GDF-15, a isoleucina, a leucina, o triptofano, a insulina em jejum, o índice HOMA, os triglicerídeos e o C1q associaram-se a piores resultados de avaliação muscular enquanto que a irisina sérica, o rácio putrescina/ornitina, o rácio quinurenina/triptofano, o HDL, o IGF-1 e o sRAGE mostraram uma relação positiva com os parâmetros musculares avaliados. Estes resultados levam a querer que avaliação de um painel de potenciais biomarcadores serológicos em concomitância com a avaliação física poderá otimizar a identificação de precoce de sarcopenia. No entanto, são necessários estudos, com maior nível de evidência e capazes de identificar precocemente biomarcadores serológicos de sarcopenia.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Projeções de População Residente 2015-2080 Instituto Nacional de Estatística 2017
2. Janssen I. Evolution of sarcopenia research. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*. 2010;35(5):707-12.
3. Santilli V, Bernetti A, Mangone M, Paoloni M. Clinical definition of sarcopenia. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*. 2014;11(3):177-80.
4. Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and clinical relevance. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2011;27(3):337-9.
5. Cox DR. Summary comments. *Surgical Oncology*. 2010;19(2):61.
6. Rolland YCSea. Sarcopenia: It's Assessment, Etiology, Pathogenesis, Consequences and Future Perspectives. *J Nutr Health Aging*. 2008;12(7)(1):433-50.
7. Critchley M. the Neurology of Old Age. *The Lancet*. 1931;217(5625):1331-7.
8. Rosenberg IH. Summary comments. *AM Am J Clin Nutrition* 1989.
9. Baumgartner RN. Epidemiology of Sarcopenia among the Elderly in New Mexico *Am J Epidemiol* 1998.
10. Clark BC, Manini TM. Sarcopenia /Dynapenia. 2008; *Journal of Gerontology* (8):829-34.
11. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*. 2018.
12. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology, and Consequences. *International Working Group on Sarcopenia. Journal of the American Medical Directors Association*. 2011;12(4):249-56.
13. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*. 2010;39(4):412-23.
14. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31.
15. Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2020;21(3):300-7.e2.
16. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés 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". *Clinical Nutrition*. 2010;29(2):154-9.

17. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*. 2019;48(1):16-31.
18. Cao L, Morley JE. Sarcopenia Is Recognized as an Independent Condition by an International Classification of Disease, Tenth Revision, Clinical Modification (ICD-10-CM) Code. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2016;17(8):675-7.
19. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *The Lancet*. 2019;393(10191):2636-46.
20. Kwak JY, Hwang H, Kim SK, Choi JY, Lee SM, Bang H, et al. Prediction of sarcopenia using a combination of multiple serum biomarkers. *Sci Rep*. 2018;8(1):8574.
21. Mónica Sousa PC, Vítor H. Teixeira , José Soares. Sarcopénia, músculo e nutrição. *RPCD*2012.
22. H W. Sarcopenia: Causes and Treatments. *Sarkopenie: Ursachen und Behandlung*2017.
23. Alexis McKee M, John E. Morley, MB, BCh, Alvin M. Matsumoto, MD, Aaron Vinik. SARCOPENIA: AN ENDOCRINE DISORDER? *ENDOCRINE PRACTICE* Rapid Electronic Article in Press2017.
24. Emanuele Marzetti RC, Matteo Cesari , Thomas W Buford , Maria Lorenzi , Bradley J Behnke , Christiaan Leeuwenburgh. Mitochondrial dysfunction and sarcopenia of aging: from signaling pathways to clinical trials. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 452013.
25. Robert R Wolfe. Optimal nutrition, exercise, and hormonal therapy promote muscle anabolism in the elderly. *American College of Surgeons*2006.
26. KNUTTGEN H. STRENGTH TRAINING AND AEROBIC EXERCISE: COMPARISON AND CONTRAST. *Journal of Strength and Conditioning Research*2007.
27. DEBBIE L. HASTEN JP-L, KATHLEEN A. OBERT AND KEVIN E. YARASHESKI. Resistance exercise acutely increases MHC and mixed muscle protein synthesis rates in 78-84 and 23-32 yr olds. *Am J Physiol Endocrinol Metab*2000.
28. Raoul Saggini SMC, Lucia Cosenza TPa, Bellomo RG. Sarcopenia in Chronic Illness and Rehabilitative Approaches. *Frailty and Sarcopenia - Onset, Development and Clinical Challenges*2017.
29. Calvani R, Picca A, Marini F, Biancolillo A, Cesari M, Pesce V, et al. The "BIOMarkers associated with Sarcopenia and PHysical frailty in ELdeRly pErsons" (BIOSPHERE) study: Rationale, design and methods. *Eur J Intern Med*. 2018;56:19-25.
30. Curcio F, Ferro G, Basile C, Liguori I, Parrella P, Pirozzi F, et al. Biomarkers in sarcopenia: A multifactorial approach. *Exp Gerontol*. 2016;85:1-8.
31. Scharf G, Heineke J. Finding good biomarkers for sarcopenia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2012;3(3):145-8.

32. Curcio F, Ferro G, Basile C, Liguori I, Parrella P, Pirozzi F, et al. Biomarkers in sarcopenia: A multifactorial approach. *Experimental Gerontology*. 2016;85:1-8.
33. Hettwer S, Dahinden P, Kucsera S, Farina C, Ahmed S, Fariello R, et al. Elevated levels of a C-terminal agrin fragment identifies a new subset of sarcopenia patients. *Exp Gerontol*. 2013;48(1):69-75.
34. Myung Jun Shin YKJ, In Joo Kim. Testosterone and Sarcopenia. *The world journal of men's health*2018.
35. Vincenzo Malafarina FU-O, Raquel Iniesta , Lucía Gil-Guerrero. Sarcopenia in the elderly: Diagnosis, physiopathology and treatment. *Maturitas*2012.
36. Sakuma K, Aoi W, Yamaguchi A. The intriguing regulators of muscle mass in sarcopenia and muscular dystrophy. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2014;6(AUG):1-17.
37. Hui Ding GZ, Ka Wai Thomas Sin , Zhelong Liu, Ren-Kuo Lin, Min Li& Yi-Ping Li. Activin A induces skeletal muscle catabolism via p38 β mitogen-activated protein kinase. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*2016.
38. Hsu JY, Crawley S, Chen M, Ayupova DA, Lindhout DA, Higbee J, et al. Non-homeostatic body weight regulation through a brainstem-restricted receptor for GDF15. *Nature*. 2017;550(7675):255-9.
39. Park HS, Kim HC, Zhang D, Yeom H, Lim SK. The novel myokine irisin: clinical implications and potential role as a biomarker for sarcopenia in postmenopausal women. *Endocrine*. 2019;64(2):341-8.
40. Nedergaard A, Karsdal MA, Sun S, Henriksen K. Serological muscle loss biomarkers: An overview of current concepts and future possibilities. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2013;4(1):1-17.
41. Nedergaard A, Sun S, Karsdal MA, Henriksen K, Kjær M, Lou Y, et al. Type VI collagen turnover-related peptides-novel serological biomarkers of muscle mass and anabolic response to loading in young men. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2013;4(4):267-75.
42. Singhal S, Singh S, Upadhyay AD, Dwivedi SN, Das CJ, Mohta S, et al. Serum creatinine and cystatin C-based index can be a screening biomarker for sarcopenia in older population. *European Geriatric Medicine*. 2019;10(4):625-30.
43. Kashani KB, Frazee EN, Kukrálová L, Sarvottam K, Herasevich V, Young PM, et al. Evaluating Muscle Mass by Using Markers of Kidney Function: Development of the Sarcopenia Index. *Crit Care Med*. 2017;45(1):e23-e9.
44. Watanabe S, Sato K, Hasegawa N, Kurihara T, Matsutani K, Sanada K, et al. Serum C1q as a novel biomarker of sarcopenia in older adults. *Faseb j*. 2015;29(3):1003-10.
45. Jenny E. Gunton CMG. Vitamin D and muscle. *Bone Rep*. 2018.
46. Pura Muñoz-Cánoves CS, Bente K. Pedersen , Antonio L. Serrano. Interleukin-6 myokine signaling in skeletal muscle: a double-edged sword? *FEBS J*. 2013.

47. Jin Zhou BL, Chun Liang, Yangxin Li, and Song Y-H. Cytokine Signaling in Skeletal Muscle Wasting. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2016.
48. Hellen C G Nabuco CMT, Rodrigo R Fernandes, Paulo Sugihara Junior, Edilaine F Cavalcante, Paolo M Cunha, Melissa Antunes, João Pedro Nunes, Danielle Venturini, Décio S Barbosa, Roberto Carlos Burini, Analiza M Silva, Luís B Sardinha, Edilson S Cyrino. Effect of whey protein supplementation combined with resistance training on body composition, muscular strength, functional capacity, and plasma-metabolism biomarkers in older women with sarcopenic obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr ESPEN* 2019.
49. Farnoosh Mafi SB, Alireza Ghardashi Afousi, and Abbas Ali Gaeini. Epicatechin Supplementation and Resistance Training-Induced Improvement of Muscle Strength and Circulatory Levels of Plasma Follistatin and Myostatin in Sarcopenic Older Adults *Journal of Aging and Physical Activity* 2018.
50. Paulo Ricardo Prado Nunes LCB, Anselmo Alves Oliveira, Roberto Furlanetto Júnior, Fernanda Maria Martins, Cláudio Lera Orsatti, Elisabete Aparecida Mantovani Rodrigues Resende, Fábio Lera Orsatti. Effect of resistance training on muscular strength and indicators of abdominal adiposity, metabolic risk, and inflammation in postmenopausal women: controlled and randomized clinical trial of efficacy of training volume. *American Aging Association* 2016.
51. Minoru Yamada SN, Naoto Fukutani, Tomoki Aoyama, Hidenori Arai. Mail-Based Intervention for Sarcopenia Prevention Increased Anabolic Hormone and Skeletal Muscle Mass in Community-Dwelling Japanese Older Adults: The INE (Intervention by Nutrition and Exercise) Study. 2015.
52. Semba RD, Gonzalez-Freire M, Tanaka T, Biancotto A, Zhang P, Shardell M, et al. Elevated Plasma Growth and Differentiation Factor 15 Is Associated With Slower Gait Speed and Lower Physical Performance in Healthy Community-Dwelling Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020;75(1):175-80.
53. Gielen E, O'Neill TW, Pye SR, Adams JE, Wu FC, Laurent MR, et al. Endocrine determinants of incident sarcopenia in middle-aged and elderly European men. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle.* 2015;6(3):242-52.
54. Bischoff-Ferrari HA OJ, Kanis JA et al. Comparative performance of current definitions of sarcopenia against the prospective incidence of falls among community-dwelling seniors age 65 and older. *Osteoporos Int* 2015.
55. Schaap LA vSN, Lips P et al. Associations of sarcopenia definitions, and their components, with the incidence of recurrent falling and fractures: the longitudinal aging study Amsterdam. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018.
56. Malmstrom TK MD, Simonsick EM et al. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016.
57. Bahat G IB. Sarcopenia and the cardiometabolic syndrome: a narrative review. *Eur Geriatr Med* 2016.

58. Bone AE HN, Kon S et al. Sarcopenia and frailty in chronic respiratory disease. *Chron Respir Dis* 2017.
59. Chang KV HT, Wu WT et al. Association between sarcopenia and cognitive impairment: a systematic review and metaanalysis. *J Am Med Dir Assoc* 2016.
60. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Montagnana M. Biological markers in older people at risk of mobility limitations. *Curr Pharm Des.* 2014;20(19):3222-44.
61. Osaka T, Hamaguchi M, Hashimoto Y, Ushigome E, Tanaka M, Yamazaki M, et al. Decreased the creatinine to cystatin C ratio is a surrogate marker of sarcopenia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;139:52-8.
62. Peng LN, Lee WJ, Liu LK, Lin MH, Chen LK. Healthy community-living older men differ from women in associations between myostatin levels and skeletal muscle mass. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(4):635-42.
63. Ingenbleek Y. Plasma Transthyretin as A Biomarker of Sarcopenia in Elderly Subjects. *Nutrients.* 2019;11(4).
64. Chang JS, Kim TH, Nguyen TT, Park KS, Kim N, Kong ID. Circulating irisin levels as a predictive biomarker for sarcopenia: A cross-sectional community-based study. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17(11):2266-73.
65. Moaddel R, Fabbri E, Khadeer MA, Carlson OD, Gonzalez-Freire M, Zhang P, et al. Plasma Biomarkers of Poor Muscle Quality in Older Men and Women from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71(10):1266-72.
66. Hofmann M, Halper B, Oesen S, Franzke B, Stuparits P, Tschan H, et al. Serum concentrations of insulin-like growth factor-1, members of the TGF-beta superfamily and follistatin do not reflect different stages of dynapenia and sarcopenia in elderly women. *Exp Gerontol.* 2015;64:35-45.
67. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *J Am Board Fam Pract.* 2004;17(1):59-67.
68. Susan Armijo-Olivo PhD CRSRB, Neil A. Hagen MD FRCPC, Patricia D. Biondo PhD, and Greta G. Cummings RN PhD. Assessment of study quality for systematic reviews: a comparison of the Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool and the Effective Public Health Practice Project Quality Assessment Tool: methodological research. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2012.
69. Page MJ MJ, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 20212020.
70. Kim TN, Park MS, Lee EJ, Chung HS, Yoo HJ, Kang HJ, et al. The association of low muscle mass with soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE): The Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes Metab Res Rev.* 2018;34(3).

71. Magnus Borga JW, Jimmy D Bell, Nicholas C Harvey, Thobias Romu, Steven B Heymsfield, Olof Dahlqvist Leinhard. Advanced body composition assessment: from body mass index to body composition profiling. *J Investig Med*2018.
72. Nishikawa H SM, Hiramatsu A, Moriya K, Hino K, Nishiguchi S. Japan Society of Hepatology guidelines for sarcopenia in liver disease. Recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria. *Hepato Res*2016.
73. Bezakova GR, I., Se fl and IF, G., Lomo, T. Neural agrin controls acetylcholine receptor stability in skeletal muscle fi bers. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*2001.
74. Shimomura Y MT, Nakai N, Nagasaki M, Harris RA. Exercise promotes BCAA catabolism: effects of BCAA supplementation on skeletal muscle during exercise. *American Society for Nutritional Sciences The Third Workshop on the Assessment of Adequate Intake of Dietary Amino Acids*. 2004.
75. Zoga M OP, Chatzipanagiotou S, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase and immune changes under. Antidepressive treatment in major depression in females *In Vivo*2014.
76. Wichers MC MM. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon- α -induced depression. *J Psychiatry Neurosci* .2004.
77. Moinard C CL, de Bandt JP. Polyamines: metabolism and implications in human diseases. *Clin Nutr* .2005.
78. Lynch GS, Schertzer, J. D., and Ryall, J. G. Therapeutic approaches for muscle wasting disorders. *Pharmacol. Pharmacol. Ther.*2007.
79. Caron AZ, Haroun, S., Leblanc, E., Trens, F., Guindi, C., Amrani A, and Grenier, G. The proteasome inhibitor MG132 reduces immobilization-induced skeletal muscle atrophy in mice. *BMC Musculoskelet. Disord*2011.
80. Kalypso Karastergiou SRS, Andrew S Greenberg. and Susan K Fried. Sex differences in human adipose tissues – the biology of pear shape. *Biology of sex differences*2012.
81. Eguchi Y. Advanced glycation end products are associated with sarcopenia in older women: aging marker dynamics. *Journal of Women & Aging*2019.

Dados suplementares

Tabela 4. Tabela resumo dos resultados

Autor, ano, referência	País	População	Metodologia/objetivo	Biomarcador em estudo	Avaliação da massa/função muscular	Resultados	Limitações	Observações	NE/SORT CCRBT
Chang JC et al 2017 (57)	Coreia do Sul	715 participantes 18-90 anos 3 grupos: Jovens (18-34 anos) Meia idade (35-64 anos) Idosos (≥65 anos)	Estudo observacional transversal	Irisina sérica	<p>Massa muscular: Bioimpedência. calculando o SMI (kg/m²)</p> <p>Força muscular: teste de prensão palmar com um dinamômetro</p>	<p>Correlação negativa entre a irisina sérica e a idade para ambos os sexos (r=- 0,35; p<0,001)</p> <p>Irisina sérica idosos < irisina séria jovens (p<0,001)</p> <p>Irisina sérica idosos < irisina séria meia idade (mulheres: p<0,05 e homens: p<0,001)</p> <p>Irisina sérica < no grupo com pré sarcopenia (homens: p< 0,01; mulheres: p<0,001) e sarcopenia (homens: p<0,001; mulheres: p<0,05) vs grupo saudável</p> <p>Irisina sérica < no grupo com sarcopenia vs pré sarcopenia apenas para os homens (p<0,05)</p> <p>Após ajuste idade e sexo: níveis baixos de irisina estão fortemente relacionados p<0,001 com pré-sarcopenia (OR:0,40 (0,24-0,66) e sarcopenia (OR:0,22 (0,08-0,1)).</p>	<p>-Amostra reduzida de participantes com sarcopenia</p> <p>-Utilizada bioimpedência para avaliação da massa muscular em vez de DEXA (<i>gold-standard</i>)</p> <p>- Estudo observacional que não permite estabelecer causa-efeito</p>	Sarcopenia definida com base no consenso asiático para sarcopenia	2 Elevado risco de viés
Osaka T et al 2018 (54)	Japão	285 participantes: - 159 homens (8 com sarcopenia); - 126 mulheres (17 com sarcopenia) Média idade: 66,2 2 grupos: -Jovens (<65 anos) -Idosos (≥65 anos)	Estudo observacional transversal	rácio creatinina cre/cisC	<p>Massa muscular: - bioimpedância -calculando o SMI (kg/m²)</p> <p>Força muscular: teste de prensão palmar com um dinamômetro</p>	<p>Cre sem relação com sarcopenia (OR: 0,41; intervalo de confiança de 95% 0,06-1,84; p=0,309)</p> <p>Relação cre/cisC associada a um risco inferior de sarcopenia (OR por 0.01 de aumento, 0,97; 95% CI 0,94-0,99; p=0,002)</p>	<p>- Estudo observacional que não permite estabelecer causa-efeito</p> <p>-Utilizada bioimpedência para avaliação da massa muscular em</p>	Sarcopenia definida com base nas recomendações da sociedade japonesa de hepatologia	2 Elevado risco de viés

Tabela 4. Tabela resumo dos resultados

						Após agruparem os participantes: jovens (<65 anos) OR por 0,01 aumento, 0,74; 95% CI 0,001-149,55; p=0,916).	vez de DEXA (<i>gold-standard</i>)		
Hettwer S et al 2013 (68)	Índia-grupo idosos com sarcopenia e com idades semelhantes (AMC) Suíça - grupo dadores saudáveis	Grupo sarcopenia: 73 participantes (65-87 anos) Grupo AMC: 60 participantes (65-88 anos) Grupo controlo saudável: 169 participantes (19-74 anos): - 19-29 anos - 30-39 anos - 40-49 anos - 50-59 anos - 60-69 anos - 70-74 anos	Estudo caso controlo, aberto e não randomizado	CAF	Para o grupo em estudo com mais de 65 anos (não incluído na revisão): Massa muscular: DEXA Força muscular: força de preensão palmar (dinamómetro), força de membros inferiores Função muscular: questionário de avaliação das limitações nas atividades de vida diária	CAF: Valor mais baixo no grupo 19-29 anos (2,3±0,69ng/ml) vs Grupo 30-39 anos (p=0,045) e vs Grupo 60-60 anos (p=0,0004)	- Não foram avaliados parâmetros musculares no grupo controlo saudável	Apenas incluídos para análise os dados possíveis de retirar dos participantes com menos de 65 anos, ou seja, os grupos controlo jovem dos 19-29; 30-39; 40-49 e 50-59 anos Sem definição de sarcopenia no grupo incluído na revisão	2 Elevado risco de viés
Semba RD et al 2020 (50)	EUA	194 participantes Idades: 22-93 anos Média de idades: 59.1anos	Estudo observacional transversal	GDF-15	Massa muscular: DEXA Força muscular: força de preensão palmar com um dinamómetro Função muscular: - Teste de velocidade da marcha de 6 metros	GDF-15: - Relação positiva com a idade (CP: 0,78; p<0,001) e o tempo a percorrer 400 metros (CP: 0,54; p<0,001) - Relação negativa com a ASM (CP: -0,19; p<0,001), a força de preensão palmar (CP: -0,32; p<0,001), a velocidade da marcha (CP: -0,32; p<0,001) e a pontuação da BTDA (CP: -0,50; p<0,001). Após ajuste para idade e etnia: - GDF-15 positivamente associado com o tempo a	- Estudo observacional que não permite estabelecer causa-efeito - Ausência de classificação para sarcopenia	Não é utilizada uma classificação para sarcopenia, medem apenas biomarcadores relacionados com sarcopenia	2 Elevado risco de viés

Tabela 4. Tabela resumo dos resultados

					- Tempo de marcha a percorrer 400 metros - BTAD	percorrer 400 metros (p=0,002), - GDF-15 negativamente associado com o teste de velocidade da marcha p = 0,03) e a pontuação de desempenho físico (p=0,04)			
Moaddel R et al 2016 (58)	EUA	158 participantes: 50-95 anos 79 pares de casos e controlos, agrupados por idade (± 2.5 anos), sexo e altura (± 1.5 cm). 50-59 anos: 14 casos + 14 controlos 60-69 anos: 23 casos + 23 controlos 70-79 anos: 19 casos + 19 controlos 80+ anos: 23 casos + 23 controlos	Estudo caso controlo	126 metabolitos (aminoácidos, aminos biogénicas, metabolitos de aminoácidos, acilcarnitinas, glicerofosfolipídios, esfingomielinas e glucose)	Força muscular: força de extensão do joelho com um dinamómetro Massa muscular: área transversal da coxa por TAC Qualidade muscular: Rácio força de extensão do joelho/ área transversal da coxa por TAC	Qualidade muscular: relação negativa com: - Isoleucina (p=0,012), leucina (p=0,033) e triptofano (p=0,045) - Insulina em jejum (p=0,079) como o índice de HOMA (p=0,011) Relação positiva com: - Putrescina (p=0,018) glicerofosfolipídios ,FC aa: C32:2 (p=0,031), C34:3(p=0,025), C34:4(p=0,057) e C42:4 (p=0,055), PC ae: C34:1(p=0,052), C38:1(p=0,082), C38:2 (p=.0,64) C38:3 (p=0,068), C40:2 (p=0,022), C40:3 (p=0,053), C40:4 (p=0,033), C40:5 (p=0,046), C42:1(p=0,074), C42:3 (p=0,024), C42:4 (p=0,033), C42:5(p=0,054), C44:3 (P=0,076), C44:4 (p=0,010)e LisoPC acil (a) C16:1(p=0,038), C18:1 (p=0,026)e C18:2(p=0,075)) - Rácio putrescina/ornitina - Rácio quinurenina/triptofano	- Tamanho da amostra - Hipótese deveria ser estudada num estudo longitudinal	Não é utilizada uma classificação para sarcopenia, medem apenas biomarcadores relacionados com sarcopenia	2 Elevado risco de viés
Watanabe S et al 2015 (69)	Japão	131 participantes (69 homens e 62 mulheres)	Estudo observacional transversal	C1q sérico TNF alfa	Massa muscular: membros	C1q (p<0.0001), TNF alfa(p<0.05),e IL-6 (p<0.05) superiores nos indivíduos de	- Tamanho da amostra	Não é utilizada uma classificação	2

Tabela 4. Tabela resumo dos resultados

		<p>Idades: 20 -81 anos</p> <p>2 grupos: 66 Jovens (<40 anos) Média de idades: 22.1±0.5 anos</p> <p>65 Meia idade e idosos (≥ 40 anos) Média de idades: 63.1±1.3 anos</p>		<p>IL-6</p>	<p>inferiores e superiores por DEXA -área transversal do quadríceps e isquiotibiais por RM</p> <p>Força muscular: força de extensão e flexão do joelho com um dinamómetro</p>	<p>meia idade e idosos vs jovens</p> <p>Homens: C1q negativamente relacionado com a área transversal da coxa (p<0,05), massa magra dos membros superiores e inferiores (p<0,05) e a força isométrica de flexão e extensão da perna (p<0,05).</p> <p>Mulheres: C1q negativamente relacionado com a área transversal da coxa (p<0,05), massa magra dos membros inferiores (p<0,05) e a força isométrica de flexão e extensão da perna (p<0,05)</p> <p>Após ajuste para as concentrações de TNF alfa e de IL6: C1q independentemente associada a uma pior área transversal da coxa (p=0,0096)</p>	<p>- Participantes saudáveis</p>	<p>sarcopenia, medem apenas biomarcadores relacionados com sarcopenia</p>	<p>Elevado risco de viés</p>
<p>Hofmann M et al 2015 (59)</p>	<p>Viena de Áustria</p>	<p>98 participantes mulheres</p> <p>17 jovens: 22-28 anos (controlo) 81 idosas: 65-92 anos</p>	<p>Estudo observacional transversal</p>	<p>Miostatina</p> <p>Foslistatina,</p> <p>Activina A</p> <p>GDF-15</p> <p>IGF-1</p>	<p>Massa muscular: - bioimpedância -calculando SMI</p> <p>Força muscular: - Força de preensão palmar</p> <p>Performance física: - força máxima de extensão do joelho</p>	<p>IGF-1 sérico inferior (p<0,001) para todos os grupos de idosas com ou sem dinapenia/sarcopenia vs o grupo jovem. IGF-1 diminui com a idade (p<0,01) e aumenta com a massa muscular (p<0,01) GDF-15 foi substancialmente superior (p<0,001) para todos os grupos de idosas com ou sem dinapenia/sarcopenia vs o grupo jovem</p> <p>GDF-15 aumenta com a idade (p<0,001) e diminui com o aumento da massa muscular (p<0,01), força de preensão palmar (p<0,01),</p>	<p>- Apenas mulheres</p> <p>-Estudo observacional que não permite estabelecer relação causa-efeito</p>	<p>Apenas as mulheres idosas foram divididas em dinapenicas grave/ligeira/ não dinapenicas pelo torque máximo de extensão do joelho e em sarcopenicas/ não sarcopenicas com base nos critérios do EWGSOP 2010</p> <p>No grupo jovem apenas medidos parâmetros</p>	<p>2</p> <p>Elevado risco de viés</p>

Tabela 4. Tabela resumo dos resultados

					<ul style="list-style-type: none"> - teste da cadeira - teste de marcha por 6 minutos, e o teste de velocidade da marcha por de 6 metros 	<p>velocidade da marcha ($p<0,01$), o teste da marcha por 6 minutos ($p<0,05$) e a massa gorda ($p<0,01$).</p> <p>Valores séricos de folistatina, activina A e miostatina foram semelhantes entre todos os grupos sarcopenia/dinapenia/jovens.</p> <p>Correlção positiva entre a folistatina sérica e o teste da cadeira ($p<0,05$)</p> <p>Analizando o peso dos biomarcadores em conjunto na massa e performance física:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Explicaram 2,9% das variações da massa muscular, sendo o IGF-1 ($p=0.032$) a única variável com significado estatístico. - Sem significado na performance física 		musculares de forma isolada	
Kim TN et al 2018 (63)	Coreia do Sul	<p>390 participantes (153 homens e 237 mulheres)</p> <p>>40 anos</p> <p>313 Massa muscular normal: Média de idades- 55.3±11.1 anos</p> <p>77 Massa muscular diminuída: Média de idades - 60.5±10.6 anos</p>	Estudo observacional transversal	<p>sRAGE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Colesterol total e HDL - Glicose em jejum - HOMA- IR - PCR de alta sensibilidade 	<p>Massa muscular:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Composição corporal por DEXA - ASM (soma da massa magra dos braços e pernas) 	<p>Grupo massa muscular diminuída:</p> <p>sRAGE inferior 0,76 (0,60-1,00) ng/mL vs grupo com massa muscular normal 0,87 (0,67-1,15) ng/mL ($p=0,005$)</p> <p>Glicose em jejum superior ((96,0 (92,0-104,0)) vs grupo normal ((93,0 (88,0-102,0) mg/dL)) ($p=0,037$)</p> <p>HOMA-IR superior ((2,3 (1,8-3,1)) vs grupo normal ((1,9 (1,3 -2,4))($p<0,001$))</p> <p>Triglicérideos superior ((114,0 (100,0-171,0)) vs</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Estudo observacional que não permite estabelecer relação causa-efeito - Não foi considerada a qualidade e força muscular - Apenas população asiática 	<p>A massa muscular diminuída foi definida com base na distribuição da ASM/BMI, classificação proposta pela "Foundation for the National Institutes Sarcopenia Project."</p>	<p>2</p> <p>Elevado risco de viés</p>

Tabela 4. Tabela resumo dos resultados

						<p>grupo normal ((106,0 (79,0,-157,0) mg/d) (p=0,003)</p> <p>Colesterol HDL inferior ((51,0 (44,0-60,0)) vs grupo normal ((54,0 (46,0 -65,0) mg/dL) (p=0,034)</p> <p>PCR de alta sensibilidade sem diferenças significativas entre os grupos (p=0,080)</p> <p>Regressão logística com ajuste para a idade, sexo, atividade física, estado fumador, pressão arterial, perfil lipídico, glicose em jejum, HOMA-IR, PCR de alta sensibilidade e ASM: - Associação positiva entre a relação ASM/IMC e o sRAGE (p=0,002).</p>			
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Legenda: SMI: Índice de massa de músculo esquelético; OD: odds ratio; DEXA: Densitometria; CRE: creatinina sérica; cisC: cistitina C; CAF: fragmento C-terminal da agrina; GDF 15: Fator de crescimento e diferenciação celular 15; CP: correlação de pearson; FC: fosfatidilcolina; aa: diacil; ae: acil alquil; C1q: proteína C1q do complemento; vs: versus; TNF alfa: fator de necrose tumoral alfa; IL-6: interleucina 6; TAC: tomografia axial computadorizada; BTAD: bateria de testes de avaliação do desempenho físico; HOMA: índice de avaliação de resistência à insulina; RM: ressonância magnética, IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; sRAGE: Isoforma solúvel do recetor dos produtos finais de glicação avançada; PCR: proteína C reativa; ASM: Massa muscular esquelética apendicular; HDL: lipoproteína de elevada densidade; ASM/BMI: massa muscular apendicular/índice de massa corporal; EWGSOP: European Working Group on Sarcopenia in Older People, CCRBT *Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool*

Tabela 5. Tabela de avaliação do risco de vieses segundo a *Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool*

Study	<i>Selection Bias</i>	<i>Study Design</i>	<i>Confounders</i>	<i>Blinding</i>	<i>Data Collection</i>	<i>Withdrawals</i>	<i>Final Rating</i>
Chang JC et al 2017 (57)	<i>High risk of bias</i>	<i>High risk of bias</i>	<i>Uncertain risk of bias</i>	<i>High risk of bias</i>	<i>High risk of bias</i>	<i>Uncertain risk of bias</i>	<i>High risk of bias</i>
Osaka T et al 2018 (54)	<i>High risk of bias</i>	<i>High risk of bias</i>	<i>Uncertain risk of bias</i>	<i>High risk of bias</i>	<i>High risk of bias</i>	<i>Uncertain risk of bias</i>	<i>High risk of bias</i>
Hettwer S et al 2013 (68)	<i>High risk of bias</i>	<i>High risk of bias</i>	<i>Low risk of bias</i>	<i>High risk of bias</i>	<i>Uncertain risk of bias</i>	<i>Uncertain risk of bias</i>	<i>High risk of bias</i>
Semba RD et al 2020 (50)	<i>High risk of bias</i>	<i>High risk of bias</i>	<i>High risk of bias</i>	<i>High risk of bias</i>	<i>High risk of bias</i>	<i>Low risk of bias</i>	<i>High risk of bias</i>
Moaddel R et al 2016 (58)	<i>High risk of bias</i>	<i>High risk of bias</i>	<i>High risk of bias</i>	<i>High risk of bias</i>	<i>High risk of bias</i>	<i>Uncertain risk of bias</i>	<i>High risk of bias</i>
Watanabe S et al 2015 (69)	<i>High risk of bias</i>	<i>High risk of bias</i>	<i>Uncertain risk of bias</i>	<i>High risk of bias</i>	<i>Low risk of bias</i>	<i>Low risk of bias</i>	<i>High risk of bias</i>
Hofmann M et al 2015 (59)	<i>High risk of bias</i>	<i>High risk of bias</i>	<i>High risk of bias</i>	<i>High risk of bias</i>	<i>High risk of bias</i>	<i>Low risk of bias</i>	<i>High risk of bias</i>
Kim TN et al 2018 (63)	<i>High risk of bias</i>	<i>High risk of bias</i>	<i>High risk of bias</i>	<i>High risk of bias</i>	<i>Uncertain risk of bias</i>	<i>Low risk of bias</i>	<i>High risk of bias</i>