

SILVANA SCHWERZ FUNGHETTO

**ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO – 174 C/G DA REGIÃO
PROMOTORA DO GENE IL-6 COM A PRODUÇÃO DE MARCADORES
INFLAMATÓRIOS APÓS O EXERCÍCIO DE FORÇA EXCÊNTRICO
EM IDOSAS OBESAS**

Brasília-DF

2014



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

SILVANA SCHWERZ FUNGHETTO

**ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO – 174 C/G DA REGIÃO PROMOTORA DO
GENE IL-6 COM A PRODUÇÃO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS APÓS O
EXERCÍCIO DE FORÇA EXCÊNTRICO
EM IDOSAS OBESAS**

Tese apresentada como requisito parcial
para obtenção de título de Doutor em
Ciências da Saúde pelo Programa de Pós
Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade de Brasília.

Orientadora:

Prof.^a Dr.^a. Margô Gomes de Oliveira Karnikowski

Brasília-DF

2014

SILVANA SCHWERZ FUNGHETTO

**ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO – 174 C/G DA REGIÃO PROMOTORA DO
GENE IL-6 COM A PRODUÇÃO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS APÓS O
EXERCÍCIO DE FORÇA EXCÊNTRICO
EM IDOSAS OBESAS**

Tese apresentada como requisito parcial
para obtenção de título de Doutor em
Ciências da Saúde pelo Programa de Pós
Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade de Brasília.

Aprovada em: 16/05/2014
Banca examinadora

Prof. Dr. Nuno Manuel Frade de Sousa
Faculdade Estácio de Sá de Vitória

Prof. Dr^a. Nanci Maria de França
Universidade Católica de Brasília

Prof^a. Dr^a. Ruth Losada de Menezes
Universidade de Brasília

Prof. Dr. João Paulo Chiarenato Matheus
Universidade de Brasília

Prof Dr. Gerson Cipriano Junior (suplente)
Universidade de Brasília

Prof^a. Dr^a Margô Gomes de Oliveira Karnikowski (Presidente)
Universidade de Brasília

AGRADECIMENTO

Primeiramente agradeço ao Deus Pai, Filho e Espírito Santo, pelo dom da vida.

Sou grata aos meus pais, Humberto David Funghetto e Jussara Schwerz Funghetto, por todo amor e dedicação que dispensaram a mim e por me ensinarem quanto é importante a educação em nossa vida.

Ao meu esposo Alessandro pelo carinho, paciência e incentivo.

Aos meus filhos Henrique e Júlia que sempre foram maravilhosos, suportaram minha ausência e me alegraram nos momentos mais difíceis dessa jornada.

Aos meus irmãos pelo carinho e amizade. Ao Tio Edson pelo estímulo em todos momentos de minha jornada profissional. A minha amiga Marina Morato Stival pelos momentos de trocas, desabafos e incentivo.

A todos os amigos e familiares que, embora não citados nominalmente, fizeram, fazem e farão parte da minha vida.

Agradeço à minha orientadora, Professora Doutora Margô Gomes de Oliveira Karnikowski pelo apoio e pela paciência e orientação ao longo do curso.

Ao professor Dr. Jonato Prestes e ao professor Dr. Nuno Manuel Frade de Sousa pelas importantes contribuições ao trabalho.

Aos alunos de iniciação científica, pela contribuição direta e indireta na coleta de dados e realização do trabalho.

A Faculdade de Educação Física da UCB por oferecer a estrutura de laboratórios necessária à coleta de dados.

Ao Laboratório de Imunogerontologia da Universidade Católica de Brasília pela dosagem das citocinas. Em especial, ao técnico responsável, Vinícius Carolino Souza.

Ao Laboratório do Hospital Universitário de Brasília, pelas dosagens de bioquímica.

A Faculdade de Educação Física da Universidade de Brasília e ao professor Dr. Ricardo Jacó pela realização do exame de Absortometria Radiológica de Dupla Energia.

Enfim às idosas que participaram do estudo pelo tempo dispensado e paciência; sem elas, nada disso seria possível.

“Mas é preciso ter manha. É preciso ter graça. É preciso ter sonho sempre! Quem traz na pele essa marca. Possui a estranha mania. De ter fé na vida”

(Milton Nascimento)

*Dedico este trabalho aos meus pais, esposo e filhos.
Pelo amor, apoio, incentivo e compreensão nos momentos em que estive
ausente .*

RESUMO

Funghetto SS. Associação do polimorfismo – 174 C/G da região promotora do gene IL-6 e produção de marcadores inflamatórios após o exercício de força excêntrico em idosas obesas. 2014. Tese de Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Universidade de Brasília, Brasília, 2014.

Introdução: O exercício de força excêntrico é considerado uma intervenção não farmacológica utilizada para prevenir ou retardar as alterações inerentes ao processo de envelhecimento, que envolvem o ganho de massa adiposa, a sarcopenia e o desequilíbrio no perfil inflamatório. **Objetivo:** Avaliar a relação de parâmetros inflamatórios (IL-6, IL-1 β , TNF- α , proteína C reativa) com o polimorfismo do nucleotídeo único (C \rightarrow G) encontrado na posição -174 da região promotora do gene para IL-6, após o exercício de força excêntrico em mulheres idosas com obesidade. **Metodologia:** pesquisa de caráter quase experimental, com 90 mulheres idosas obesas provenientes da comunidade no Distrito Federal. Foram determinados os níveis de CK e de IL-6, IL-1 β , TNF- α e PCR nos momentos pré, 0 h, 3 h, 24 h, 48 horas pós exercício de força excêntrico para mulheres idosas. As frequências genóticas do polimorfismo do nucleotídeo único (C \rightarrow G) encontrado na posição -174 da região promotora do gene para IL-6 e foram identificadas e analisadas quanto as possíveis relações com os níveis séricos da IL-6, IL-1 β , TNF- α e PCR e CK nos diferentes momentos. O EFE foi realizado na cadeira extensora com 110% da carga máxima obtida no teste de 10 repetições máximas. Para determinação da frequência genotípica, foi empregado o teste de Hardy-Weinberg. Para efeito de análise estatística, os sujeitos foram divididos em dois grupos: genotípicos GG e CC/CG. Os dados contínuos foram expressos em média e erro padrão. Para comparar as medidas de IL-6, IL-1 β , TNF- α e PCR foi utilizada ANOVA. As correlações entre o polimorfismo do gene promotor -174 C/G da IL-6 e os resultados de CK, IL-6, IL-1 β , TNF- α e PCR idade, altura e composição corporal e teste de força foi utilizado o teste T independente. **Resultados:** Não houve diferença nas medidas antropométricas e de força entre os genótipos de IL-6. Não ocorreu uma interação estatisticamente significativa entre o genótipo e tempo de análise na concentração de CK, $F(3,317, 274,316)=0,354$, $p=0,794$. A concentração da CK nas condições pré-intervenção e pós-exercício não foram significativamente diferentes ($p > 0,05$) entre os genótipos. O EFE induziu alterações significativas na concentração de CK apenas para o genótipo GG ao longo do tempo, $F(2,619, 136,173) = 5,199$, $p = 0,003$, com a concentração de CK aumentando de $106,8 \pm 6,9$ U/l pré-intervenção para $122,7 \pm 11,2$ U/l após 24 h e $131,9 \pm 14,4$ U/l após 48 h pós-exercício. Contrariamente, o protocolo de EFE não induziu nenhuma alteração significativa na concentração de CK para o grupo CC/CG, $F(4,144) = 1,776$, $p = 0,137$, apesar de uma tendência para aumentar após o exercício ($91,8 \pm 7,2$ U/l pré-intervenção para $109,1 \pm 11,5$ U/l 48 h pós-exercício). A concentração de IL-6 no grupo GG foi menor que no grupo CC/CG apenas após o exercício na 0 ($3,78 \pm 0,58$ pg/ml versus $6,51 \pm 1,91$ pg/ml, $p = 0,030$). Verificou-se que as idosas obesas que possuem polimorfismo IL-6-174G/C e C/C exibem valores integrais elevados de IL-6. Não foram observadas interações estatisticamente significativas entre o genótipo e o tempo de exercício na atividade da IL-1 β , $F(3,032, 146,121)=0,678$, $p = 0,841$, e da concentração de TNF- α $F(2,671, 42,742) = 1,149$, $p = 0,337$. O EFE também não induziu alterações significativas na concentração de IL-1 β e TNF- α ao longo do tempo tanto para o genótipo GG como para o grupo CC/CG ($p < 0,05$). Também não

foi observada interação estatisticamente significativa entre genótipo e o tempo de exercício na concentração de PCR, $F(1,78) = 0,020$, $p = 0,889$. A concentração de PCR não apresentou alteração estatisticamente significativa entre o momento pré exercício e após 3 h do EFE para os grupos GG e CC/CG ($p < 0,05$). Conclusão: Os nossos resultados sugerem uma associação entre o genótipo de IL-6 e os valores integrais de CK e IL-6 em resposta ao EFE. O protocolo EFE induziu ao dano muscular esquelético, sem exacerbação de IL-6, e valores de CK, desta forma, podem ser indicados para idosos como um protocolo de segurança durante a prática clínica diária. Destaca-se que a inovação dos nossos dados é uma diferença entre o valor basal e o valor integral onde foi observada a cinética dos parâmetros inflamatórios e da CK refletindo assim uma atividade mais realista da IL-6 CK e de IL-6, IL-1 β , TNF- α e PCR, ao longo de um período de horas.

Descritores: exercício, mulheres, obesidade, envelhecimento, genética, citocinas.

ABSTRACT

Introduction: Eccentric resistance training is considered a non-pharmacologic intervention used for reducing or delaying the changes resulting from the aging process which include the gaining of fat, sarcopenia, and the imbalance of the inflammatory profile. **Objective:** To evaluate the relation between inflammatory parameters (IL-6, IL-1 β , TNF- α , C-reactive protein) and the single nucleotide polymorphism (C \rightarrow G) found in the position -174 in the IL-6 gene promoter region after eccentric resistance training in elderly women who are obese. **Methodology:** experimental research, with 90 elderly, obese women from a community in Brasília, DF, Brazil. The levels of CK and IL-6, IL-1 β , TNF- α and PCR were determined before the eccentric resistance training, and also at the time of the exercise, and 3h, 24h and 48h later. The genotypic frequencies of the single nucleotide polymorphism (C \rightarrow G) found in the position -174 in the IL-6 gene promoter region were identified and analyzed as to the possible relations with the seric levels of IL-6, IL-1 β , TNF- α and PCR and CK in the different moments. The exercise was conducted using the leg extension chair with 110% of the maxim weight obtained in the one-repetition maximum test. The Hardy-Weinberg test was used for determining the genotypic frequency. For the purpose of statistical analysis, the subjects were divided into two genotypic groups: GG and CC/GG. The continuous data were expressed in mean and standard error. ANOVA was used for comparing the levels of IL-6, IL-1 β , TNF- α and PCR. Independent T-Test was used for determining the correlations between the polymorphism of the promoting gene -174 C/G of the IL-6 and the results of CK, IL-6, IL-1 β , TNF- α and PCR, age, height, body composition, and strength test. **Results:** There was no difference in the anthropometric and strength measure in the IL-6 genotypes. A statistically meaningful interaction between the genotype and the time of analysis in CK concentrations ($F(3,317, 274,316) = 0,354, p = 0,794$) did not occur. The concentration of CK before and after the exercise was not significantly different ($p > 0,05$) between the genotypes. With time, the eccentric training caused meaningful changes in the concentration of CK only in the GG genotype ($F(2,619, 136,173) = 5,199, p=0,003$), with the concentration of CK increasing from $106,8 \pm 6,9$ U/l before the exercise to $122,7 \pm 11,2$ U/l after 24h, and to $131,9 \pm 14,4$ U/l after 48h. Conversely, the use of the eccentric training did not cause any meaningful change in the concentration of CK in the CC/CG group ($F(4,144) = 1,776, p=0,137$), despite a tendency for increasing after the exercise ($91,8 \pm 7,2$ U/l before the exercise to $109,1 \pm 11,5$ U/l 48h after it). The concentration of IL-6 in the GG group was lower than in the CC/CG group only after the exercise ($3,78 \pm 0,58$ pg/ml versus $6,51 \pm 1,91$ pg/ml, $p = 0,030$). It was noticed that elderly obese women with polymorphism of the gene IL-6/-174 C/G and C/C present elevated integral IL-6 values. Statistically meaningful interactions between the genotype and duration of the exercise for the IL-1 β ($F(3,032, 146,121) = 0,678, p = 0,841$) and TNF- α ($F(2,671, 42,742) = 1,149, p=0,337$) were not observed. Eccentric training did not cause significant changes in the concentration of IL-1 β and TNF- α in both genotypes ($p < 0,05$). Statistically meaningful interactions between the genotype and the duration of the exercise for the concentration of PCR ($F(1, 78) = 0,020, p = 0,889$) were not observed. The concentration of PCR was not significantly altered in the moments before the exercise and 3h after the eccentric training was performed, in both groups ($p < 0,05$). **Conclusion:** Our results suggest an association between the IL-6 genotype and the

integral values of CK and IL-6 in response to the eccentric resistance training. This training led to skeletal muscle injury, without exacerbation of the IL-6 and CK values, so it can be recommended to elderly people as a security protocol in daily clinic practices. It is important to highlight that our data is innovative because of a difference between the base value and the integral value, where the kinetics of the inflammatory parameters and the CK was observed, in that way showing a more realistic activity of the IL-6 CK and of the IL-6, IL-1 β , TNF- α and PCR in a period of hours.

Descriptors: exercício, mulheres, obesidade, envelhecimento, genética, citocinas

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estrutura etária da população brasileira referente ao censo realizado no ano de 2010.....	23
Figura 2 - Conceito de inflammaging.....	29
Figura 3 - Fatores etiológicos e consequências da sarcopenia.....	32
Figura 4 - Envelhecimento, ganho de peso e inflamação.....	33
Figura 5. Inatividade Física.	34
Figura 6 - Efeito Anti-inflamatório do exercício.....	37
Figura 7 - Papel da IL-6 durante o exercício físico.....	38
Figura 8 - Fluxograma dos procedimentos metodológicos da pesquisa.....	41
Figura 9 - Aparelho de DXA utilizado para avaliação da composição corporal.	43
Figura 10 - Foto gel de agarose extração de DNA sangue total, de 16 sujeitos.....	45
Figura 11 - Foto gel de agarose PCR, para 13 sujeitos.	45
Figura 12 - Foto sequenciamento, presença genótipo G/G.....	46
Figura 13 - Foto sequenciamento, presença genótipo G/C.....	46
Figura 14 - Foto sequenciamento, presença genótipo C/C.....	46
Figura 15 - Aplicação do teste de 10 RM.	47
Figura 16 - Aquecimento geral em cicloergômetro.....	48
Figura 17 - Aplicação do exercício de força excêntrico.....	49
Figura 18 – Concentração de CK por genótipo da interleucina-6 em resposta ao protocolo de exercício de força excêntrico em mulheres idosas com obesidade - Brasília, 2014. * Diferença significativa entre o pré - exercício, 0 h e 3 h.	54
Figura 19 - Concentração de IL-6 por genótipo da interleucina-6 em resposta ao protocolo de exercício de força excêntrico em mulheres idosas com obesidade. *Diferença significativa entre os grupos de genótipos ($p \leq 0,05$). Brasília, 2014.....	55
Figura 20 - Concentração da IL-1 β por genótipo da interleucina-6 em resposta ao protocolo de exercício de força excêntrico em mulheres idosas com obesidade - Brasília, 2014.*Diferença estatisticamente significativa entre genótipos.	56

Figura 21 - Concentração do TNF- α por genótipo da interleucina-6 em resposta ao protocolo de exercício de força excêntrico em mulheres idosas com obesidade - Brasília, 2014.....	56
Figura 22 - Concentração da PCR por genótipo da interleucina-6 em resposta ao protocolo de exercício de força excêntrico em mulheres idosas com obesidade - Brasília, 2014.....	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Parâmetros antropométricos e inflamatórios da amostra - Brasília, 2014.	51
Tabela 2 - Concentração média de CK e dos parâmetros inflamatórios - Brasília, 2014.....	52
Tabela 3 - Frequências alélicas e genóticas do polimorfismo do gene da IL-6 - Brasília, 2014.....	53
Tabela 4 - Características físicas dos sujeitos por grupo de genótipo de IL-6 - Brasília, 2014.....	54
Tabela 5 - Concentração de diferentes parâmetros inflamatórios distribuídos por genótipo da IL-6 - Brasília, 2014.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Ação concêntrica
AE	Ação excêntrica
AG	Ácidos graxos
AI	Ação isométrica
C	Citosina
CK	Creatina quinase
CSF-1	Fator de crescimento celular
CVD	Doenças cardiovasculares
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DM 2	Diabetes mellitus tipo 2
DXA	Absortometria Radiológica de Dupla Energia
EFE	Exercício de força excêntrico
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EP	Erro Padrão
G	Guanina
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IL	Interleucina
IL-10	Interleucina 10
IL-1ra	Receptor antagonista da IL-1
IL-1 α	Interleucina 1 alfa
IL-1 β	Interleucina 1 beta
IL-4	Interleucina 4
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IMC	Índice de Massa Corporal
INF- α	Interferon alfa
INF- β	Interferon beta
INF- γ	Interferon gama
iNOS	Óxido nítrico sintase induzível
IPAQ	Questionário Internacional de Atividade Física

Kg	Quilograma
LPS	Lipopolissacarídeo
MG	Massa gorda
MLG	Massa Livre de Gordura
NF- β	Fator nuclear beta
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAI-1	Inibidor de ativador de plasminogênio-1
PCR	Proteína C reativa
PCR-RFLP	Reação em Cadeia da Polimerase
pg/ml	Picograma por mililitro
RM	Repetições máximas
RPM	Repetições por minuto
sTNFR-II	Receptor solúvel do fator de necrose tumoral II
SUS	Sistema Único de Saúde
TAB	Tecido adiposo branco
TAM	Tecido adiposo marrom
TG	Triglicerídeos
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
TLR4	Receptor toll-like 4
U / l	Unidades por litro
UCB	Universidade Católica de Brasília

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 OBJETIVOS	21
2.1 OBJETIVO GERAL.....	21
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
3 REVISÃO DE LITERATURA	22
3.1 O ENVELHECIMENTO HUMANO	22
3.2 ALTERAÇÕES BIOLÓGICAS RELACIONADAS À COMPOSIÇÃO CORPORAL E AO SISTEMA IMUNITÁRIO NO IDOSO	24
3.2.1 O tecido adiposo e a inflamação	24
3.2.2 O sistema imunitário no envelhecimento	27
3.2.3. Alterações na composição corporal	31
3.3 O EXERCÍCIO FÍSICO.....	34
3.3.1 O Exercício de Força Excêntrico e a Inflamação	36
4 MÉTODOS	40
4.1 DELINEAMENTO	40
4.2 AMOSTRA.....	40
4.3 COLETA DE DADOS	42
4.4 ORGANIZAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS	49
4.4.1 Variáveis do estudo	49
4.4.2 Análise Estatística	49
4.5 PRECEITOS ÉTICOS.....	50
6 RESULTADOS	51
6.1 CARACTERIZAÇÕES DA AMOSTRA.....	51
6.2 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA CONFORME O POLIMORFISMO DO NUCLEOTÍDEO ÚNICO (C→G) ENCONTRADO NA POSIÇÃO -174 DA REGIÃO PROMOTORA DO GENE PARA IL-6.....	53
6.3 CINÉTICAS DOS PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS E CK	54
7 DISCUSSÃO	59
8 CONCLUSÃO	67
9 REFERENCIAS	69
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	89
APÊNDICE B - INSTRUMENTO ADOTADO NA CONSULTA DE ENFERMAGEM 92	

ANEXO A – QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA	94
ANEXO B – INSTRUMENTO UTILIZADO AVALIAÇÃO ORTOPÉDICA E FUNCIONAL.....	96
ANEXO C- OFÍCIO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA APROVANDO SEU DESENVOLVIMENTO	98
ANEXO D – ARTIGO INTERLEUKIN-6 -174G/C GENE POLYMORPHISM AFFECTS MUSCLE DAMAGE RESPONSE TO ACUTE ECCENTRIC RESISTANCE EXERCISE IN ELDERLY OBESE WOMEN.....	99
ANEXO E – CARTA DE ACEITE DO ARTIGO A OBESIDADE SARCOPÊNICA NÃO EXACERBA PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS QUANDO COMPARADA À OBESIDADE SEM SARCOPENIA EM MULHERES IDOSAS	105
ANEXO F- ARTIGO 1 COMPARISON OF INFLAMMATORY, METABOLIC, AND ANTHROPOMETRIC PARAMETERS IN ELDERLY WOMEN WITH AND WITHOUT INSULIN RESISTANCE PUBLICADO NO GRUPO DE TRABALHO.....	119
ANEXO G – ARTIGO 2 ASSOCIATION OF BODY COMPOSITION WITH SARCOPENIC OBESITY IN ELDERLY WOMEN. PUBLICADO NO GRUPO DE TRABALHO	133
ANEXO H – ARTIGO 3 INFLAMMATORY STATUS IN OLDER WOMEN WITH AND WITHOUT METABOLIC SYNDROME: IS THERE A CORRELATION WITH RISK FACTORS? PUBLICADO NO GRUPO DE TRABALHO	138
ANEXO I – ARTIGO 4 IDENTIFICATION OF HIGH RESPONDERS FOR INTERLEUKIN-6 AND CREATINE KINASE FOLLOWING ACUTE ECCENTRIC RESISTANCE EXERCISE IN ELDERLY OBESE WOMEN. PUBLICADO NO GRUPO DE TRABALHO.....	145
ANEXO J – ARTIGO 5 DECREASED FUNCTIONAL CAPACITY AND MUSCLE STRENGTH IN ELDERLY WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME. PUBLICADO NO GRUPO DE TRABALHO	150
ANEXO L – ARTIGO 6 IDOSAS COM SÍNDROME METABÓLICA APRESENTAM MAIOR RISCO CARDIOVASCULAR E MENOR FORÇA MUSCULAR RELATIVE. PUBLICADO NO GRUPO DE TRABALHO.....	160

1 INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida e a elevada prevalência mundial da obesidade constituem indicador de grande relevância em saúde (1). O envelhecimento e a obesidade, associados às modificações na composição corporal, são fatores contribuintes para o desenvolvimento e o agravamento de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) (2). Adicionalmente, os hábitos de vida adotados na sociedade moderna vêm contribuindo para consolidar uma perspectiva negativa de condições de saúde, especialmente na população idosa (3, 4). Ressalta-se que as DCNT, como *diabetes mellitus* tipo 2 (DM 2), e as doenças cardiovasculares (CVD), que possuem forte influência do estilo de vida, impactam os índices da morbimortalidade no Brasil e no mundo (5).

Nesse cenário, o enfrentamento das fragmentações no assistir o usuário e a implementação da atenção integral às suas necessidades de saúde vêm sendo apontados na literatura enquanto estratégias de promoção de saúde (6, 7). Para promover o envelhecimento bem sucedido, evidências científicas devem embasar as ações dos profissionais de saúde, premissa essa utilizada por Davies (8) ao relatar a importância de se orientar corretamente uma dieta saudável e a prática de exercícios físicos para idosos enquanto estratégias para o envelhecimento saudável.

Sabe-se que a realização de exercícios de força em indivíduos idosos melhora, substancialmente, a execução das atividades diárias, além de possuir efeito positivo na massa muscular e óssea, especialmente em mulheres idosas com obesidade (9, 10). Dentre os benefícios envolvendo o treinamento de força para os idosos, encontram-se a redução da mortalidade e do desenvolvimento de doenças associadas ao envelhecimento. A prática de exercício de força vem sendo descrita como fator relevante na diminuição do risco de quedas e na melhora da capacidade funcional, bem como na qualidade de vida e no bem-estar emocional dessa etária (11).

No entanto, o tipo e a intensidade do exercício prescrito podem levar a repercussões fisiológicas, bioquímicas, hormonais e inflamatórias distintas. Além disso, existem diferenças entre ações musculares concêntricas e excêntricas, que, durante o exercício, oferecem díspares estímulos ao sistema neuromuscular, imunitário e demais sistemas do organismo humano, fato que deve servir de fonte

embasadora para a manipulação de variáveis durante a prescrição de atividades físicas (12-14).

Estudos verificaram, por meio da eletromiografia, que ações excêntricas ativam um menor número de fibras musculares em comparação com as ações concêntricas (15, 16). Quanto menor for o número de unidades motoras recrutadas, maior será a força que cada unidade irá produzir. Dessa forma, a efetivação do movimento será realizada com uma menor estimulação neural, demonstrando assim que as ações excêntricas produzem uma maior eficiência neuromuscular (16-19).

Durante a prática de exercício físico, pesquisas apontam alterações de respostas imunitárias (20, 21). No exercício, micro-lesões são causadas nos músculos induzindo a produção de creatina quinase (CK) e de citocinas pró e anti-inflamatória (22, 23). A realização de exercício físico regular produz um efeito anti-inflamatório local e sistêmico, o que reduz os níveis plasmáticos de citocinas pró-inflamatórias (13, 24). Porém, não há consenso na literatura sobre qual o tipo de exercício e quais os parâmetros que poderão influenciar nesses marcadores inflamatórios (25). Assim, tanto as respostas aos exercícios quanto as adaptações biológicas inerentes do próprio estado de saúde na velhice dependem de vários fatores envolvendo aspectos ambientais e genéticos (26).

Alguns autores vêm sugerindo que o polimorfismo na região promotora - 174C/G do gene da IL-6 pode estar relacionado com a regulação dos níveis séricos de proteínas inflamatórias e predispor o indivíduo, em especial o idoso, a riscos de diversas doenças crônicas não transmissíveis (27). A presença do alelo G do polimorfismo – 174 C/G vêm sendo associada à elevação dos níveis de interleucina 6 (IL-6) e de proteína C reativa (PCR), favorecendo, por exemplo, o infarto agudo do miocárdio (28). A associação entre o alelo C do polimorfismo – 174 C/G da IL-6 e níveis menores de triglicerídeos, colesterol e de lipoproteínas de baixa densidade foi identificada em mulheres (29). No entanto, outro autor não encontrou correlação entre os níveis plasmáticos da própria IL-6 a partir do genótipo (30).

Outro aspecto importante do polimorfismo do gene da IL-6 é a associação com a resposta aguda e crônica frente a várias metodologias de exercício físico, sendo o polimorfismo do nucleotídeo único (C→G) encontrado na posição -174 da região promotora do gene para IL-6 o principal foco das pesquisas (31-33).

Yamin *et al.* (31) relataram uma forte associação entre o alelo C

do polimorfismo -174 CG da IL-6 e dano muscular após contrações excêntricas dos músculos flexores do cotovelo em adultos jovens.

Ruiz *et al.* (32) demonstraram que o genótipo GG e o alelo G estão fortemente representados em atletas para quem a hipertrofia muscular e a força são características fundamentais. No entanto, essa associação, encontrada para atletas com descendência espanhola, não foi demonstrada quando este estudo foi replicado em uma população israelense (33).

Diante das evidências de que aspectos genéticos influenciam a produção de fatores inflamatórios e de que, em idosos, ocorre um processo inflamatório basal característico do envelhecimento e influenciado pela genética, denominado *inflammaging* (34-38), há a necessidade de melhor compreender estes fenômenos quando associados. No *inflammaging*, identifica-se a elevação dos níveis de citocinas inflamatórias como, por exemplo, a IL-6, PCR, interleucina 1 Beta (IL-1 β) e Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) (39). A inflamação de baixa intensidade também foi encontrada em indivíduos com obesidade e está indicada pelo aumento dos marcadores inflamatórios. Nessa condição clínica, os níveis séricos de IL-6, IL-1 β , PCR e outras citocinas foram considerados elevados, quando comparados com os níveis desses marcadores em indivíduos eutróficos (40).

Diante do exposto, surge o questionamento de quais seriam as alterações inflamatórias induzidas pelo exercício de força excêntrico (EFE) em mulheres idosas obesas e se estas alterações sofrem influência genética determinada pelo polimorfismo do nucleotídeo único (C→G), encontrado na posição -174 da região promotora do gene para IL-6 e de outros polimorfismos.

O presente estudo encontra-se pautado na hipótese de que, durante o EFE a ser realizado por uma amostra de mulheres idosas com obesidade, ocorre dano muscular verificado pelo aumento da creatina quinase e ocorre a elevação sistêmica de IL-6 sérica, PCR e uma diminuição do TNF- α e IL1- β , induzido pela IL-6.

Postula-se que, as possíveis alterações a serem detectadas para estes parâmetros após exercício de força excêntrico em mulheres idosas obesas poderão sofrer influências genéticas determinadas pelo polimorfismo do nucleotídeo único (C→G) encontrado na posição -174 da região promotora do gene para IL-6 e outros polimorfismos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a relação de parâmetros inflamatórios IL-6, IL-1 β , TNF- α , PCR com o polimorfismo do nucleotídeo único (C \rightarrow G) encontrado na posição -174 da região promotora do gene para IL-6, antes e após o exercício de força excêntrico, em idosas com obesidade.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a frequência dos genótipos produzidos pelo polimorfismo C/G da posição -174 da região promotora do gene para IL-6 em mulheres idosas com obesidade;
- Verificar a cinética e as possíveis correlações de IL-6, TNF- α , IL-1 β , PCR e CK, antes e após o EFE, na população alvo do estudo;
- Investigar como o polimorfismo do nucleotídeo único (C \rightarrow G) encontrado na posição -174 da região promotora do gene para IL-6 pode afetar a resposta temporal e integral da IL-6 e de CK após EFE;
- Investigar como o polimorfismo do nucleotídeo único (C \rightarrow G) encontrado na posição -174 da região promotora do gene para IL-6 pode afetar a resposta temporal e integral do TNF- α após EFE;
- Investigar como o polimorfismo do nucleotídeo único (C \rightarrow G) encontrado na posição -174 da região promotora do gene para IL-6 pode afetar a resposta temporal e integral da IL-1 β após EFE;
- Investigar como o polimorfismo do nucleotídeo único (C \rightarrow G) encontrado na posição -174 da região promotora do gene para IL-6 pode afetar a resposta temporal da PCR após EFE.

3 REVISÃO DE LITERATURA

Nesta sessão, serão abordados o envelhecimento humano e seus desafios no cuidado em saúde, destacando-se a promoção da saúde, as alterações biológicas do envelhecimento, a obesidade, a inflamação e o EFE.

3.1 O ENVELHECIMENTO HUMANO

O envelhecimento humano e o aumento da longevidade, evidenciados por dados demográficos e epidemiológicos, constituem um proeminente fenômeno mundial, sobretudo no que se refere à população feminina, a qual vive em média sete anos a mais que a masculina (41, 42). Dois terços das pessoas idosas vivem em países desenvolvidos, com expectativa de aumento deste segmento etário em até 75%, sendo que a subpopulação com 80 anos e mais é a que apresenta o maior crescimento nestes países (43, 44).

No Brasil, o fenômeno do envelhecimento se confirma, a exemplo do que ocorre em outros países, sendo que nos últimos anos tem-se observado uma transição demográfica que se reflete em transição epidemiológica (41). Ao analisar as pirâmides etárias relativas aos anos de 1991, 2000 e 2010, notam-se importantes mudanças como o acentuado estreitamento da base e alargamento do topo da pirâmide (Figura 1). De acordo com os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (45), ocorreu na população brasileira um aumento de pessoas na faixa de etária dos 65 anos, a qual avançou de 5,9% em 2000 para 7,4% em 2010. Indiscutivelmente, o aumento da expectativa de vida modificou o perfil demográfico no Brasil, evidenciado pelo Censo Demográfico de 2010, que aponta que a população idosa ultrapassa 20 milhões de pessoas.

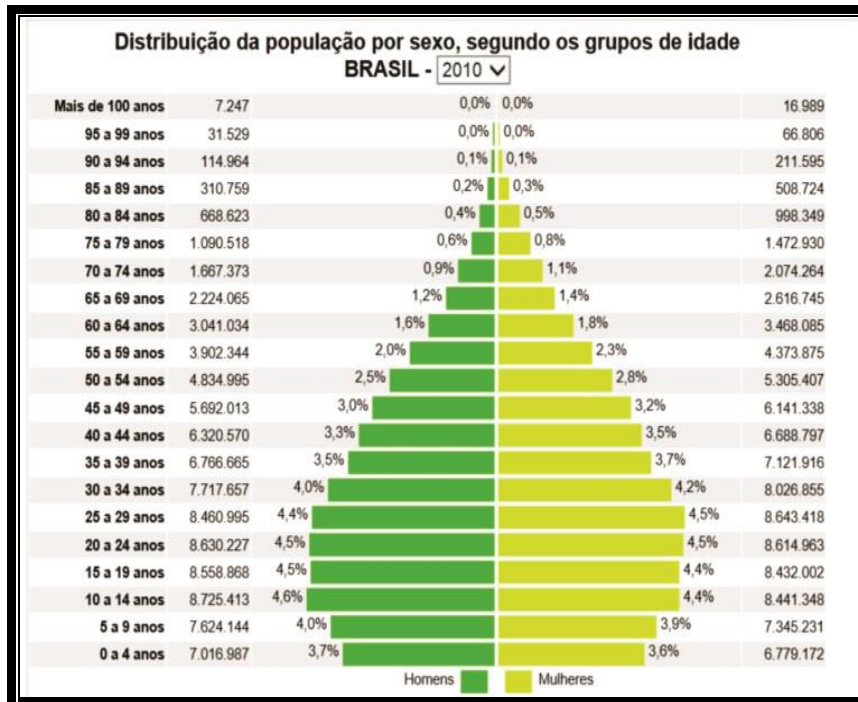


Figura 1 - Estrutura etária da população brasileira referente ao censo realizado no ano de 2010.
Fonte: IBGE(45)

O país apresenta a perspectiva de ser um dos seis países mais populosos do mundo em termos de pessoas idosas, aquelas com sessenta anos ou mais. A projeção para o Brasil é que, em 2020, a população idosa seja de mais de 26,2 milhões de indivíduos, ou seja, quase 12,4% da população total (42). Com o aumento da longevidade populacional, promover saúde impõe-se pela complexidade dos problemas que caracterizam a realidade sanitária em que predominam as DCNT, a violência e as novas endemias (1).

O planejamento dos cuidados de saúde deve ser revisto trabalhando numa perspectiva multiprofissional e dirigindo as ações de saúde para promoção, prevenção e reabilitação em saúde, no intuito de contribuir com o envelhecimento saudável (7). Uma das formas de os profissionais de saúde auxiliarem a população idosa portadora de DCNT é por meio da adoção de iniciativas como a promoção da saúde (46).

É imprescindível estabelecer uma relação dialógica do cuidar/ser cuidado, do ensinar/aprender tornando o sujeito partícipe ativo do processo de prevenção e promoção da saúde (47). Esse processo inclui o reconhecimento de que a saúde é multidimensional e influenciada por fatores extrínsecos e intrínsecos do ser humano

(48).

As diretrizes internacionais da Organização Mundial da Saúde (OMS) destacam a importância do trabalho em equipe dos profissionais na promoção da saúde principalmente no que diz respeito aos idosos (46). Para promover o envelhecimento saudável, os profissionais de saúde necessitam estar baseados em evidências científicas. Na população em questão, ressalta-se que condições adequadas de saúde são essenciais para que os idosos se mantenham independentes e continuem a participar ativamente da vida familiar e comunitária (42).

Associada ao envelhecimento, a obesidade é outro ponto que merece atenção dos profissionais de saúde. O aumento da taxa de obesidade entre os idosos impõe necessidade de mudanças na forma de assistir estes usuários, bem como onera, cada vez mais, o SUS (1). Tanto a obesidade como o envelhecimento estão associados a uma série de sinais e sintomas, como dificuldade de locomoção, diminuição da capacidade funcional e qualidade de vida (49). Tais alterações relacionadas à composição corporal e ao sistema imunitário serão descritas a seguir.

3.2 ALTERAÇÕES BIOLÓGICAS RELACIONADAS À COMPOSIÇÃO CORPORAL E AO SISTEMA IMUNITÁRIO NO IDOSO

3.2.1 O tecido adiposo e a inflamação

Evidências epidemiológicas a respeito da associação da obesidade e suas morbidades fizeram surgir a necessidade de pesquisas sobre a funcionalidade do tecido adiposo (50-52).

Na atualidade, o tecido adiposo é visto como um órgão endócrino capaz de modular o apetite, o gasto energético, o metabolismo ósseo a inflamação, bem como influenciar no sistema imunitário (53). É composto por adipócitos, pré-adipócitos, matriz de tecido conjuntivo (fibras colágenas e reticulares), fibras nervosas, estroma vascular, nódulos linfáticos, células do sistema imunitário (leucócitos, macrófagos) e pode ser dividido em dois tipos: tecido adiposo branco (TAB) e tecido adiposo marrom (TAM) (54). O TAB representa a grande maioria do tecido adiposo no organismo, sendo responsável pelo armazenamento de triglicerídeos (TG) durante o

consumo de energia, produção e liberação de ácidos graxos (AG) principalmente quando o gasto de energia for superior a ingestão (55). O principal papel do tecido adiposo marrom é termogênese, particularmente em pequenos mamíferos e neonatos humanos (56). O TAB é composto de muitos tipos de células, como os adipócitos - o mais abundante - e estroma vascular, o qual inclui os macrófagos (57).

A funcionalidade das células do tecido adiposo está associada à capacidade de tamponar o excesso de energia consumida através da dieta e de fornecer ácidos graxos como fonte de energia quando requisitado pelo organismo (50). Estes processos envolvem a integração de várias rotas bioquímicas, como a lipogênese, a lipólise e a oxidação dos AG (56).

Dentre as células que formam o tecido adiposo os adipócitos possuem propriedades inflamatórias intrínsecas significativas, sendo igualmente sensíveis a agentes infecciosos e a sinais inflamatórios mediados por citocinas (50). Expressam receptores que lhes permitem detectar a presença de patógenos e de mediadores inflamatórios. Os adipócitos produzem proteínas denominadas adipocinas. Embora o tecido adiposo secrete uma variedade de outros fatores, somente leptina e adiponectina (possivelmente, resistina, adiposina, e visfatina) são produzidos principalmente pelos adipócitos, sendo que as demais podem ser produzidas por vários outros tipos celulares (55). A funcionalidade do adipócito depende da sua capacidade para responder aos sinais externos fornecidos principalmente por hormônios como insulina, glucagon ou adrenalina e também por sinal autócrino ou parácrino que pode ser fornecido pelo mesmo adipócitos ou por adipócitos circundantes, tais como os macrófagos (58, 59).

No entanto, a visão completa da funcionalidade dos adipócitos é muito maior do que a nossa compreensão atual da biologia do tecido adiposo. Esse desequilíbrio na funcionalidade está associado a diversas anormalidades, como a síndrome metabólica e muitas outras consequências clínicas relacionadas a função do tecido adiposo que envolvem a oxidação de AG, secreção anormal de adipocinas, o estresse oxidativo e a resposta inflamatória (53). Assim, a falta ou o excesso de tecido adiposo é prejudicial para a manutenção do equilíbrio no armazenamento e na utilização de fontes de energia pelo organismo. Em relação à presença de macrófagos no TAB, pode-se dizer que está diretamente correlacionada com a adiposidade e com o tamanho dos adipócitos (60).

Em pessoas obesas, observa-se que os macrófagos presentes no TAB produzem níveis mais elevados de marcadores inflamatórios como PCR, TNF- α , IL-6 e quimiocinas em comparação com pessoas eutróficas e magras. Ao mesmo tempo, a produção de adiponectina pelos adipócitos é reduzida, possivelmente devido à regulação de níveis locais de TNF- α (55).

Não obstante, estudos têm demonstrado que a obesidade está associada à infiltração de macrófagos, um resultado que lança uma nova luz na compreensão da obesidade relacionada à inflamação (58, 61). Os macrófagos podem ser ativados por uma variedade de estímulos, incluindo as citocinas das células T_H imunologicamente ativadas, o interferon- γ (INF γ), ou por estímulos não imunológicos, como as endotoxinas, a fibronectina e mediadores químicos (62). Quando há ativação dos macrófagos, estes acabam liberando o óxido nítrico sintase induzível (iNOS) e citocinas pro-inflamatórias, tais como TNF- α , IL-6 e IL-1 β , que aumentam a produção de proteínas de fase aguda, entre as quais estão o inibidor ativador de plasminogênio-1 (PAI-1), a PCR e a hepatoglobina (63, 64).

A ativação dos macrófagos em locais de inflamação é tipicamente transitória, dando lugar aos processos de reparação que restabelecem a função local do tecido. Os macrófagos e os adipócitos não só contribuem independentemente para o estado de inflamação local no TA, como também estimulam sinergicamente a atividade inflamatória um do outro (64).

O aumento do número de macrófagos no TA, observado na obesidade, é o resultado de uma maior infiltração de monócitos circulantes e da conversão dos pré-adipócitos residentes em macrófagos (65). O acúmulo de lipídios leva a hipertrofia dos adipócitos, iniciando um estado de estresse celular e ativação de vias pró-inflamatórias, especialmente o fator nuclear-B (NF- β). Isto resulta na produção de adipócitos regulada positivamente por adipocinas pró-inflamatórias (53). Entretanto, os sinais inflamatórios oriundos dos adipócitos induzem a uma elevação nos níveis de IL-6 e TNF- α em macrófagos não ativados *in vitro* (66). Não obstante, os adipócitos expressam o fator de crescimento celular (CSF-1) através dos monócitos macrófagos criando um ambiente favorável para os monócitos no TA, que se diferenciam e sobrevivem nestas condições (62).

Como referido anteriormente, o aumento da quantidade de TA está intrinsecamente relacionado a uma elevação das citocinas pró-inflamatórias (IL- 6 e

TNF- α) envolvidas no estado de inflamação de baixa intensidade em pessoas obesas. Estas citocinas aumentam a produção de PCR pelo fígado, local onde é sintetizada, podendo considerar-se que seja este o responsável pelo aumento de monócitos no sangue (55, 67).

A inflamação é uma resposta fisiológica necessária para o reestabelecimento da homeostase alterada por diversos estímulos. No entanto, a inflamação de baixa intensidade ou uma resposta excessiva poderá causar ao organismo efeitos deletérios (68). Ademais, a presença de inflamação sistêmica de baixa intensidade vinculada à obesidade também tem sido associada ao aumento do risco de desenvolvimento de CVD, DM 2, à resistência insulínica e à aterosclerose, dentre outras enfermidades (51, 69).

Cabe ressaltar que a inflamação de baixa intensidade ocorre também em pessoas idosas, obesas ou não. Outro ponto que merece atenção quando cuidamos de pessoas idosas e obesas é o aumento dos parâmetros inflamatórios de forma latente comumente descrita acima como inflamação de baixa intensidade (70).

3.2.2 O sistema imunitário no envelhecimento

Embora ocorra um aumento dos parâmetros inflamatórios na corrente sanguínea devido ao envelhecimento, cabe salientar que a inflamação de baixa intensidade apresentada em idosos difere da inflamação patogênica (71-73). Nesta, ocorre uma reação sistêmica às infecções – os macrófagos secretam citocinas em resposta a infecção sendo evidenciada pelo aumento da produção de TNF- α , IL-1 β e de quimiocinas que atuam em células endoteliais e leucócitos (74). Conseqüentemente, há uma elevação nos níveis sistêmicos de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e de proteínas de fase aguda como a PCR e a proteína sérica amiloide. As proteínas de fase aguda tem por função promover o recrutamento e a ativação das células brancas no foco inflamatório. A hipertermia é um sinal clínico evidenciado, e alterações bioquímicas como a granulocitose e alterações na velocidade de hemossedimentação (VHS) podem ocorrer. Normalmente, a inflamação patogênica ocorre por algumas horas, podendo permanecer por alguns dias, até que o patógeno seja eliminado (75, 76).

No estado inflamatório, desenvolvido no envelhecimento, ocorre uma

ativação imunológica persistente dos macrófagos que, por sua vez, estimulam a liberação de citocinas, mantendo-as constantemente na circulação sanguínea em níveis mais baixos (76). A inflamação de baixa intensidade presente em idosos é caracterizada pelo aumento dos níveis sistêmicos e constante de algumas citocinas como a IL-6, TNF- α , IL-1 β e PCR(77).

Há evidências de que a presença desta inflamação encontra-se envolvida na patogênese de várias doenças relacionadas com a idade, como doença de Alzheimer, aterosclerose, diabetes, sarcopenia e câncer, uma vez que todas possuem um importante componente inflamatório (78). Uma ampla gama de fatores tem sido apontada como contribuintes para este estado, incluindo um aumento da quantidade de tecido adiposo, diminuição da produção de hormônios sexuais, tabagismo e doenças crônicas como a aterosclerose (79).

Os níveis plasmáticos de TNF- α foram positivamente correlacionados com IL-6, receptor solúvel do fator de necrose tumoral II (sTNFR-II), e PCR em 126 centenarianos, indicando uma ativação inter-relacionada de toda cascata inflamatória. No mesmo estudo, não foi observado um aumento acentuado dos marcadores inflamatórios nos idosos saudáveis bem como estes níveis estavam bem abaixo dos indicados em infecções agudas (80). No entanto, a causa mais importante do estado pró-inflamatório em idosos parece ser desempenhado pelo estresse antigênico crônico, principalmente quando associado aos aspectos genéticos predisponentes (78, 81-83).

Na literatura, esse estado inflamatório de baixa intensidade foi denominado "*inflammaging*" e agrava-se com o passar dos anos, o que pode ser observado através da diminuição da memória das células T e na produção de células B, involução do timo e aumento da produção de citocinas. Ademais, o *inflammaging* é uma consequência do envelhecimento dos macrófagos, sendo que o aumento do nível das citocinas inflamatórias no organismo é causada por uma estimulação crônica destas células durante a fase adulta, demonstrado por Franceschi *et al.* (78) na Figura 2.

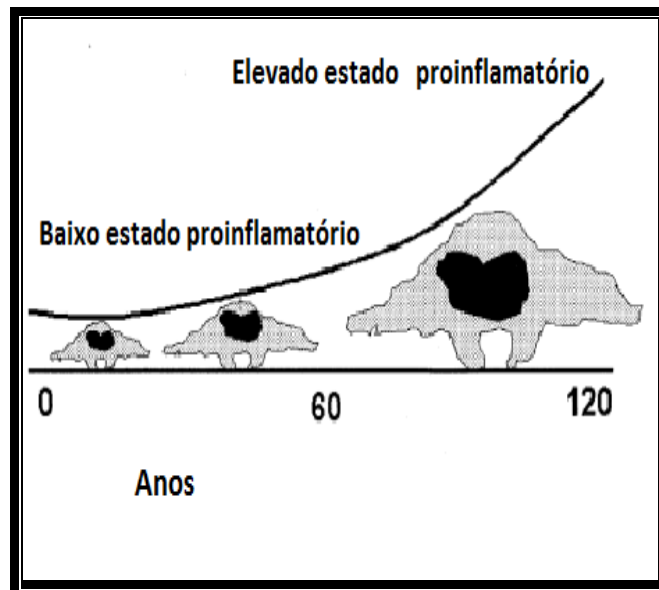


Figura 2 - Conceito de inflammaging.
 Fonte: Adaptado de Franceschi *et al.* (78)

Observou-se em um estudo que as células mononucleares do sangue dos idosos foram capazes de produzir maior quantidade de citocinas pró-inflamatória do que quando comparadas com as células de indivíduos jovens (84). O *Inflammaging* tem sido demonstrado em indivíduos idosos saudáveis através do aumento dos níveis citocinas inflamatórias IL-6, IL-15 e IL-8 na circulação sanguínea, incluindo concentrações elevadas de TNF- α (80), IL-6, receptor antagonista da IL-1 (IL-1ra), sTNFR, TNF- α (85, 86), PCR na fase aguda e a amiloide sérica (SAA), bem como o aumento de neutrófilos (87).

As citocinas são produzidas por diversos tipos de células da linhagem hematopoiética, incluindo macrófagos, células T, células B, mastócitos, células dendríticas e as células *Natural Killers*, e também por células não hematopoiéticas, como os hepatócitos, as células epiteliais e os fibroblastos (50).

As citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6 e TNF- α , podem induzir as respostas inflamatórias agudas ou crônicas. A inflamação aguda é, por sua vez, controlada pelos inibidores, que podem ser classificados em três estágios. Em primeiro, as citocinas anti-inflamatórias, tais como o IL-10, IL-4, que reduzem diretamente a produção de citocinas pró-inflamatórias. Em segundo, os receptores solúveis das citocinas, tais como IL-1ra e TNF, que inibem a ligação de células aos receptores. E no terceiro estágio ocorre a liberação do CFS a partir do tecido lesado

no intuito de auxiliar na proliferação, diferenciação e ativação de células hematopoiéticas(88).

A interleucina 1 alfa (IL-1 α) e a IL-1 β têm indistinguíveis funções, e os seus efeitos pró-inflamatórios são numerosos na maioria dos tipos celulares. No entanto, a IL-1 β é uma proteína segregada, enquanto a IL-1 α encontra-se geralmente associada à célula, sendo expressa por queratinócitos (89).

A IL-1 β é secretada por monócitos no sangue e macrófagos no tecido adiposo. Sua síntese é induzida por TNF- α , IFN- α , IFN- β e IFN- γ , lipopolissacarídeo (LPS), vírus e antígenos (90). As suas funções incluem indução da febre, resposta inflamatória no fígado, proliferação de fibroblastos, produção de anticorpos e citocinas, angiogênese, metástase, produção de proteínas de fase aguda por meio da estimulação dos hepatócitos e estímulo da hematopoese (91, 92). A IL-1ra também está envolvida na inflamação, em doenças autoimunes, na angiogênese, na metástase, na replicação viral, no choque séptico e na febre. Uma grande variedade de agentes pode induzir a sua produção, entre os quais, endotoxinas, vírus, citocinas e drogas (93).

Cabe ressaltar que os adipócitos e macrófagos contribuem para a produção de IL-6 no TAB, embora o estímulo final para indução de IL-6 na presença de excesso de adiposidade seja desconhecido. Os níveis elevados de IL-6 são responsáveis pelo aumento em proteínas de fase aguda, tais como PCR, observada em indivíduos obesos (87).

Expresso por macrófagos e adipócitos, a TNF- α tem seus níveis aumentados no TAB de obesos e pode diretamente levar à resistência à insulina, podendo ser considerado provável mediador da resistência à insulina e diabetes tipo II associada com alta adiposidade visceral (79). Tem sido associado com a perda de massa muscular em doenças inflamatórias crônicas, incluindo câncer, artrite reumatoide e infecção por vírus da imunodeficiência humana, dentre outras (94, 95). É um peptídeo pleiotrópico que está relacionado com o metabolismo lipídico, a sinalização de insulina, a apoptose dos adipócitos e a indução à secreção de outras citocinas IL-6 e IL-1 β (96, 97). Enfatiza-se que a IL-6 e TNF- α sinergicamente aumentam a lipogênese hepática e podem desencadear uma resposta de fase aguda sistêmica (68).

3.2.3. Alterações na composição corporal

Dados recentes indicam que o tecido adiposo de pessoas obesas está infiltrado por macrófagos, podendo este ser a maior fonte da produção local de citocinas pró-inflamatórias (64, 98). É interessante notar que a perda de peso está relacionada com a redução da infiltração de macrófagos no TA e com a melhora do perfil inflamatório (55). Porém, essa perda merece atenção especial, devido à diminuição de massa magra, bem como ao próprio agravamento quando ocorre em mulheres menopausadas, pois as alterações na composição corporal decorrentes do envelhecimento não são lineares e não se dão na mesma proporção para ambos os sexos. De fato, foi proposto que, em mulheres menopausadas, uma perda acelerada de massa e força muscular ocorre mais precocemente do que nos homens. Em mulheres, foi evidenciada uma menor força na idade de 65-69 anos, enquanto que nos homens a menor força foi observada na faixa etária de 85-89 anos (99, 100).

Adicionalmente, a prevalência de obesidade parece ser maior entre as mulheres, inclusive na população idosa. Cabrera e Jacob Filho (101), identificaram a prevalência global de obesidade em idosos em Londrina/PR e observaram que 22,3% das mulheres são obesas - segundo esse estudo, em ambos os sexos o maior pico de obesidade ocorre entre 45 e 64 anos. Cabe ressaltar que há um número elevado de mulheres idosas com sobrepeso e obesidade sendo relatado em vários países (102-104), o que, se associado às complicações, contribui para que a obesidade venha sendo considerada um relevante problema mundial de saúde pública (105, 106).

As mudanças no perfil biofísico feminino ao longo dos anos, e particularmente na fase climatérica, resultam em ganho ponderal com aumento da gordura corporal pela obesidade e alterações na composição e na distribuição do tecido adiposo (107). Essas modificações, além de considerações estéticas, associam-se a anormalidades metabólicas implicadas na gênese e na progressão das CVD (108).

Outros pontos relevantes a serem considerados na composição corporal do idoso, além do aumento de massa adiposa, são a associação da sarcopenia e a diminuição da força muscular, que configuram uma condição clínica definida como obesidade sarcopênica (109-111). A obesidade sarcopênica vincula-se a limitações

funcionais e ao aumento da mortalidade, e evidências sugerem uma correlação positiva entre obesidade sarcopênica e morbi-mortalidade (112). Apesar dos avanços no conhecimento relacionado a interpretações dos dados na avaliação da composição corporal em idosos, o excesso de massa adiposa observada em indivíduos com obesidade foi considerado por muito tempo apenas como consequência de um balanço calórico positivo, desencadeado por demasiada ingestão alimentar e falta de exercícios físicos (105).

Assim, dentre os fatores que desempenham papel relevante na manutenção funcional, encontra-se a sarcopenia (113, 114), conforme demonstrado na Figura 3 por Silva *et al.* (115). A massa muscular geralmente contribui com até 50% do total peso corporal em adultos jovens, mas diminui em até 25% em indivíduos com 75 a 80 anos (116, 117). A perda de massa muscular é normalmente compensada por ganhos de massa gorda, sendo mais notada no grupo de músculo de membros inferiores, com destaque na área transversal do músculo vasto lateral, o qual reduz em até 40% entre 20 e 80 anos (100, 109).

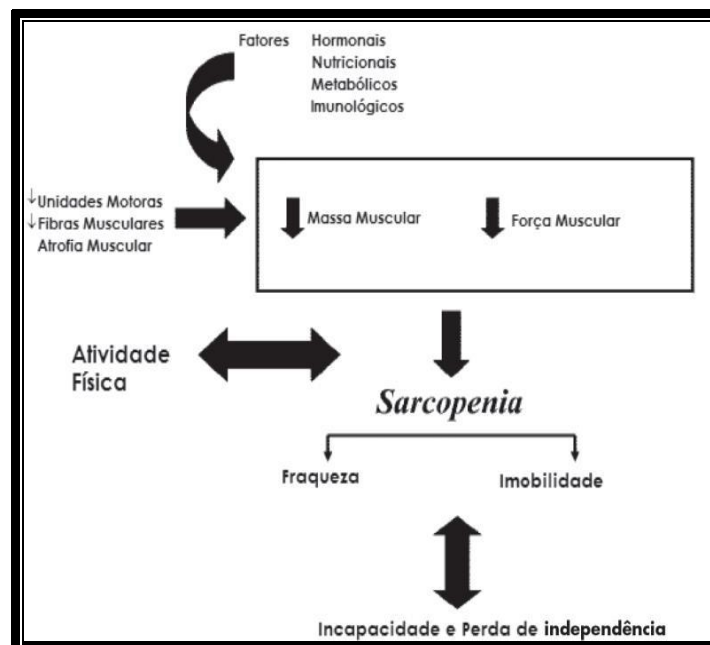


Figura 3 - Fatores etiológicos e consequências da sarcopenia.
Fonte: Silva *et al.* (115)

O cuidado a pessoas idosas deve considerar o aumento de peso e a diminuição da capacidade funcional, bem como o seu perfil inflamatório conforme

demonstrado por Zamboni *et al.* (106) (Figura 4).

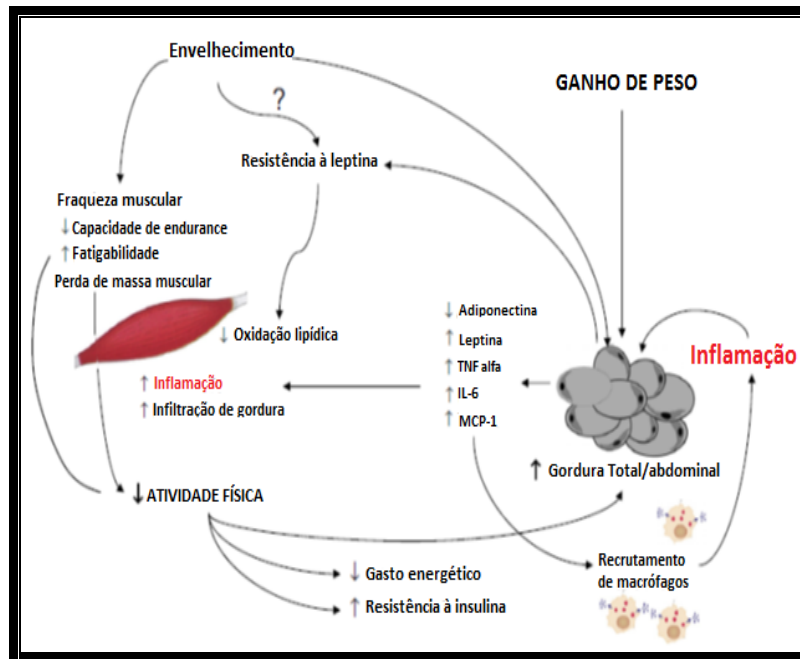


Figura 4 - Envelhecimento, ganho de peso e inflamação.
Fonte: Adaptado de Zamboni *et al.* (106)

Para a saúde dos idosos, é essencial a manutenção da independência e participação na vida familiar e comunitária (42). Estratégias que possam contribuir para evitar ou retardar o aparecimento de doenças crônicas não transmissíveis e metabólicas, como as cardiovasculares, obesidade, câncer e diabetes, vêm sendo apontadas na literatura (118).

Não obstante, o comprometimento da capacidade funcional devido à sarcopenia e ao aumento de massa gorda pode implicar alterações na execução das atividades diárias, bem como na realização do exercício físico, podendo levar o idoso ao sedentarismo (119). Esta inatividade física, por sua vez, acarretará no acúmulo de gordura visceral, acompanhada por infiltração do tecido adiposo por células imunes pró-inflamatórias, aumento da liberação de adipocinas e no desenvolvimento de inflamação de baixa intensidade. O desfecho poderá incitar o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis, conforme demonstrado por Pedersen (120) (Figura 5).

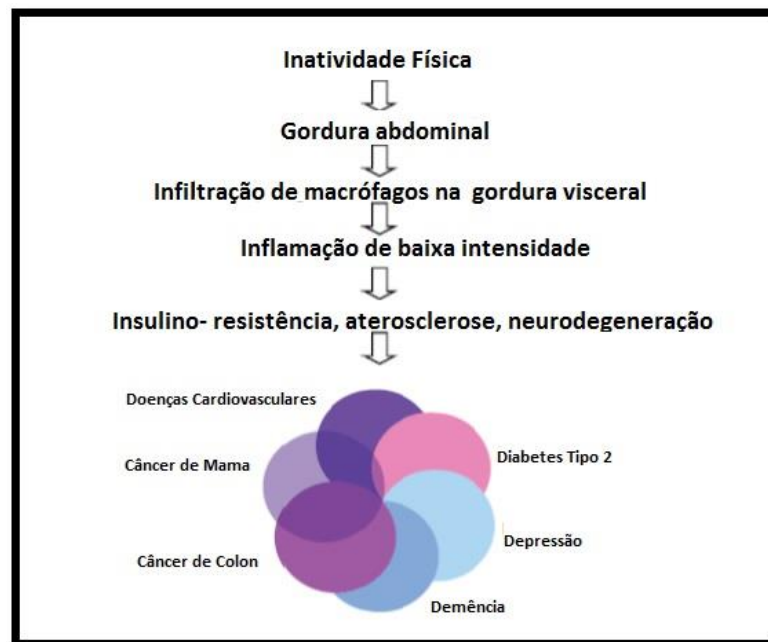


Figura 5. Inatividade Física.
 Fonte: Adaptado de Pedersen (120)

Pesquisas têm sido realizadas apontando alguns dos benefícios dos idosos se manterem ativos e a contribuição desses no processo de um envelhecimento saudável (21, 121, 122). Na manutenção da massa magra, questionamentos sobre o tipo e a intensidade da atividade a ser prescrita a indivíduos idosos ainda permanecem em discussão (123).

3.3 O EXERCÍCIO FÍSICO

Sendo recomendado por diferentes organizações de saúde, o exercício de força desempenha um papel fundamental nos programas de treinamento físico, auxiliando na manutenção e evolução da aptidão física (124-126). Pesquisas têm indicado seus benefícios, assim como despontam novas perspectivas em relação à aptidão física e à qualidade de vida (127, 128). Essas descobertas tornam-se de grande relevância, principalmente quando beneficiam uma população que precisa de cuidados especiais, como cardiopatas, diabéticos, obesos e idosos (129-131).

Particularmente para indivíduos idosos, as pesquisas evidenciam que o exercício de força pode ocasionar uma série de adaptações que podem auxiliar na manutenção ou no aumento dos diversos tipos de força (força máxima, força de

potência, força de resistência), bem como no aumento da massa muscular e da massa óssea (127, 128, 132-135), auxiliando, desta forma, na prevenção de quedas (136), na melhora no sistema cardiopulmonar (131) e na diminuição do perfil lipídico e da percentual de gordura corporal (130). Esta modalidade, quando prescrita à população idosa, tem se mostrado segura e efetiva, sendo que a manipulação das diferentes variáveis, como intensidade, volume e tipo de ação muscular, possui influência na obtenção dos resultados (137, 138).

Dentre as variáveis que devem ser observadas na prescrição do exercício a idosos, podemos citar as ações musculares, que se constituem em três tipos: ação concêntrica (AC), ação excêntrica (AE) e ação isométrica (AI) (139). A AC acontece quando a geração de tensão resulta em um visível encurtamento no comprimento muscular ou numa diminuição do ângulo articular, ou seja, quando a força gerada pela musculatura esquelética é aplicada na mesma direção do deslocamento e produz um trabalho positivo. Essa situação corresponde, por exemplo, ao ato de levantar a carga durante o exercício na cadeira extensora (140).

A AI ocorre quando o músculo gera tensão, mas não existe alteração externa perceptível no comprimento muscular ou no ângulo da articulação envolvida no movimento, desta forma ocorrendo uma igualdade entre a resistência externa e a força interna produzida pelo músculo, por exemplo quando ficamos com a carga suspensa na cadeira extensora (141).

Quando o músculo gera tensão com aumento do ângulo articular ou visível alongamento de seu comprimento acontece a AE, a força aplicada pelo músculo é oposta à direção do deslocamento e corresponde, por exemplo, ao movimento de abaixar a carga na cadeira extensora (142).

Em comparação com as outras ações musculares, a ação excêntrica produz uma quantidade maior de força, o que advém da contribuição passiva dos elementos constituintes da estrutura muscular, além do aporte ativo dos elementos contráteis (142). As ações musculares excêntricas ocorrem quando os músculos envolvidos no movimento alongam-se de forma controlada e podem produzir dano muscular (140).

Não obstante, a prática regular de exercício vem sendo utilizada como uma modalidade terapêutica na prevenção do aumento dos marcadores sistêmicos de inflamação e dos processos degenerativos associados ao envelhecimento. Dentre as diversas estratégias, o EFE vem sendo utilizado com uma boa aceitação no meio

acadêmico (143, 144).

3.3.1 O Exercício de Força Excêntrico e a Inflamação

Uma variedade de fatores podem potencialmente influenciar na resposta inflamatória ao dano muscular após o EFE. Estes fatores incluem idade, gênero, volume e intensidade, a suplementação com antioxidante, a homeostase intracelular de cálcio e medicamentos anti-inflamatórios (145).

A influência da idade na resposta inflamatória sistêmica vem sendo relatada após o exercício excêntrico, ressaltando-se um maior aumento no número de neutrófilos circulantes nos indivíduos idosos do que em jovens, ambos submetidos ao EFE (146). Quanto às citocinas, foi verificado que, após a atividade excêntrica, a concentração de IL-6 no plasma de jovens aumentou 9 vezes mais quando comparado aos idosos (147).

O dano muscular parece ser semelhante entre homens e mulheres jovens, embora a infiltração de leucócitos no músculo não ocorra igualmente em ambos os sexos (148). A infiltração de macrófagos aumentou em mulheres jovens após duas séries de atividade excêntrica mas não aumentou em homens (148, 149).

Estudos têm demonstrado que uma sessão intensa de exercício físico desempenha uma ação anti-inflamatória, notadamente logo após a realização deste, sendo que, a principal citocina envolvida nessa modulação é a IL-6 (145, 150). Esse efeito anti-inflamatório é caracterizado pelo aumento plasmático, subsequente das citocinas IL-10 e dos receptores solúveis do TNF I e II, induzidos pela IL-6, após uma sessão de exercício físico (70). Além disso, o efeito anti-inflamatório induzido pela IL-6 tem se mostrado mais presente em determinados quadros patológicos como aterosclerose, diabetes tipo II e obesidade, que apresentam o conjunto caracterizado como inflamação sistêmica crônica de baixa intensidade, condição qualificada pelo acréscimo sistêmico de até três vezes nos níveis de citocinas pró-inflamatórias e PCR (151).

Portanto, a IL-6, é considerada tanto uma citocina pró-inflamatória quanto anti-inflamatória (152), sendo que a resposta desse peptídeo ao exercício é diferente daquelas elucidadas em infecções. Uma explicação plausível se deve ao fato de a IL-1 β e TNF- α não apresentarem um aumento sistêmico com o exercício, indicando,

desta maneira, que a cascata de citocinas induzida pelo exercício difere daquela induzida pelas infecções (70, 153, 154).

Na resposta inflamatória local, o dano muscular resulta da concentração de leucócitos no sítio da injúria tecidual. Neutrófilos e macrófagos contribuem para a degradação do dano muscular tecidual por liberarem espécies reativas do oxigênio e nitrogênio e produzirem citocinas pró inflamatórias (155, 156). Dentre estas citocinas, a IL-1 β e a TNF- α são expressas no músculo até cinco dias após o exercício e têm como função iniciar a diminuição do dano muscular (145, 146). Portanto, a resposta inflamatória local dentro do músculo esquelético após o exercício excêntrico é predominantemente pró-inflamatória. No entanto, quando a resposta ao EFE é sistêmica, os níveis de IL-1 β e TNF- α encontram-se discretamente aumentados (120, 145). Por outro lado, uma resposta anti-inflamatória sistêmica contundente ocorre após o exercício excêntrico e se expressa pela elevação dos níveis plasmáticos de IL-1ra, IL-10 e sTNFR (24, 70, 145) como demonstrado na figura 6 por Petersen e Pedersen(70).

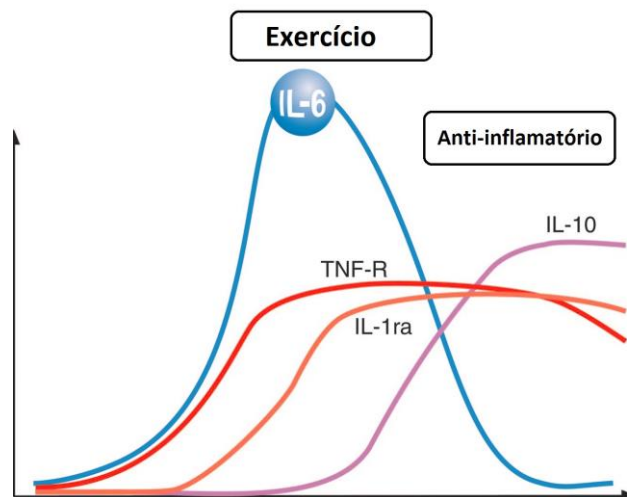


Figura 6 - Efeito Anti-inflamatório do exercício.
Fonte: Adaptado de Petersen e Pedersen(70)

O efeito do exercício físico pode ser explicado em parte, pelo resultado anti-inflamatório mediado pela produção de IL-6 derivada do músculo esquelético principalmente pela inibição na produção de TNF- α , uma citocina tipicamente pró-inflamatória (120, 145, 157).

Quando ocorre o exercício físico, fibras musculares do tipo I e II liberam a IL-

6 que por sua vez exerce efeitos localmente dentro do músculo. Por exemplo, a IL-6 é expressa através da ativação de proteína quinase ativada por mitógeno (AMP-quinase) e, quando liberada para a circulação, periféricamente atua em vários órgãos de forma autócrina ou parócrina, podendo aumentar a absorção de glicose, a oxidação das gorduras, conforme demonstrado na figura 7 por Pedersen e Fischer (150).

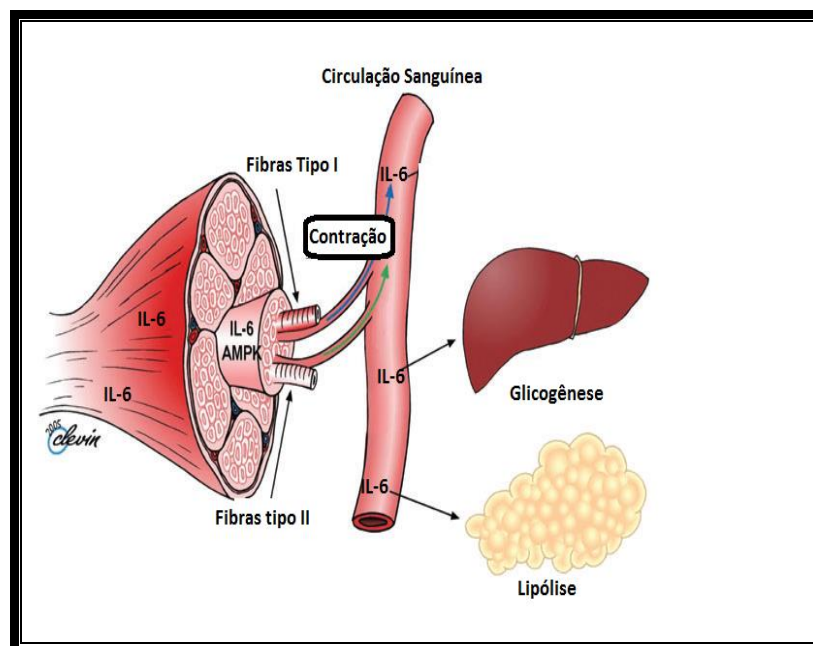


Figura 7 - Papel da IL-6 durante o exercício físico.
Fonte: Adaptado de Pedersen e Fischer (150)

Pesquisas buscam apontar relação entre os níveis de IL-6 produzidos em indivíduos idosos e os diferentes genótipos envolvendo o polimorfismo -174 C/G desta citocina. No entanto, até o momento, os estudos realizados com relação ao polimorfismo do nucleotídeo único (C→G) encontrado na posição -174 da região promotora do gene para IL-6 e a associação das variações deste polimorfismo com os níveis séricos de IL-6, PCR, TNF- α , IL-1 β e outros parâmetros inflamatórios ainda não foram totalmente esclarecidos, principalmente pós-exercício físico, havendo controvérsias na literatura (158, 159). Apesar disso, níveis de citocinas e outros parâmetros inflamatórios parecem ser, ao menos em parte, geneticamente determinados, o que poderia contribuir para explicar a suscetibilidade destas pessoas às enfermidades como Alzheimer, câncer, diabetes mellitus, osteoporose, entre outras (160).

Roth *et al.* (161) pesquisaram sobre o gene do polimorfismo -174 G/C da IL-6 e sua influência na força e na massa muscular, encontrando uma associação desse polimorfismo com a massa muscular, mas não com a força muscular. Porém, outro estudo não encontrou nenhuma relação entre os níveis IL-6, força muscular e fadiga com o gene do polimorfismo -174 G/C (162). Ademais, alguns estudos sugerem que as pessoas apresentam respostas díspares quando realizam o EFE (145, 163, 164).

Embora sejam apontadas na literatura evidências sobre a relação do polimorfismo do nucleotídeo único (C→G) encontrado na posição -174 da região promotora do gene para IL-6 e a resposta aguda e crônica com o tipo de exercício existem controvérsias no que diz respeito a alteração dos níveis séricos de IL-6, PCR, TNF- α e IL-1 β (31-33).

Sendo assim, há necessidade de outras pesquisas que possam elucidar a influência do polimorfismo -174C/G da IL-6 nos níveis séricos de IL-6, PCR, TNF- α e IL-1 β com a utilização do EFE, especialmente em mulheres, idosas e obesas, objeto desta investigação.

4 MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO

A presente pesquisa foi de caráter quase experimental e de natureza quantitativa, com população de 60 anos ou mais, com excesso de massa adiposa, residentes na comunidade de Ceilândia e Taguatinga – Brasília/DF – e do sexo feminino. As variáveis avaliadas foram o modelo de EFE, o polimorfismo do gene promotor -174 C/G da IL-6, marcador de dano muscular e os marcadores imunológicos, tais como IL-6, IL-1 β , TNF- α e PCR.

4.2 AMOSTRA

As participantes foram convidadas a fazerem parte da pesquisa por meio de palestras nos Centros de Saúde nº 07 e 11 de Ceilândia e nas reuniões do Programa Universidade da Terceira Idade, desenvolvido pela Universidade Católica de Brasília (UCB). Após aceitarem participar do estudo, as idosas assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A). Posteriormente, cada voluntária foi submetida a consulta de enfermagem, avaliação da composição corporal, avaliação ortopédica, avaliação cardiológica e avaliação pulmonar, antes do início do programa de treinamento de força excêntrico.

As mulheres idosas selecionadas para constituírem a amostra atendiam aos seguintes critérios de inclusão: diagnóstico de obesidade determinada pela Absortometria Radiológica de Dupla Energia (DXA); não estar utilizando terapia de reposição hormonal e medicamentos que pudessem interferir nos níveis sanguíneos de citocinas, que fossem consideradas sedentárias, segundo avaliação pelo Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) na versão curta (Anexo A); não apresentar manifestação de doença cardiovascular detectada por alteração no eletrocardiograma e pelos níveis pressóricos alterados durante aferição da pressão arterial na execução do EFE; não apresentar distúrbio pulmonar, avaliado segundo a ausculta pulmonar; não possuir problemas osteomusculares que fossem impeditivos para a realização do EFE ou que pudessem agravar o dano osteoarticular apresentado na avaliação ortopédica. Abaixo, segue o fluxograma com a metodologia do estudo (Figura 8).

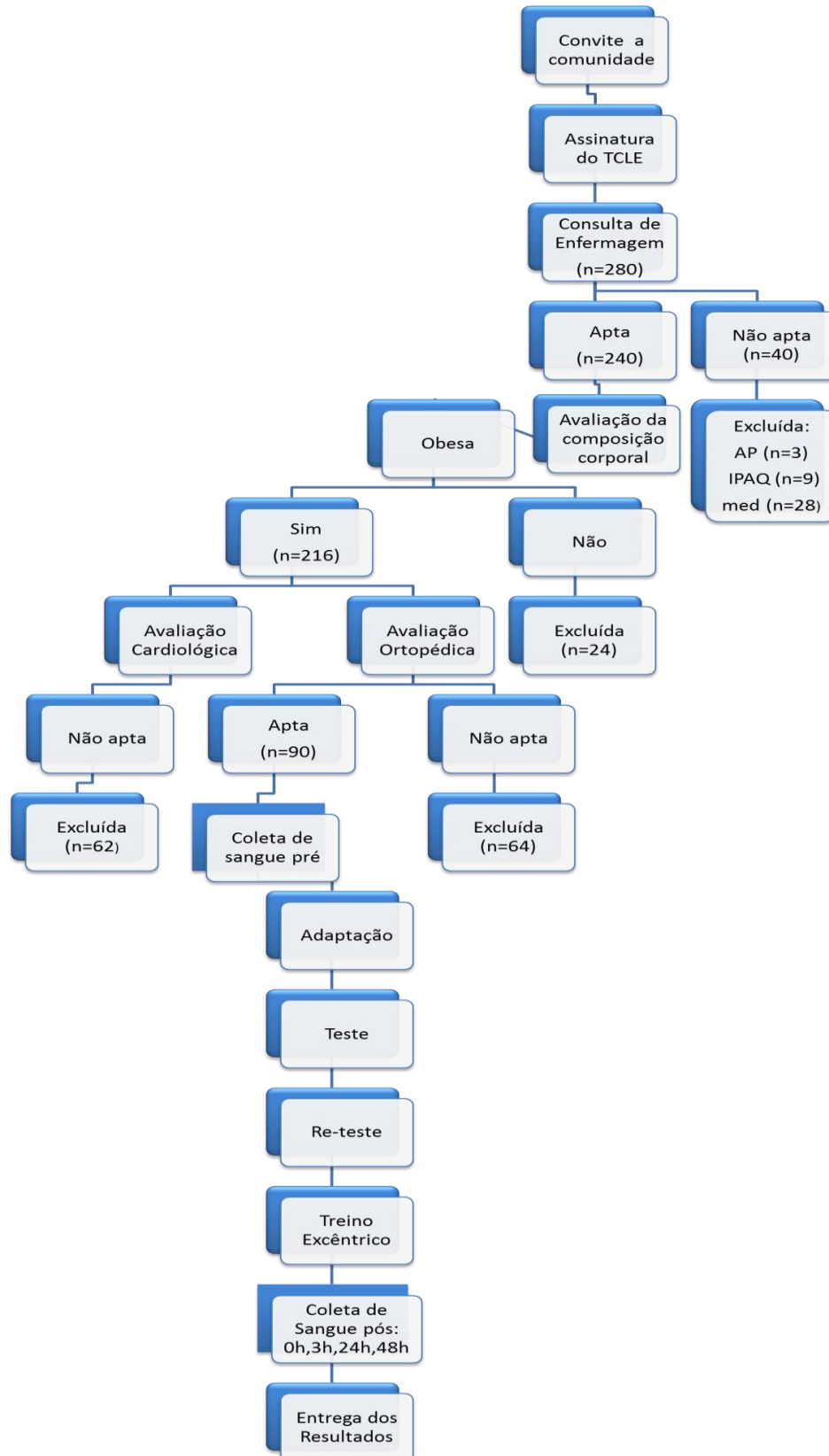


Figura 8 - Fluxograma dos procedimentos metodológicos da pesquisa.
Fonte: Brasília, 2014.

4.3 COLETA DE DADOS

Na primeira fase que compreende a consulta de enfermagem até a avaliação antropométrica foi executada em quatro meses, foram realizados procedimentos para inclusão das idosas na pesquisa, os quais descrevemos a seguir:

A consulta de enfermagem foi realizada nos Centros de Saúde nº 07 e 11 de Ceilândia e no consultório do Laboratório de Educação Física da UCB. Foram coletadas informações sociodemográficas, história clínica pregressa, hábitos de vida, avaliação nutricional por meio da verificação do Índice de Massa Corporal e os medicamentos utilizados. Durante a anamnese, foi realizada ausculta cardíaca para verificar a presença de bulhas anormais, bem como a aferição da pressão arterial conforme descrito nas VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (165). Na ausculta pulmonar, foi possível verificar anormalidades de ruídos como, por exemplo, sibilos e roncos, o que comprometia a capacidade pulmonar da idosa, tornando inviável a sua participação na pesquisa. O instrumento adotado na consulta de enfermagem encontra-se no Apêndice B.

A realização da DXA para determinação da composição corporal. O exame foi realizado em equipamento da marca General Electric-GE, modelo 8548 BX1L, ano 2005, tipo Lunar DPX, com software programa Encore 2005, do Laboratório da Faculdade de Educação Física da Universidade de Brasília (Figura 9). Todas as avaliações foram realizadas pelo mesmo técnico, o qual era treinado para realização desses exames.

Para executar o procedimento, as voluntárias retiraram todos os pertences de metais (pulseiras, brincos, anéis, aliança, etc.), posicionaram as participantes em decúbito dorsal sobre a mesa do equipamento, de forma que ficassem totalmente centralizadas em relação às laterais da mesa. As voluntárias foram instruídas a se disporem com os membros inferiores estendidos, sendo utilizada uma fita de velcro para manter os membros inferiores próximos e dar suporte aos pés, de forma que esses ficassem numa angulação de aproximadamente 45° em relação ao plano vertical. Os membros superiores permaneciam estendidos e posicionados ao longo do corpo, sem que houvesse contato com o tronco.

Os tecidos foram fracionados em massa gorda (MG) e massa livre de gordura (MLG). Os membros superiores e inferiores foram isolados do tronco e da

cabeça por meio de linhas geradas pelo programa, as quais, em seguida, foram manualmente ajustadas com precisão. Linhas verticais nas articulações dos ombros separaram os membros superiores do tronco, enquanto linhas anguladas nas articulações coxofemorais isolaram os membros inferiores do tronco.

Além de o equipamento fornecer valores de MLG e MG do corpo inteiro, forneceu também valores de MLG e MG para as seguintes regiões corporais: membros superiores, membros inferiores e tronco. A obesidade foi determinada por DXA, e os valores percentuais de gordura corporal foram distribuídos de acordo com as recomendações de Bouchard (166), assumindo-se um ponto de corte maior ou igual a 35% para mulheres obesas.



Figura 9 - Aparelho de DXA utilizado para avaliação da composição corporal.
Fonte: Acervo pessoal

A segunda fase da pesquisa consistiu na avaliação cardíaca e do sistema locomotor e compreendeu o período de dois meses. A avaliação cardíaca foi realizada por um médico por meio de exame de eletrocardiograma, visando descartar alterações que pudessem comprometer o estado de saúde das idosas ao participarem das atividades previstas no projeto. A avaliação do sistema locomotor realizada pelo fisioterapeuta visou garantir a integridade do sistema musculoesquelético das participantes, bem como certificar que o EFE não seria prejudicial ou que alguma disfunção nesse sistema interferiria no desempenho do mesmo (Anexo B). A avaliação cardiológica e ortopédica ocorreu no Laboratório de Educação Física da UCB.

A terceira fase consistiu na coleta de sangue para citocinas e do marcador de dano muscular CK nos momentos pré-exercício, 0 hora, 3 horas, 24 horas e 48 horas após o término do exercício.

Para análise dos parâmetros bioquímicos e imunológicos, antes e após iniciar a sessão de treinamento de força excêntrica, foi realizada a coleta de 25 ml de sangue da veia ante cubital em tubos a vácuo para a realização das dosagens de citocinas e creatina quinase, além dos testes de determinação do polimorfismo de IL-6, o qual foi realizado somente no momento pré-intervenção.

A mensuração de IL-6, IL-1 β e TNF- α foi realizada pelo método ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), de acordo com as especificações do kit de alta sensibilidade R&D Systems Quantikine. Foram determinados o coeficiente de variação intraensaio (CV) e a sensibilidade. As medidas foram realizadas em triplicata, sendo reportados os valores médios. Foram seguidos os procedimentos evidenciados por Harris (167) para averiguar os níveis de IL-6, pontuando uma condição sérica elevada para 2,08 pg/ml. Para PCR foi considerado o valor de 2.78 mg/dl conforme descrito pelo mesmo autor.

Para o TNF α , foi adotado o valor de referência descrito pelo fabricante, segundo o qual, até 4,12 pg/ml são considerados normais.

Para a IL-1 β , foi adotado o valor de referência descrito pelo fabricante: para detecção da concentração mínima detectável esperada foi de 0,5 pg/ml.

Para dosagem sérica da PCR, foi utilizado o método de aglutinação por látex, seguindo os procedimentos estabelecidos pelo fabricante Human GMBH.

Para verificar o dano muscular, foi realizada foram coletados 5 ml de dosagem sérica de CK após o término da sessão e para análise utilizou-se a metodologia cinético-espectrofotométrica.

A análise do polimorfismo de IL-6 DNA genômico total foi obtida a partir de leucócitos sanguíneos, conforme orientação da empresa Qiagen. A frequência dos haplótipos C/G foi determinada por meio da técnica de análise de fragmentos de restrição obtidos pela reação em cadeia da polimerase (PCR-RFLP), conforme metodologia descrita por Olomolaiye (168). A Figura 10 demonstra a extração de DNA, e a Figura 11, a reação em cadeia da polimerase.

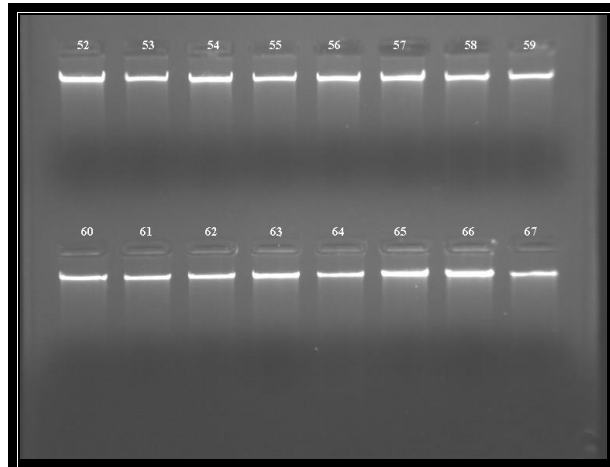


Figura 10 - Foto gel de agarose extração de DNA sangue total, de 16 sujeitos.
Fonte: Dados da Pesquisa

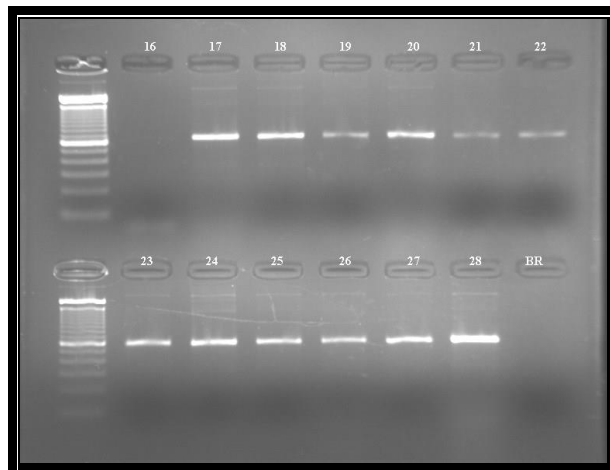


Figura 11 - Foto gel de agarose PCR, para 13 sujeitos.
Fonte: Dados da Pesquisa

O DNA é composto por duas fitas, a principal (forward ou sense) e a complementar (reverse ou antisense). Após o sequenciamento do produto de PCR com o primer reverse, foi analisada a fita complementar. Para utilização dos dados, analisou-se a fita principal; por isso, identificou-se, no sequenciamento, o genótipo G/G, utilizou-se a nomenclatura C/C, pois o nucleotídeo G é da fita complementar, e o C é da fita principal, uma vez que G liga-se com C (ou C com G) e T com A (ou A com T) (Figuras 12, 13, 14).

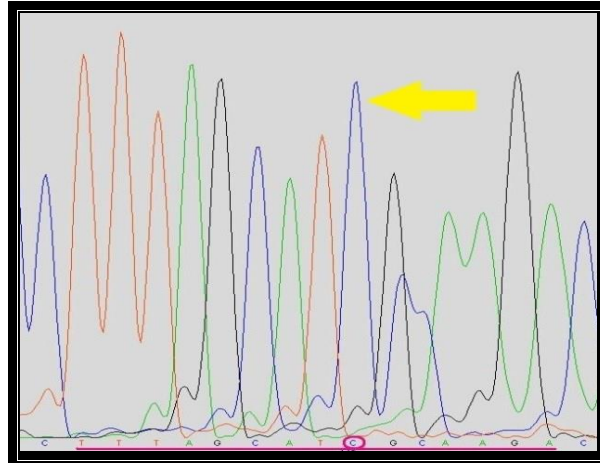


Figura 12 - Foto sequenciamento, presença genótipo G/G.
Fonte: Dados da Pesquisa

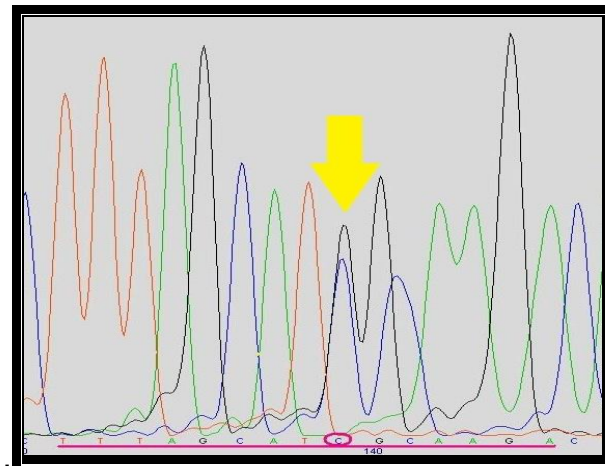


Figura 13 - Foto sequenciamento, presença genótipo G/C.
Fonte: Dados da Pesquisa

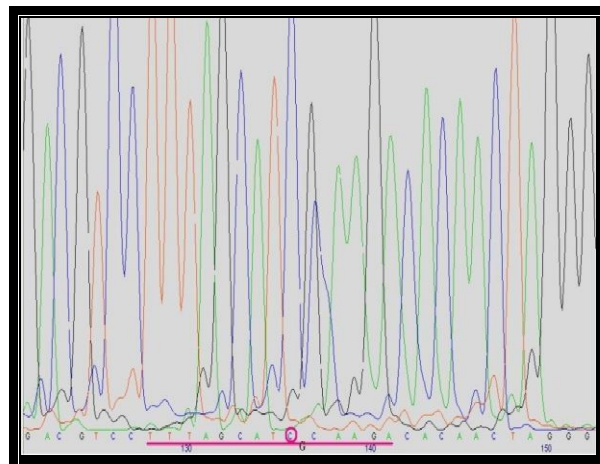


Figura 14 - Foto sequenciamento, presença genótipo C/C.
Fonte: Dados da Pesquisa

Na quarta fase do estudo, foram realizados os procedimentos de avaliação de força máxima e a aplicação do EFE compreendendo o período em 15 dias entre o início desta fase e o término.

O teste de 10 RM realizado na cadeira extensora de forma bilateral foi utilizado para avaliar a força máxima. Primeiramente, as idosas realizaram o aquecimento geral com duração de 10 minutos de esteira em intensidade leve; posteriormente, foram submetidas a oito repetições com 50% de carga de 10RM (Figura 15). A carga foi estimada de acordo com a capacidade de cada participante verificada na sessão de adaptação realizada nos dois dias anteriores, em que, após um minuto de intervalo, foram realizadas três repetições com 70% de 10RM estimada. Depois de três minutos, as tentativas subsequentes foram realizadas com cargas progressivamente mais pesadas, até que a carga de 10RM fosse determinada, com um máximo de três tentativas, entre três a cinco minutos de intervalo entre cada tentativa. As padronizações das angulações e movimentos dos exercícios foram conduzidas de acordo com as descrições de Brown e Weir (169).

Para certificar que as 10RM pré-treinamento foram ajustadas antes do início do EFE, a correlação intraclasse foi determinada entre a segunda e a terceira tentativa do teste de 10RM. A maior carga encontrada no teste de 10RM foi determinada a partir das últimas duas tentativas e foi tomada como medida inicial.



Figura 15 - Aplicação do teste de 10 RM.
Fonte: Dados da Pesquisa

Cabe salientar que foram adotadas as seguintes estratégias para reduzir a diferença de erro na realização do teste de 10 RM, como propõe Tibana (170): a) instruções padrão foram dadas antes da realização do teste, de modo que a

voluntária estivesse ciente de toda a rotina que envolvia a coleta de dados; b) a voluntária foi instruída sobre a realização do exercício, c) o avaliador estava ciente da posição adotada pelo praticante no momento do teste, uma vez que pequenas variações no posicionamento das articulações envolvidas no movimento poderiam acionar outros músculos, levando a erros de interpretação dos escores obtidos; d) as voluntárias foram estimuladas verbalmente com o objetivo de manter a sua motivação; e) a carga adicional utilizada no estudo foi previamente medida numa balança de precisão.

As idosas foram orientadas a não ingerir qualquer substância estimulante (caféina ou álcool) e não realizar exercício físico na semana anterior a dos testes.

Após dois dias de descanso, no mesmo horário em que realizaram o treino de avaliação, as idosas foram submetidas a uma série de aquecimento geral em cicloergômetro de membros inferiores durante 10 minutos, a 60 RPM e 50W conforme demonstrado na Figura 16. Posteriormente, foi realizado o aquecimento específico de 10 repetições a 50% de 10RM, com intervalo de 3 minutos. A sessão de EFE na cadeira extensora bilateral foi realizada a 110% de 10RM, somente na fase excêntrica, sendo a fase concêntrica executada pelo avaliador (Figura 17). Foram utilizadas sete séries de 10 repetições, com descanso passivo de 3 minutos entre as séries e com intervalos de 2 segundos entre cada repetição. O EFE foi adaptado de Willoughby, McFarlin e Bois (171).

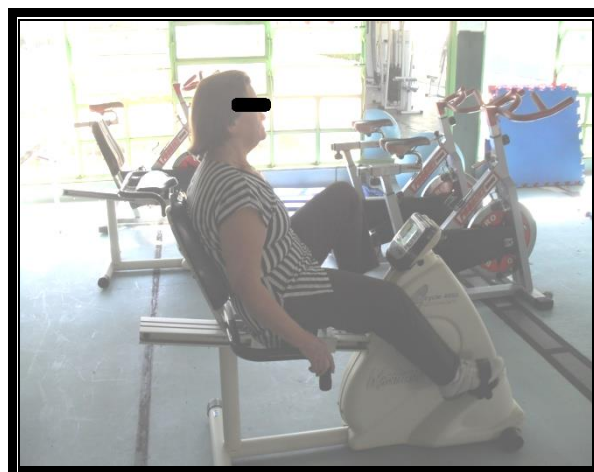


Figura 16 - Aquecimento geral em cicloergômetro.
Fonte: Dados da Pesquisa



Figura 17 - Aplicação do exercício de força excêntrico.
Fonte: Dados da Pesquisa.

4.4 ORGANIZAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

4.4.1 Variáveis do estudo

As Variáveis Independentes Ativas são exercício de força excêntrico e o polimorfismo C/G da posição -174 da IL-6.

As variáveis dependentes são: o aumento da creatina quinase, elevação sistêmica da IL-6 sérica, PCR, diminuição da IL-1 β e do TNF- α e as variáveis intervenientes foram doenças, local e horário do treino.

4.4.2 Análise Estatística

Os dados sociodemográficos e os referentes ao histórico clínico são apresentados de forma descritiva e segundo as suas frequências absolutas e relativas. Os dados contínuos foram expressos em média \pm erro padrão (EP). Para comparar as frequências dos genótipos as idosas (n=90), foi realizado o teste de equilíbrio de Hardy-Weinberg, utilizando um teste de χ^2 , e o teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a distribuição de normalidade das variáveis do estudo. No caso de distribuição não normal, foi realizada uma transformação logarítmica. O teste ANOVA de modelos mistos foi utilizado para comparar a atividade dos fatores inflamatórios entre genótipos e ao longo de 48 horas pós-exercício. O teste de

Mauchley foi utilizado para verificar a esfericidade. Quando a suposição de esfericidade não foi cumprida, a significância *F-ratio* foi ajustada de acordo com o procedimento de Greenhouse-Geisser. O post-hoc teste de Tukey com ajuste de Bonferroni foi aplicado no caso de significância. Comparações isoladas entre genótipos foram realizadas pelo teste t não pareado. Os valores integrais dos parâmetros inflamatórios foram calculados como a área sob a curva, entre os pontos de tempo de 0 e 48 horas. O nível de significância foi de $p \leq 0,05$, e foi utilizado o SPSS versão 20.0 (Somers, NY, EUA).

4.5 PRECEITOS ÉTICOS

Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal e aprovado com o número de protocolo 035/2011 (Anexo C).

As participantes foram informadas sobre os objetivos da pesquisa e a confidencialidade dos dados. Após concordarem em participar do estudo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, concordando em participar da coleta de dados conforme a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196/1996.

Todas foram esclarecidas sobre os riscos e os benefícios da pesquisa e comunicadas de que podem solicitar informações sobre a pesquisa em qualquer momento. Foram informadas de que poderiam retirar-se da pesquisa e não permitir a utilização de seus dados na publicação quando lhes conviesse. Também foi explicado que, em caso de não utilização de toda a amostra sanguínea coletada, estas seriam desprezadas em local apropriado.

Ressalta-se que, nos casos em que as idosas manifestaram interesse em continuar a praticar exercício físico com orientação dos profissionais de saúde, sem ônus para as mesmas, foram encaminhadas para Universidade da Terceira Idade, um programa desenvolvido pela UCB.

6 RESULTADOS

6.1 CARACTERIZAÇÕES DA AMOSTRA

Inicialmente, a população foi constituída de 280 idosas, das quais foram excluídas do estudo 64 pelos seguintes motivos: uso de medicamentos que poderiam interferir nos níveis de citocinas (n=28), presença de sibilos na ausculta pulmonar (n=3), praticar regularmente exercício físico (n=9) e não ser obesas (n=24).

Das 216 mulheres restantes, 20 apresentaram alterações no eletrocardiograma, 42 nos níveis pressóricos alterados e 64 não foram consideradas aptas pelo fisioterapeuta na avaliação ortopédica.

Em relação ao perfil sociodemográfico verificou-se que a média de idades foi de 69,4 ±6,1 (n=90), e a maioria delas era viúva 67,4 % (n=60). Em relação à variável escolaridade 2,2% (n=2) não eram alfabetizadas, 95,6% (n=86) possuíam 1º Grau incompleto e 2,2% (n=2) possuíam o 2º Grau incompleto. A maioria delas era aposentada (n=62) e recebia até 2 salários mínimos (n= 79). No que diz respeito às comorbidades declaradas, foi observado que 48,9% (n=44) era portadora de HAS, 6,7% (n=6) tinham Diabetes Mellitus, 12,2 % (n=11) Hipercolesteremia, 12,2 % Osteoporose e o 6,7% Hipertireoidismo.

A Tabela 1 apresenta os parâmetros antropométricos e inflamatórios das idosas sem considerar os genótipos, a fim de caracterizar a amostra estudada.

Tabela 1 - Parâmetros antropométricos e inflamatórios da amostra - Brasília, 2014

	Média	EP
Altura, cm	153,2	0,8
Massa corporal, kg	63,6	1,5
Percentual de gordura, %	41,2	0,6
Massa magra, kg	35,7	0,4
IMC, kg/m ²	27,0	0,7
Teste de 10 RM, kg	36,8	1,0
Concentração de CK (U/l)	100,6	5,0
Concentração de IL-6 (pg/ml)	5,23	0,8
Concentração de IL-1β (pg/ml)	0,78	0,1
Concentração de TNF-α (pg/ml)	8,52	1,7
Concentração de PCR (mg/dl)	0,33	0,04

IMC, índice de massa corporal; RM, repetições máximas; concentração das citocinas refere-se ao valor basal. Fonte: Dados da Pesquisa

Na Tabela 2, são apresentadas as médias pertinentes as concentrações de IL-6, IL-1 β , TNF- α e PCR nos tempos do pré-exercício ou seja seu valor basal, logo após o exercício (0 hora), 3 horas após, 24 horas após e 48 horas após o EFE sem considerar os genótipos.

Tabela 2 - Concentração média de CK e dos parâmetros inflamatórios - Brasília, 2014

	Média	EP
Concentração de CK (U/l)		
Pré-exercício	100,6	5,0
0 Hora	101,0	6,2
3Horas	101,1	6,01
24 Horas	114,8*	7,4
48 Horas	122,5*	9,7
Concentração de IL-6 (pg/ml)		
Pré-exercício	5,23	0,82
0 Hora	4,85	0,83
3Horas	4,99	0,58
24 Horas	4,11	0,54
48 Horas	4,52	0,77
Concentração de IL-1 β (pg/ml)		
Pré-exercício	0,78	0,14
0 Hora	0,89	0,22
3Horas	0,90	0,14
24 Horas	1,03	0,23
48 Horas	0,87	0,13
Concentração de TNF- α (pg/ml)		
Pré-exercício	8,52	1,74
0 Hora	8,77	1,66
3Horas	8,99	2,05
24 Horas	8,10	1,92
48 Horas	8,16	1,87
Concentração de PCR (mg/dl)		
Pré-exercício	0,33	0,04
3 Horas	0,29	0,03

*Diferença estatisticamente significativa para pré-exercício, 0 horas e 3 horas.

Fonte: Dados da Pesquisa

Os dados sobre as frequências de alelos dos genótipos para o polimorfismo do nucleotídeo único (C→G) encontrado na posição -174 da região promotora do gene para IL-6 no presente estudo são mostrados na tabela 3.

Tabela 3 - Frequências alélicas e genotípicas do polimorfismo do gene da IL-6 - Brasília, 2014.

		Frequências
Frequência alélica*	C	0,30 (37)
	G	0,70 (87)
Frequência genotípica	CC	0,03 (3)
	CG	0,38 (34)
	GG	0,59 (53)

Valores em frequências relativas e absolutas (entre parêntesis). $\chi^2 = 4,44$; graus de liberdade = 1; $p = 0,035$. Fonte: Dados da Pesquisa

As frequências alélicas e genótipo diferem quanto ao equilíbrio de Hardy-Weinberg ($\chi^2 = 4,44$, $p = 0,035$). Verificou-se uma frequência maior para o genótipo de homocigotos GG e menor de homocigotos CC. Considerando a frequência muito baixa de portadores homocigotos CC, eles foram agrupados com o heterocigoto CG para efeito de análise.

6.2 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA CONFORME O POLIMORFISMO DO NUCLEOTÍDEO ÚNICO (C→G) ENCONTRADO NA POSIÇÃO -174 DA REGIÃO PROMOTORA DO GENE PARA IL-6

Não houve diferença nas medidas antropométricas e de força entre os genótipos de IL-6 (tabela 4). A atividade de CK em resposta ao EFE é mostrada na figura 18. Não ocorreu uma interação estatisticamente significativa entre o genótipo e tempo de análise na concentração de CK, $F(3,317, 274,316) = 0,354$, $p = 0,794$. A concentração da CK nas condições pré-intervenção e pós-exercício não foi significativamente diferente ($p > 0,05$) entre os genótipos. O EFE induziu alterações significativas na concentração de CK apenas para o genótipo GG ao longo do tempo, $F(2,619, 136,173) = 5,199$, $p = 0,003$, com a concentração de CK aumentando de $106,8 \pm 6,9$ U/l pré-intervenção para $122,7 \pm 11,2$ U/l após 24 horas e $131,9 \pm 14,4$ U/l após 48 horas pós-exercício. Contrariamente, o protocolo de EFE não induziu nenhuma alteração significativa na concentração de CK para o grupo CC/CG, $F(4, 144) = 1,776$, $p = 0,137$, apesar de uma tendência para aumentar após o exercício ($91,8 \pm 7,2$ U/l pré-intervenção para $109,1 \pm 11,5$ U/l 48 h pós-exercício).

Tabela 4 - Características físicas dos sujeitos por grupo de genótipo de IL-6 - Brasília, 2014.

	GG (n = 53)	CC/CG (n = 37)	<i>p</i>
Idade, anos	68,9 ± 0,8	70,2 ± 1,0	0,310
Altura, cm	152,6 ± 0,9	154,1 ± 1,6	0,412
Massa corporal, kg	64,1 ± 1,6	65,1 ± 2,1	0,683
Percentual de gordura, %	40,9 ± 0,8	41,8 ± 0,9	0,157
Massa magra, kg	36,0 ± 0,6	35,5 ± 0,7	0,501
IMC, kg/m ²	27,6 ± 0,7	27,4 ± 0,8	0,967
Teste de 10 RM, kg	36,2 ± 1,2	37,7 ± 1,7	0,466

IMC, índice de massa corporal; RM, repetições máximas. Fonte: Dados da Pesquisa

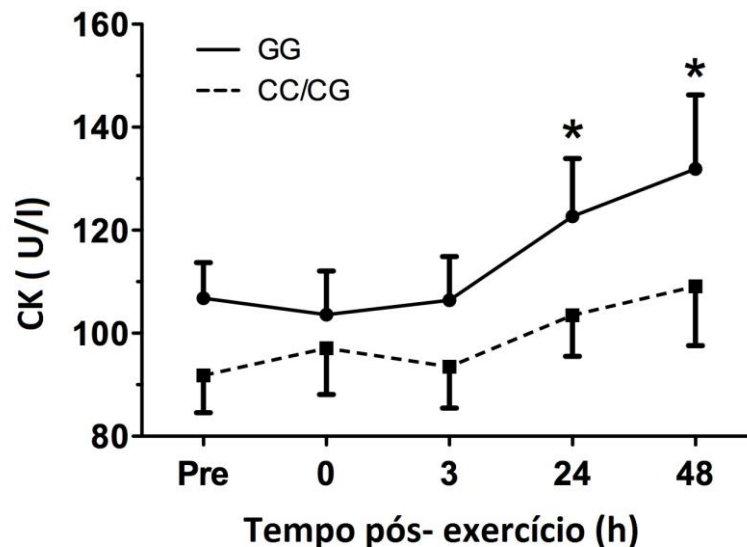


Figura 18 – Concentração de CK por genótipo da interleucina-6 em resposta ao protocolo de exercício de força excêntrico em mulheres idosas com obesidade - Brasília, 2014. * Diferença significativa entre o pré - exercício, 0 h e 3 h.

Fonte: Dados da Pesquisa

6.3 CINÉTICAS DOS PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS E CK

A figura 19 apresenta a atividade da IL-6 em resposta ao EFE. Também não foi observada uma interação estatisticamente significativa entre o genótipo e o tempo pós-exercício na atividade da IL-6, $F(3,064, 150,130) = 0,726$, $p = 0,541$. A concentração de IL-6 no genótipo GG foi significativamente menor que no genótipo CC/CG apenas em 0 hora após o exercício ($3,78 \pm 0,58$ pg/ml versus $6,51 \pm 1,91$ pg/ml, $p = 0,030$). O EFE não induziu alterações significativas na concentração de

IL-6 ao longo do tempo para o genótipo GG, $F(2,727, 73,631) = 2,426$, $p = 0,078$, nem para o CC/CG, $F(2,516, 55,347) = 1,064$, $p = 0,364$.

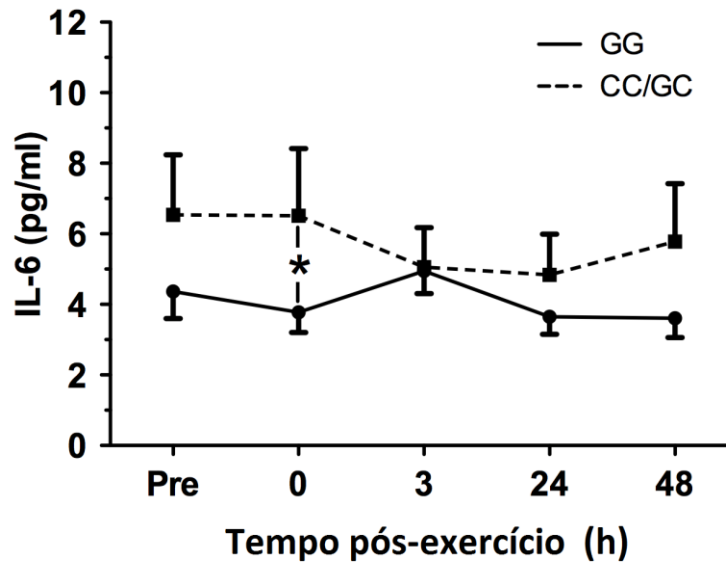


Figura 19 - Concentração de IL-6 por genótipo da interleucina-6 em resposta ao protocolo de exercício de força excêntrico em mulheres idosas com obesidade. *Diferença significativa entre os grupos de genótipos ($p \leq 0,05$). Brasília, 2014.
Fonte: Dados da Pesquisa

As figuras 20 e 21 apresentam a concentração da IL-1 β e TNF- α antes e após o protocolo de EFE. Não foram observadas interações estatisticamente significativas entre o genótipo e o tempo de exercício na atividade da IL-1 β , $F(3,032, 146,121) = 0,678$, $p = 0,841$, e da concentração de TNF- α , $F(2,671, 42,742) = 1,149$, $p = 0,337$. O EFE também não induziu alterações significativas na concentração de IL-1 β e TNF- α ao longo do tempo tanto para o genótipo GG como para o grupo CC/CG ($p < 0,05$).

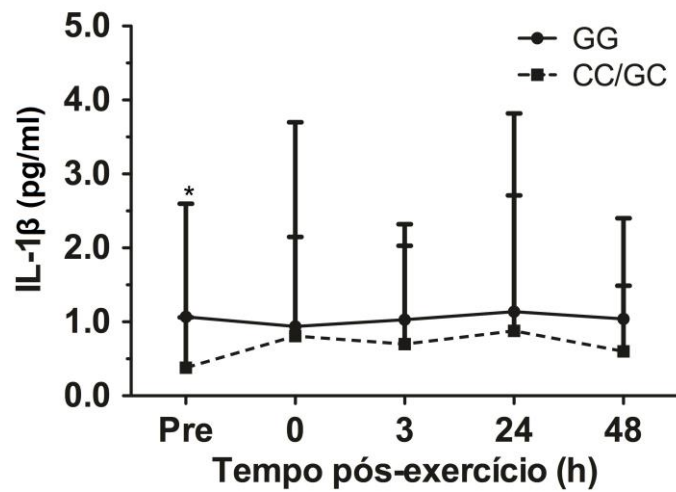


Figura 20 - Concentração da IL-1 β por genótipo da interleucina-6 em resposta ao protocolo de exercício de força excêntrico em mulheres idosas com obesidade - Brasília, 2014.*Diferença estatisticamente significativa entre genótipos.

Fonte: Dados da Pesquisa

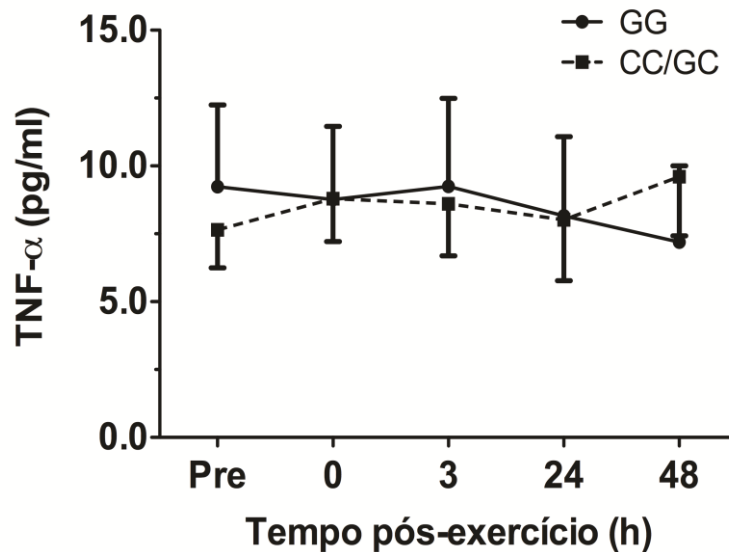


Figura 21 - Concentração do TNF- α por genótipo da interleucina-6 em resposta ao protocolo de exercício de força excêntrico em mulheres idosas com obesidade - Brasília, 2014.

Fonte: Dados da Pesquisa

A concentração de PCR antes e 3 h após o exercício é apresentada na figura 22. Também não foi observada interação estatisticamente significativa entre genótipo e o tempo de exercício na concentração de PCR, $F(1, 78) = 0,020$, $p = 0,889$. A concentração de PCR não apresentou alteração estatisticamente significativa entre o momento pré-exercício e após 3 horas do EFE para os grupos

GG e CC/CG ($p < 0,05$).

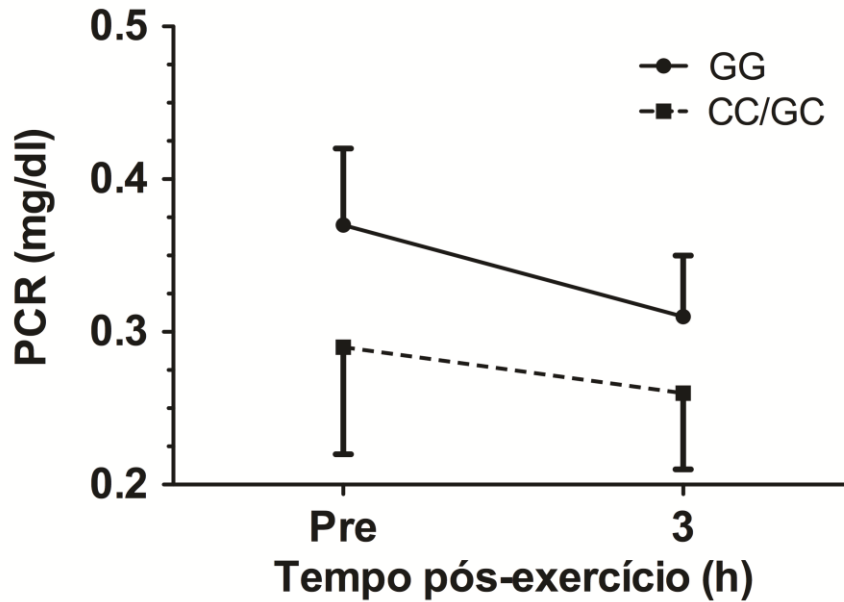


Figura 22 - Concentração da PCR por genótipo da interleucina-6 em resposta ao protocolo de exercício de força excêntrico em mulheres idosas com obesidade - Brasília, 2014.
Fonte: Dados da Pesquisa

A Tabela 5 apresenta a concentração pré-exercício, pico e integral pós-exercício dos diferentes parâmetros inflamatórios e CK estudados na pesquisa considerando os genótipos. Antes do EFE, apenas a IL-1- β apresentou diferenças estatisticamente significativas ($p = 0,012$) entre os genótipos. O genótipo GG apresentou aumento significativo ($p = 0,043$) da atividade de CK durante as 48 horas pós-exercício, como demonstrado por valores de integrais mais elevados de CK. Por outro lado, a atividade de IL-6 nas 48 horas pós-exercício foi significativamente superior ($p = 0,041$) nos genótipos CC/CG.

Tabela 5 - Concentração de diferentes parâmetros inflamatórios e CK distribuídos por genótipo da IL-6 - Brasília, 2014.

	GG	CC/CG	p-value
Concentração de CK (U/l)			
Pré-exercício	106,8 ± 6,9	91,8 ± 7,2	0,086
Pico	153,6 ± 14,9	130,7 ± 11,0	0,400
Integral	356,3 ± 29,5	287,9 ± 21,1*	0,043
Concentração de IL-6 (pg/ml)			
Pré-exercício	4,37 ± 0,77	6,54 ± 1,70	0,158
Pico	6,67 ± 0,75	8,71 ± 2,01	0,932
Integral	13,40 ± 1,81	19,02 ± 2,21*	0,041
Concentração de IL-1β (pg/ml)			
Pré-exercício	1,07 ± 0,21	0,38 ± 0,11*	0,012
Pico	1,33 ± 0,23	1,21 ± 0,49	0,803
Integral	3,17 ± 0,54	2,29 ± 0,95	0,393
Concentração de TNF-α (pg/ml)			
Pré-exercício	9,24 ± 3,01	7,65 ± 1,40	0,580
Pico	9,89 ± 3,22	10,12 ± 2,10	0,250
Integral	392,5 ± 140,7	412,0 ± 97,2	0,188
Concentração de PCR (mg/dl)			
Pré-exercício	0,37 ± 0,06	0,30 ± 0,07	0,456
3 Horas	0,31 ± 0,04	0,26 ± 0,05	0,427

*Diferença estatisticamente significativa entre genótipos. Fonte: Dados da Pesquisa

7 DISCUSSÃO

Na presente pesquisa, observaram-se alterações do perfil inflamatório pré-exercício condizentes com aquelas alterações relatadas na literatura científica para mulheres idosas e, sobretudo, obesas (107, 172). Estudos vêm destacando a presença da inflamação de baixa intensidade em idosos, o que constitui o processo denominado *inflammaging* (78). É igualmente relatado um aumento nos marcadores inflamatórios de pessoas obesas quando comparadas a eutróficas (40). A inflamação de baixa intensidade encontrada em indivíduos idosos, associada ao perfil inflamatório detectado em obesos, vem sendo caracterizada pela manutenção de níveis sistêmicos aumentados de citocinas, tais como a IL-6, TNF- α , IL-1 β e PCR (68). Em nosso estudo, os níveis séricos de IL-6 e TNF- α pré-exercício estavam elevados quando comparados com os níveis de normalidade. No entanto, esses resultados não foram visualizados para a IL-1 β e PCR que se encontravam normais. Os níveis circulantes de IL-6 e TNF- α são diretamente correlacionados com o TAB. Os macrófagos são os maiores produtores de TNF- α oriundo do TAB e contribuem com 50% da produção de IL-6 (63, 173), o que pode explicar a elevação de ambas as citocinas, considerando que a amostra é constituída de obesas. Estas duas citocinas estimulam a síntese de PCR pelos hepatócitos (67). Sendo assim, era de se esperar um aumento sérico de PCR, o qual não foi encontrado. Tal fato poderia ser explicado, em parte, pelos níveis elevados de insulina, a qual conhecidamente inibe a produção de PCR induzida por IL-6 e TNF- α (67). Ressalta-se que a insulina não foi mensurada em nosso estudo, porém postula-se que pode estar aumentada na circulação devido a distúrbios metabólicos envolvendo carboidratos, frequentemente encontrados em idosas e obesas.

O exercício de resistência resulta em aumento de força e de músculo, efeito este denominado de hipertrofia. No entanto, o processo de envelhecimento parece atenuar os benefícios positivos dessa modalidade, o que pode ser explicado pela excessiva cautela adotada na prescrição de exercício de resistência para população idosa. No intuito de maximizar a função muscular em idosos, sugere-se que a reserva de força excêntrica, embora variável, possa ser utilizada, em combinação com a maior magnitude de força, evento este desenvolvido durante as contrações excêntricas, permitindo assim uma maior intensidade de treino (174, 175).

No que diz respeito ao dano muscular, evidenciou-se a elevação de CK no período entre 24 horas e 48 horas após o EFE, em que portadores homocigotos GG apresentaram maior atividade integral da CK. O valor integral mais elevado de CK para os portadores do alelo G, encontrados no presente estudo, pode indicar que estes indivíduos teriam que treinar de forma constante a uma intensidade e ou volume mais baixo durante o EFE para minimizar uma possível exacerbação do dano muscular. Salienta-se que os mecanismos de reparo aos danos musculares, induzidos pelo exercício físico, podem estar prejudicados, devido à idade (147). Dentre estes mecanismos de reparo estão a desorganização na estrutura das fibras musculares, mais especificamente a ruptura dos sarcômeros, dos túbulos T e das miofibrilas, bem como pelo alargamento ou prolongamento da linha Z do sarcolema (176).

Em seu estudo, Yamin *et. al.* (31) submetem jovens a realizar 50 movimentos de contração excêntrica máxima dos flexores do cotovelo do seu braço não dominante, usando o Biodex. Os resultados revelaram que os indivíduos homocigotos para o alelo C da posição -174 do gene da IL-6 tiveram maior dano muscular, indivíduos heterocigotos apresentaram níveis intermediários e indivíduos homocigotos para o alelo G tiveram a menor atividade de CK. Os autores afirmam que homocigose para o alelo C da posição -174 do gene da IL-6 é um fator de risco importante para a indução clínica do dano muscular. No mesmo grupo de pesquisa, foram encontrados os valores de CK entre 2937 e 8882 U/L, após o exercício, dependendo do polimorfismo da enzima conversora da angiotensina (ECA).

Diferentemente, no presente estudo, encontramos uma elevação de CK após EFE, com valores integrais atingindo 356,3 U/L para portadores do alelo GG e 287,9 U/L para portadores C. Embora o valor integral de CK tenha sido maior para os portadores do alelo G, os valores são considerados bem abaixo dos critérios aceitos para rabdomiólise após EFE, que é de 1.000 U/L ou cinco vezes acima do limite normal superior (177).

Tal fato é particularmente relevante porque o dano muscular é essencial para a adaptação do músculo, enquanto que a sua exacerbação não seria desejável em pessoas idosas, o que reforça a aplicação clínica e a segurança do protocolo utilizado no presente estudo. Os estudos têm focado a elucidação quanto à resposta do dano muscular ao EFE, principalmente com os exercícios aeróbico e

anaeróbio utilizando bicicleta ergométrica (178), esteira (179) e dinamômetro BIODEX (180), prática que, na grande maioria das ocasiões, não tem aplicação no dia a dia, diferente do protocolo apresentado nesta tese.

Pedersen *et. al.* (181) argumentam que o exercício físico pode induzir respostas inflamatórias: inicialmente ocorre a liberação de uma sequência de citocinas pró-inflamatórias (ex: TNF- α , IL-1 β) e então, de maneira regulatória, a liberação de citocinas anti-inflamatórias (ex: IL-4, IL-10 e IL-1ra). Os ensaios que foram realizados até o momento, que utilizaram o exercício de força como modelo, preocuparam-se em associar a resposta das citocinas à geração de dano muscular (182-184). Assim, os achados em torno desse assunto referem-se grandemente a exercícios excêntricos, que notadamente geram mais dano muscular que atividades concêntricas(185).

O dano muscular gerado pelo exercício excêntrico frequentemente resulta em uma resposta inflamatória local. Essa resposta é associada com a produção de citocinas no músculo, como por exemplo a IL-6 e IL-8 liberadas para facilitar a reparação do tecido (120). Grande parte das citocinas atua na inflamação e possui um papel integral no controle da resposta imune que acompanha o dano muscular induzido pelo exercício (152, 186). As elevações de IL-6 em resposta ao EFE são normalmente maiores do que em exercícios concêntricos, sugerindo que a resposta das citocinas pode estar associada ao dano muscular e ao tipo de atividade muscular (171).

A resposta inflamatória oriunda do dano muscular depende de fatores como idade, tipo de exercício, número de séries e repetições executadas e da homeostase do cálcio intracelular (145). Em um estudo recente (187) realizado pelo nosso grupo de pesquisa, foi investigada a resposta que idosas obesas poderiam apresentar em expressar diferentes níveis de CK e IL- 6 frente ao EFE, e foi avaliada a existência de pessoas que responderiam melhor ao treinamento que as outras por meio dos marcadores supracitados. Seus achados demonstraram que aquelas idosas que melhor responderam ao exercício apresentaram elevação de CK e IL-6 e sugerem que ocorra uma abordagem prudente na prescrição de exercício considerando um maior número de dias para recuperação do dano muscular para esta população.

Não obstante, em outra pesquisa, ficou demonstrado que o exercício de força pode induzir ao aumento de CK, mas não de IL-6, sendo mais provável que o

aumento imediato da IL-6 após o exercício seja independente de danos musculares (188).

Willoughby *et al.* (163) realizaram um estudo que verificou os efeitos de 7 séries de 10 repetições com 100% de uma repetição máxima (1-RM) excêntrica na mesa flexora com a perna dominante separadas por 3 semanas de intervalo. Nesse estudo, os autores utilizaram como marcador de dano muscular a troponina-I. Os resultados apontaram aumentos nos níveis de IL-6 nas duas sessões em 4 e 6 h após o exercício, e não foi encontrada diferença na concentração dessa citocina entre as duas sessões. Porém, foram encontradas reduções significativas na troponina-I após a segunda sessão de exercício excêntrico. Em suma, concluíram que, como não houve alteração após a segunda sessão tanto na citocina quanto no marcador de dano, eles não possuem relação com o dano muscular gerado pela atividade excêntrica.

Desta forma, embora o valor integral de CK tenha sido menor para os portadores do alelo C, o valor integral de IL-6 foi maior. Por conseguinte, a IL-6 em concentrações altas pode estar associada à regeneração muscular necessária após o dano induzido pelo exercício(189). Ademais, o aumento da IL-6 após o exercício também depende de fatores como idade, composição corporal e variação genética expressa na resposta inflamatória, incluindo a maior expressão do receptor toll-like 4 (TLR4), que podem induzir uma maior transcrição de citocinas inflamatórias (190).

A IL-6, quando não produzida pelo músculo, possui uma ação pró-inflamatória, e, desta forma, o dano muscular induzido pelo EFE poderia aumentar os níveis sistêmicos de IL-6, atraindo, assim, neutrófilos à área danificada para remover tecidos danificados pelo exercício excêntrico (191). Quando liberado na circulação, a IL-6 pode promover modulações metabólicas em diversos órgãos, incluindo a produção hepática de glicose durante o exercício ou a lipólise no tecido adiposo. A liberação aguda de IL-6 após o exercício pode também produzir efeitos anti-inflamatórios, revelados pela produção das citocinas anti-inflamatórias clássicas como IL-1ra e IL-10 e atenuar a secreção do TNF- α (70, 192).

Ademais, após o exercício tem sido demonstrado que os níveis de mRNA da IL-6 e IL-8 no músculo esquelético encontram-se elevados e por sua vez os níveis de glicogênio encontram-se diminuídos (193, 194). Desta forma, a resposta inflamatória e o dano muscular provocada por EFE também envolve a elevação de

IL-6, que pode também ser influenciada pelo polimorfismo do gene da IL-6 (180, 195). A este respeito, Patel *et. al.* (196) estimularam as células de monócitos humanos com lipopolissacarídeo ou vírus respiratório sincicial e descobriram que os indivíduos com genótipos polimórficos (G/C ou CC) apresentaram maior produção de IL-6 que os carreadores de GG, concluindo que existe uma correlação do polimorfismo de IL-6-174 GC e CC com os elevados níveis de IL-6, inflamação nasofaríngea e traquéia durante uma infecção respiratória viral de vias aéreas superiores (197). Esses resultados assemelham-se aos encontrados em nosso estudo, quando se observa a concentração de IL-6 integral para os diferentes genótipos, pois as idosas que possuíam carreadores GG apresentavam valores menores que idosas dos carreadores CC/CG. Cabe ressaltar que esses resultados mostram-se interessantes para a prática clínica, porque a elevação crônica de marcadores inflamatórios, como a IL-6, é considerada mecanismo subjacente associado ao envelhecimento e declínio na função física ou ao dano muscular (198, 199).

Sendo assim, no presente estudo, verificou-se que as mulheres idosas obesas que possuem polimorfismo IL-6-174G/C e C/C exibem valores integrais elevados de IL-6. A inovação dos nossos dados é uma diferença entre o valor basal e o valor integral, refletindo uma atividade mais realista da IL-6 ao longo de um período de horas.

Curiosamente, Harris *et. al.*(167) consideraram os valores elevados de IL-6 quando $\geq 2,08$ pg/ml, sendo fortemente associado a uma taxa de mortalidade de 50 por 1000 por ano em indivíduos idosos. As idosas estudadas apresentaram valores basais de IL-6 de 4,37 para portadores do alelo GG e de 6,54 pg/ml para portadores C. A este respeito, os valores basais de IL-6 no nosso estudo corroboram os achados de Silva e colaboradores (200).

Os resultados apresentados do TNF- α não exibiram diferença significativa entre os grupos nos diversos tempos, e ressalta-se que os valores basais são maiores do que os descritos pelo fabricante, para quem 4,12 pg/ml consideram-se normais. Desta forma, os grupos com diferentes genótipos para IL-6 estavam com o TNF- α elevado, permanecendo nesta mesma condição após a realização do EFE em todos os tempos. Os resultados encontrados na presente pesquisa divergem de estudos recentes na literatura com mulheres idosas e obesas (200, 201), onde os

valores de TNF- α encontravam-se normais.

Conceição *et al.*(202) realizaram uma investigação com EFE em mulheres jovens e mulheres menopausadas e não encontraram modificações significativas nas concentrações do TNF- α após o exercício excêntrico, assim como no nosso estudo, possivelmente devido ao tempo de monitoramento dos níveis dessa citocina após o exercício. Apesar de uma sessão aguda de EFE não ter alterado os valores do TNF- α circulante, foi demonstrado no estudo de Córdova e colaboradores (203) que o exercício de força praticado por idosas durante um período prolongado reduz os valores circulantes desta citocina, quando comparados a seus pares que não realizavam exercícios físicos. Dados que reforçam as evidências atuais indicam que o envelhecimento sedentário é um fator de risco relacionado aos processos inflamatórios e obesidade sarcopênica (201, 204, 205).

Os valores de normalidade da PCR podem sofrer variações de uma população para outra, sendo que existe uma diferença média, de 0,35 e 0,50 mg/dl. Quando instalado o processo inflamatório, esses valores podem aumentar de 20 a 2.0000 vezes em relação aos níveis basais, de 24 a 48 horas após o estímulo (206-208).

Devido à elevada expressão de PCR no tecido adiposo, a gordura abdominal vem sendo considerada como um marcador inflamatório utilizado mais comumente na predição de doenças cardiovasculares (69).

Estudos têm evidenciado que programas de exercício não influenciam os valores deste marcador inflamatório (209-211). Nesse sentido, Peake *et al.* (212) demonstraram que os níveis de PCR não se alteram após uma única sessão de exercício de força, afirmação esta que corrobora com os resultados encontrados em nossa pesquisa. Mudanças foram evidenciadas com a prática regular de exercícios físicos e com a redução da gordura corporal, confirmando que um maior intervalo de tempo e maior frequência de execução do exercício físico alteram os níveis basais (213, 214). Entretanto, apesar disso, o mecanismo de redução induzida pelo treinamento físico para o PCR permanece desconhecido (214). Em relação às alterações na produção de PCR tem-se levantado algumas

hipóteses: uma relacionada com a diminuição da gordura corporal (214, 215) e outra, às mudanças nas concentrações séricas de citocinas inflamatórias (216). Ambas parecem ser coerentes, tendo em vista que a diminuição do tecido adiposo pode levar a uma diminuição da secreção de citocinas inflamatórias, o que teria como impacto a redução do PCR.

A IL-1 β está envolvida nas reações inflamatórias e de reparação do músculo esquelético, durante e após o exercício (217). A IL-1 β pode ser segregada em grandes quantidades a partir de células como monócitos e macrófagos, portanto, é comumente encontrada no soro e secreções. Em geral, a IL-1 β atua, conjuntamente com TNF- α , na ativação de respostas pró-inflamatória numa vasta gama de células e promove a resposta inflamatória de fase aguda (93). Em indivíduos saudáveis, a IL-1 β apresenta níveis normalmente indetectáveis ou muito baixos (218, 219). No nosso estudo, os níveis dessa citocina deveriam estar elevados, porém encontravam-se dentro dos parâmetros normais.

No entanto, a concentração de IL-1 β pode ou não ser afetada pelo exercício físico (70, 220). Quando acontecem as alterações de IL-1 β no soro circulante após o exercício físico, as evidências sugerem que o aumento dos níveis de IL-1 β sejam na musculatura esquelética, o que provavelmente está associado com respostas às microlesões do músculo esquelético causado pelo exercício físico intenso, incluindo o exercício excêntrico (221, 222). Com os nossos resultados, podemos inferir que estas respostas tenham incidido principalmente no grupo CC/CG, que apresentaram uma elevação desta citocina em maior quantidade que o grupo GG após o EFE.

Os mediadores inflamatórios provavelmente promovem fagocitose induzida por traumatismo dos detritos celulares, e os macrófagos e as células podem continuar a secretar IL-1 β até 5 dias após lesão (221). É importante frisar que a acumulação e a ativação de macrófagos no músculo esquelético são um fator de crescimento postulado para estimular miogênese (22). Assim, a inflamação pode servir como um mecanismo de promoção da hipertrofia. No entanto, os valores inflamatórios pré e pós-exercício podem apresentar variações

entre indivíduos, e isso é provavelmente influenciado, pela variação genética (223, 224). Esta afirmação corrobora com nossos resultados, aonde indivíduos GG apresentaram uma quantidade maior desta citocina circulante, quando comparado com o grupo CC/CG em todos os momentos tanto no pré exercício quanto após o EFE.

8 CONCLUSÃO

O presente estudo demonstra evidências importantes acerca do exercício de força excêntrico em mulheres com o perfil inflamatório alterado tanto devido à obesidade quanto ao fato da senescência.

Quanto à frequência dos genótipos produzidos pelo polimorfismo C/G da posição -174 da região promotora do gene para IL-6, foi possível verificar que as idosas possuíam maior frequência tanto para o genótipo GG quanto para o carreador do alelo G. Os grupos genotípicos não apresentaram relação com a idade, com as medidas antropométricas ou com a magnitude de força demonstrando que estas variáveis não sofrem influência do genótipo investigado.

Em relação ao protocolo de EFE utilizado, verificou-se que ele foi eficaz, pois houve alteração nos níveis de CK o que evidenciou o dano muscular porém sem exacerbação. Este dado indica segurança no protocolo adotado para possíveis prescrições de exercícios durante a prática clínica diária.

Verificou-se que as mulheres idosas obesas que possuem polimorfismo IL-6-174G/C e C/C exibem valores integrais elevados de IL-6. Os nossos resultados sugerem uma associação inversa entre o genótipo de IL-6 e os valores integrais de CK e IL-6 em resposta ao EFE. Não obstante, postula-se que a IL-6 sistêmica foi produzida no músculo após a realização do EFE, considerando que os valores de TNF- α e IL-1 β por sua vez não apresentaram alteração provavelmente devido à ação anti-inflamatória da IL-6 que pode ter inibido a expressão de TNF- α e IL-1 β .

Os resultados apresentados do TNF- α não exibiram diferença significativa entre os grupos nos diversos tempos, e ressalta-se que os valores basais em ambos os grupos estavam com esta citocina elevada, permanecendo inalterada essa condição após a realização do EFE em todos os tempos, o que podemos deduzir que esteja relacionado ao elevado percentual de gordura corporal das idosas.

Em relação aos níveis de IL-1 β , observou-se que as idosas do grupo GG apresentaram uma tendência de aumento desta citocina circulante, quando comparado com o grupo CC/CG em todos os momentos.

Este estudo contribuiu para identificar a relação do polimorfismo do gene promotor -174 C/G da IL-6 com os níveis séricos de IL-6, TNF- α , IL-1 β e PCR em resposta ao dano muscular induzido pelo treino excêntrico em mulheres idosas com

obesidade. Porém, devem ser consideradas limitações, como o número reduzido de participantes, a característica genética mista da população e a falta de análise morfológica de lesão muscular.

Em termos de orientações para futuras pesquisas, sugerem-se alguns tópicos que parecem dignos de uma investigação mais aprofundada: a) investigação sobre outras citocinas produzidas no músculo como a IL-8, IL-10 e IL-15 e o IL-1ra; b) um estudo com idosas eutróficas utilizando o mesmo protocolo de exercício excêntrico para identificar as respostas inflamatórias; c) comparação dos parâmetros inflamatórios que contribuem para as diferenças de gênero em relação a infiltração leucocitária no músculo esquelético após exercício excêntrico em idosos.

Ressalta-se que a investigação de membros inferiores em idosas é particularmente importante, tendo em vista que ele é o mais afetado pela sarcopenia e diminuição na funcionalidade.

9 REFERÊNCIAS

1. Cavalcanti CL. Envelhecimento E Obesidade: Um Grande Desafio No Século XXI. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*. 2010;14(2):87-92.
2. Coelho CF, Burini RC. Atividade física para prevenção e tratamento das doenças crônicas não transmissíveis e da incapacidade funcional. *Rev Nutr*. 2009;22(6):10.
3. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*. 2012 May 3, 2012.
4. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation*. [Comment Editorial]. 2002 Jun 11;105(23):2696-8.
5. Filho MB, Rissin A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. *Cad Saúde Pública*. 2003;9:181-91.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Atenção hospitalar . Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Ministério da Saúde ed. Brasília 2011. p. 268.
7. Organização Mundial da Saúde. Plan of Action on the Health of Older Persons, including Active and Healthy Aging 49th Directing Council 61st Session of the Regional Committee Washington; DC USA2009
8. Davies N. Promoting healthy ageing: the importance of lifestyle. *Nursing Standard*. 2011;25(19):43-9.
9. Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, et al. Exercise and Physical Activity for Older Adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2009;41(7):1510-30.
10. Strasser B, Schobersberger W. Evidence for Resistance Training as a Treatment Therapy in Obesity. *Journal of Obesity*. 2011;2011:1-9.
11. Harris T, Kerry S, Victor C, Ekelund U, Woodcock A, Iliffe S, et al. Randomised controlled trial of a complex intervention by primary care nurses to increase walking in patients aged 60-74 years: protocol of the PACE-Lift (Pedometer Accelerometer Consultation Evaluation - Lift) trial. *BMC public health*. [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2013;13:5.

12. Fischer P. Interleukin-6 in acute exercise and training : whats is the biological relevance? . *Exerc Immunol.* 2006;12:8.
13. Petersen A, Pedersen B. The role of IL-6 in mediating the anti-inflammatory effects of exercise. *J Physiol Pharmacol.* 2006;10:7.
14. Pedersen B. IL-6 signalling in exercise and disease. *Biochem Soc Trans.* 2007;35.
15. Vaczi M, Tihanyi J, Hortobagyi T, Racz L, Csende Z, Costa A, et al. Mechanical, biochemical, and electromyographic responses to short-term eccentric-concentric knee extensor training in humans. *Journal of strength and conditioning research / National Strength & Conditioning Association.* [Randomized Controlled Trial]. 2011 Apr;25(4):922-32.
16. Purkayastha S, Cramer T, Trowbridge C, Fincher L, Marek M. Surface Electromyographic Amplitude-to-Work Ratios During Isokinetic and Isotonic Muscle Actions. *J Athl Train.* 2006;41(3):314–20.
17. Remaud A, Cornu C. A Methodologic Approach for the Comparison Between Dynamic Contractions: Influences on the Neuromuscular System. *J Train Athl.* 2005;40(4):281-7.
18. Durand R. Hormonal responses from concentric and eccentric muscle contractions. *Medicine and Science in Sports and Exercise.* 2003;35(6):937-43.
19. Schmitz R, Westwood K. Knee Extensor Electromyographic Activity-to-Work Ratio is Greater With Isotonic Than Isokinetic Contractions. *J Train Athl.* 2001;6(4):384-38.
20. Merino DG, Drogou C, Guezennec CY, Chennaoui M. Effects of exercise on cytokine production in white adipose tissue and skeletal of rats. *Departament of Physiology.* 2007;40:23-9.
21. Hirose L, Nosaka K, Newton M, Laveder A, Kano M, Peake J, et al. Changes in inflammatory mediators following eccentric exercise of the elbow flexors. *Exercise immunology review.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2004;10:75-90.
22. Tidball J. Inflammatory processes in muscle injury and repair. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;288:345-53.
23. Baird MF, Graham SM, Baker JS, Bickerstaff GF. Creatine-Kinase- and Exercise-Related Muscle Damage Implications for Muscle Performance and Recovery. *Journal of Nutrition and Metabolism.* 2012;2012:1-13.
24. Petersen AMW, Pedersen BK. The role of IL-6 in mediating the anti-inflammatory effects of exercise. *Journal of Physiology And Pharmacology.* 2006;57(10):43-51.

25. Pereira DS, Queiroz BZ, Mateo EC, Assumpção AM, Felício DC, Miranda AS, et al. Interaction between cytokine gene polymorphisms and the effect of physical exercise on clinical and inflammatory parameters in older women: study protocol for a randomized controlled trial *Trials*. 2012;13.
26. Buford TW, Hsu FC, Brinkley TE, Carter CS, Church TS, Dodson JA, et al. Genetic Influence on Exercise-Induced Changes in Physical Function among Mobility-Limited Older Adults. *Physiol Genomics*. 2014
27. Jenny ST, Russel PT, Malcon SO, Luong LA, Lewis HK, Arnod AM. In the elderly, interleukin-6 plasma levels and -174G>C polymorphism are associated with the development of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:2066-71.
28. Santanu B, Pradip K, Ghoshal, Sankar C, Nripendranath M. Relation of Anti-to Pro-Inflammatory Cytokine Ratios with Acute Myocardial Infarction. *The Korean Journal of Internal Medicine* 2010;25(1).
29. Henningsson S, Anna H, Lars W, Fariba B, Rolan R, Goran H. Interleukin-6 gene polymorphism -174G/C influences plasma lipid levels in women. *Obesity*. 2006;14:1868-73.
30. Kubaszek A, Pihlajamäki J, Punnonen K, Karhapää P, Vauhkonen I, Laakso M. The C-174G Promoter Polymorphism of the IL-6 Gene Affects Energy Expenditure and Insulin Sensitivity. *Diabetes*. 2003;52(2):558-61.
31. Yamin C, Duarte JA, Oliveira JM, Amir O, Sagiv M, Eynon N, et al. IL6 (-174) and TNFA (-308) promoter polymorphisms are associated with systemic creatine kinase response to eccentric exercise. *European journal of applied physiology*. 2008 Oct;104(3):579-86.
32. J R Ruiz, Buxens A, Artieda M, Arteta D, Santiago C, Rodríguez-Romo G, et al. The -174 G/C polymorphism of the IL6 gene is associated with elite power performance. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2010;13:5.
33. Eynon N, Ruiz JR, Meckel Y, Santiago C, Fiuza-Luces C, Gómez-Gallego F, et al. Is the -174 C/G polymorphism of the IL6 gene associated with elite power performance? A replication study with two different Caucasian cohorts. *Experimental Physiology*. 2010:no-no.
34. Mishto M. Immunoproteasomes and immunosenescence. *Rev Ageing Res*. 2003;2(4):13.
35. Giunta S. Is inflammaging an auto[innate]immunity subclinical syndrome? *Immunity e Agein*. 2006;3(12).

36. Goto M. Inflammaging (inflammation + aging): A driving force for human aging based on an evolutionarily antagonistic pleiotropy theory? *BioScience Trends*. 2008;2(6):218-30.
37. Tonet A, Karnikowski M, Moraes C, Gomes L, Karnikowshi M, Cordova C. Association between the -174 G/C promoter polymorphism of the interleukin-6 gene and cardiovascular disease risk factors in Brazilian older women. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41:47-53.
38. Macedo C, Gazzola J, Najas M. Síndrome da fragilidade no idoso: importância da fisioterapia. *Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde*. 2009;33(3):177-84.
39. Sakuma K, Yamaguchi A. Sarcopenic obesity and endocrinal adaptation with age. *International Journal of Endocrinology*. 2013;2013:204164.
40. Itikhar A, Tze PN, Larbi A. Does Inflammation Determine Whether Obesity Is Metabolically Healthy or Unhealthy? . *The Aging Perspective Mediators of Inflammation*. 2012;2012.
41. Batista AS, Jaccoud LB, Aquino L, El-Moor PD. Envelhecimento e dependência : desafios para a organização da proteção social. *Coleção Previdência Social*. 2008.
42. Veras R. Envelhecimento populacional contemporâneo: demandas, desafios e inovações. *Rev Saúde Pública* 2009;43(3):548-54.
43. World Health Organization. *Ageing 2008*.
44. Kalache A. O mundo envelhece: é imperativo criar um pacto de solidariedade social. *Ciênc saúde coletiva*. 2008;13(4):1107-11.
45. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico 2010. Características da população e dos domicílios: resultados do universo [database on the Internet]2011 [cited Abril 2012]. Available from: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/caracteristicas_da_populacao/resultados_do_universo.pdf.
46. Brasil. Manual técnico para promoção da saúde e prevenção de riscos e doenças na saúde suplementar. Rio de Janeiro: Agência Nacional de Saúde Suplementar 2011. p. 244.
47. Mascarenhas NB, de MCMM, Fagundes NC. Produção do conhecimento sobre promoção da saúde e prática da enfermeira na Atenção Primária. *Rev Bras Enferm*. 2012;65(6):991-9.
48. Machado MdFAS, Monteiro EMLM, Queiroz DT, Neiva FC, Barroso MGT. Integralidade, formação de saúde, educação em saúde e as propostas do SUS: uma revisão conceitual. *Ciênc saúde coletiva* 2007;12(2):335-42.

49. Han TS, Tajar A, Lean MEJ. Obesity and weight management in the elderly. *British Medical Bulletin*. 2011;97(1):169-96.
50. Juge-Aubry CE, Henrichot E, Meier CA. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. [Review]. 2005 Dec;19(4):547-66.
51. Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2010 Jan 15;314(1):1-16.
52. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Molecular and cellular endocrinology*. [Review]. 2010 Mar 25;316(2):129-39.
53. Vazquez-Vela ME, Torres N, Tovar AR. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Archives of medical research*. [Review]. 2008 Nov;39(8):715-28.
54. Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab*. 2000;11:327-32.
55. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. 2005 May;115(5):911-9; quiz 20.
56. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev*. 2010 11(1):11-8.
57. Jacobi D, Stanya KJ, Lee CH. Adipose tissue signaling by nuclear receptors in metabolic complications of obesity. *Adipocyte*. 2012;1(1):4-12.
58. Ebke LA, Nestor-Kalinowski AL, Slotterbeck BD, Al-Dieri AG, Ghosh-Lester S, Russo L, et al. Tight association between macrophages and adipocytes in obesity: Implications for adipocyte preparation. *Obesity*. 2013.
59. Kim S, Moustaid-Moussa N. Secretory, endocrine and autocrine/ paracrine function of the adipocyte. *J Nutr*. 2000;130:3110-5.
60. Cousin B, Munoz O, Andre M, Fontanilles AM, Dani C, Cousin JL. A role for preadipocytes as macrophage-like cells. *FASEB J*. 1999;13:305-12.
61. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*. 2003 Dec;112(12):1821-30.
62. Knight SF, Imig JD. Obesity, insulin resistance, and renal function. *Microcirculation*. [Review]. 2007 Jun-Jul;14(4-5):349-62.

63. Weisberg S, Mccann D, Desai, Rosenbaum M, Leibel R, Ferrante AJ. Obesity Is Associated With Macrophage Accumulation In Adipose Tissue. *J Clin Invest.* 2003;112:1796-808.
64. Ramalho R, Guimarães C. Papel do tecido adiposo e dos macrófagos no estado de inflamação associada a obesidade implicações clínicas *Acta Med Port* 2008;21:489-96.
65. Charriere G, Cousin B, Arnaud E, Andre M, Bacou F, Penicaud L, et al. Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *The Journal of biological chemistry.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2003 Mar 14;278(11):9850-5.
66. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circulation research.* [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. 2005 May 13;96(9):939-49.
67. Ingle PV, Patel DM. C- Reactive Protein in various disease condition – an overview. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.* 2011;4(1):9-14.
68. Rodriguez-Hernandez H, Simental-Mendia LE, Rodriguez-Ramirez G, Reyes-Romero MA. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. *International journal of endocrinology.* 2013;2013:678159.
69. Festa A, D'Agostino R, Jr., Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes.* [Multicenter Study Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2002 Apr;51(4):1131-7.
70. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of Applied Physiology.* 2005;98(4):1154-62.
71. Woods JA, Vieira VJ, Keylock KT. Exercise, inflammation, and innate immunity. *Immunology and allergy clinics of North America.* [Review]. 2009 May;29(2):381-93.
72. Bruunsgaard H, Pedersen BK. Age-related inflammatory cytokines and disease. *Immunology and allergy clinics of North America.* 2003 Feb;23(1):15-39.
73. Chung HY, Cesari M, Anton S, Marzetti E, Giovannini S, Seo AY, et al. Molecular inflammation: underpinnings of aging and age-related diseases. *Ageing research reviews.* [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2009 Jan;8(1):18-30.
74. Cintra DE, Ropelle ER, Pauli JR. Sistema Nervoso Central e Inflamação: descontrole nos mecanismos de fome e saciedade. *Obesidade e Diabetes : Fisiopatologia e sinalização Celular.* São Paulo: Sarvier; 2011. p. 405.

75. Freund A, Orjalo AV, Desprez PY, Campisi J. Inflammatory networks during cellular senescence: causes and consequences. *Trends in molecular medicine*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Review]. 2010 May;16(5):238-46.
76. Coico R, Sunshine G. *Imunologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
77. Bruunsgaard H, Pedersen M, Pedersen B. Aging and proinflammatory cytokines. *Current Opinion in Hematology*. 2001;8:131-6.
78. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Annals of the New York Academy of Sciences*. [Review]. 2000 Jun;908:244-54.
79. Krabbe KS, Pedersen M, Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly. *Experimental gerontology*. [Review]. 2004 May;39(5):687-99.
80. Bruunsgaard H, Andersen-Ranberg K, Jeune B, Pedersen AN, Skinhoj P, Pedersen BK. A high plasma concentration of TNF-alpha is associated with dementia in centenarians. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1999 Jul;54(7):M357-64.
81. Franceschi C, Bonafe M. Centenarians as a model for healthy aging. *Biochem Soc Trans*. 2003;31:457-61.
82. Martinis MD, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L. Inflammageing and lifelong antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity. *FEBS Lett*. 2005;579:2035-9.
83. Licastro F, Candore G, Lio D, Porcellini E, Colonna-Romano G, Franceschi C, et al. Innate immunity and inflammation in ageing: a key for understanding age-related diseases. *Immunity & ageing : I & A*. 2005 May 18;2:8.
84. Fagiolo U, Cossarizza A, Scala E, Fanales-Belasio E, Ortolani C, Cozzi E, et al. Increased cytokine production in mononuclear cells of healthy elderly people. *European journal of immunology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1993 Sep;23(9):2375-8.
85. Bruunsgaard H, Skinhøj P, Schroll M. Ageing, TNF- α and atherosclerosis. *Clin Exp Immunol*. 2000;121:255-60.
86. Paolisso G, Rizzo MR, Mazziotti G, Tagliamonte MR, Gambardella A, Rotondi M, et al. Advancing age and insulin resistance: role of plasma tumor necrosis factor-alpha. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1998;38:E294-E9.
87. Bruunsgaard H, Pedersen M, Pedersen BK. Aging and proinflammatory cytokines. *Current Opinion in Hematology*. 2001;8:131-6.

88. Smith LL, Anwar A, Fragen M, Rananto C, Johnson R, Holbert D. Cytokines and cell adhesion molecules associated with high-intensity eccentric exercise. *European journal of applied physiology*. 2000;82:5.
89. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.Review]. 1996 Mar 15;87(6):2095-147.
90. Varella PP, Forte WCN. Cytokines: a review. *Rev Brasileira de Alergia e Immunopatologia*. 2001;24(4):146-54.
91. Dinarello C, Arend W, Sims J, Smith D, Blumberg H, O'Neill L, et al. IL-1 family nomenclature. *Nature immunology*. [Letter]. 2010 Nov;11(11):973.
92. Somm E, Henrichot E, Pernin A, Juge-Aubry CE, Muzzin P, Dayer JM, et al. Decreased fat mass in interleukin-1 receptor antagonist-deficient mice: impact on adipogenesis, food intake, and energy expenditure. *Diabetes*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2005 Dec;54(12):3503-9.
93. Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annual review of immunology*. [Research Support, N.I.H., Extramural Review]. 2009;27:519-50.
94. Bruunsgaard H, Andersen-Ranberg K, Hjelmberg J, Pedersen BK, Jeune B. Elevated levels of tumor necrosis factor alpha and mortality in centenarians. *The American journal of medicine*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2003 Sep;115(4):278-83.
95. Roubenoff R, Grinspoon S, Skolnik PR, Tchetgen E, Abad L, Spiegelman D, et al. Role of cytokines and testosterone in regulating lean body mass and resting energy expenditure in HIV-infected men. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. [Clinical Trial Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2002 Jul;283(1):E138-45.
96. Chen G, Goeddel DV. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. *Science*. [Review]. 2002 May 31;296(5573):1634-5.
97. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2007;60(03):349-56.
98. Juge-Aubry CE, Henrichot E, Meier CA. Adipose tissue: a regulator of inflammation Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2005;19(4):547-66.
99. Maltais ML, Desroches J, Dionne IJ. Changes in muscle mass and strength after menopause. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2009;9(4):186-96.
100. Kent-Braun J. Skeletal Muscle Fatigue in Old Age: Whose Advantage? *Exerc Sport Sci*. 2009;37(1):3-9.

101. Cabrera MAS, Filho WJ. Obesidade em idosos: prevalência, distribuição e associação com hábitos e co-morbidades. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2001;45(5):494-501.
102. Brasil. Ministério da Saúde. Inquérito domiciliar sobre comportamento de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis 15 capitais e Distrito Federal, 2002-2003. Rio de Janeiro: INCA; 2004.
103. Pereira E, Teixeira C, Borgatto A, Daronco L. Relação entre diferentes indicadores antropométricos e a percepção da imagem corporal em idosas ativas. *Rev psiquiatr clín.* 2009;36(2):54-9.
104. Silva D, Petroski E. Associação entre diferentes proposições de pontos de corte para sobrepeso/obesidade e pressão arterial elevada em idosas. *R da Educação Física/UEM Maringá.* 2009;20(3):415-22.
105. Harrington J, Lee-Chiong T. Obesity and Aging. *Clinics in Chest Medicine.* 2009;30(3):609-14.
106. Shah NR, Braverman ER. Measuring adiposity in patients: the utility of body mass index (BMI), percent body fat, and leptin. *PLoS one.* [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2012;7(4):e33308.
107. Milewicz A. Menopausal obesity and metabolic syndrome - PolSenior study. *Minerva endocrinologica.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012 Mar;37(1):93-101.
108. Dick TJ, Lesser IA, Leipsic JA, Mancini GB, Lear SA. The effect of obesity on the association between liver fat and carotid atherosclerosis in a multi-ethnic cohort. *J Atherosclerosis.* 2012;12:00724-1.
109. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and Ageing.* 2010;39(4):412-23.
110. Zamboni M, Mazzali G, Fantin F, Rossi A, Di Francesco V. Sarcopenic obesity: A new category of obesity in the elderly. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 2008;18(5):388-95.
111. Narici MV, Maffulli N. Sarcopenia: characteristics, mechanisms and functional significance. *British Medical Bulletin.* 2010;95(1):139-59.
112. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.* 2008;11(6):693-700.

113. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz AV, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. [Research Support, N.I.H., Intramural]. 2006 Oct;61(10):1059-64.
114. Melton LJ, 3rd, Khosla S, Crowson CS, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. Epidemiology of sarcopenia. *Journal of the American Geriatrics Society*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2000 Jun;48(6):625-30.
115. Silva TAdA, Junior AF, Pinheiro MM, Szejnfeld VL. Sarcopenia associada ao envelhecimento: aspectos etiológicos e opções terapêuticas. *Rev Bras Reumatol [online]*. 2006;46(6):391-7.
116. Short KR, Nair KS. The effect of age on protein metabolism. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. 2000 Jan;3(1):39-44.
117. Short K, Vittone J, Bigelow M, Proctor D, Nair K. Age and aerobic exercise training effects on whole body and muscle protein metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;286:92–101.
118. Malta D, Merhy E. O percurso da linha do cuidado sob a perspectiva das doenças crônicas não transmissíveis. *Interface (Botucatu)*. 2010;14(34):593-606.
119. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature reviews Immunology*. [Research Support, N.I.H., Extramural Review]. 2011 Feb;11(2):85-97.
120. Pedersen BK. Muscles and their myokines. *The Journal of Experimental Biology* 2011;214:337-46.
121. Croisier JL, Camus G, Venneman I, Deby-Dupont G, Juchmes-Ferir A, Lamy M, et al. Effects of training on exercise-induced muscle damage and interleukin 6 production. *Muscle & nerve*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1999 Feb;22(2):208-12.
122. Buford TW, Anton SD, Clark DJ, Higgins TJ, Cooke MB. Optimizing the Benefits of Exercise on Physical Function in Older Adults. *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation*. [Review]. 2013 Dec 19.
123. Lustosa LP, Coelho FM, Silva JP, Pereira DS, Parentoni AN, Dias JM, et al. The effects of a muscle resistance program on the functional capacity, knee extensor muscle strength and plasma levels of IL-6 and TNF-alpha in pre-frail elderly women: a randomized crossover clinical trial--a study protocol. *Trials*. [Randomized Controlled Trial]. 2010;11:82.

124. Fletcher GF, Balady G, Blair SN, Blumenthal J, Caspersen C, Chaitman B, et al. Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation*. [Guideline Practice Guideline]. 1996 Aug 15;94(4):857-62.
125. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. [Practice Guideline Review]. 2009 Mar;41(3):687-708.
126. Kraemer WJ, Ratamess NA. Fundamentals of resistance training: progression and exercise prescription. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. [Review]. 2004 Apr;36(4):674-88.
127. Hernandez ESC, Barros JF. Efeitos de um programa de atividades físicas e educacionais para idosos sobre o desempenho em testes de atividades da vida diária. *Revista Brasileira Ciência e Movimento*. 2004;12(2):43-50.
128. Singh MA. Exercise comes of age: rationale and recommendations for a geriatric exercise prescription. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. [Review]. 2002 May;57(5):M262-82.
129. Tibana RA, Boulosa DA, Leicht AS, Prestes J. Women with metabolic syndrome present different autonomic modulation and blood pressure response to an acute resistance exercise session compared with women without metabolic syndrome. *Clinical physiology and functional imaging*. [Comparative Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2013 Sep;33(5):364-72.
130. Swift DL, Johannsen NM, Lavie CJ, Earnest CP, Church TS. The Role of Exercise and Physical Activity in Weight Loss and Maintenance. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2014;56(4):441-7.
131. de Souza JC, Tibana RA, de Sousa NM, de Souza VC, Karnikowski MG, Prestes J, et al. Association of cardiovascular response to an acute resistance training session with the ACE gene polymorphism in sedentary women: a randomized trial. *BMC cardiovascular disorders*. [Randomized Controlled Trial]. 2013;13:3.
132. Izquierdo M, Aguado X, Gonzalez R, Lopez JL, Hakkinen K. Maximal and explosive force production capacity and balance performance in men of different ages. *European journal of applied physiology and occupational physiology*. [Clinical Trial Comparative Study]. 1999 Feb;79(3):260-7.
133. Hakkinen K, Hakkinen A. Neuromuscular adaptations during intensive strength training in middle-aged and elderly males and females. *Electromyography and*

clinical neurophysiology. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1995 Apr-May;35(3):137-47.

134. Nogueira W, Gentil P, Mello SN, Oliveira RJ, Bezerra AJ, Bottaro M. Effects of power training on muscle thickness of older men. *International journal of sports medicine*. [Comparative Study]. 2009 Mar;30(3):200-4.

135. Aveiro MC, Navega MT, Granito RN, Rennó ACM, Oishi J. Efeitos de um programa de atividade física no equilíbrio e na força muscular do quadríceps em mulheres osteoporóticas visando uma melhoria na qualidade de vida. *Revista Brasileira Ciência e Movimento*. 2004;12(3):33-8.

136. LaStayo PC, Ewy GA, Pierotti DD, Johns RK, Lindstedt S. The Positive Effects of Negative Work: Increased Muscle Strength and Decreased Fall Risk in a Frail Elderly Population. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2003 May 1, 2003;58(5):M419-M24.

137. Campos GE, Luecke TJ, Wendeln HK, Toma K, Hagerman FC, Murray TF, et al. Muscular adaptations in response to three different resistance-training regimens: specificity of repetition maximum training zones. *European journal of applied physiology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2002 Nov;88(1-2):50-60.

138. Toigo M, Boutellier U. New fundamental resistance exercise determinants of molecular and cellular muscle adaptations. *European journal of applied physiology*. [Review]. 2006 Aug;97(6):643-63.

139. Tricoli V. Papel das ações musculares excêntricas nos ganhos de força e de massa muscular. *Revista da Biologia*. 2013;11(1):38-42.

140. Fleck SJ, Kraemer WJ. Fundamentos do treinamento de força muscular. Artmed, editor2002.

141. Ferreira AT. Fisiologia da Contração Muscular. *Rev Neurociências*. 2005;13(3):60-2.

142. Barroso R, Tricoli V, Ugrinowitsch C. Adaptações neurais e morfológicas ao treinamento de força com ações excêntricas. *Revista Brasileira Ciência e Movimento*. 2005;13:111-22.

143. Greiwe JS, Cheng BO, Rubin DC, Yarasheski KE, Semenkovich CF. Resistance exercise decreases skeletal muscle tumor necrosis factor α in frail elderly humans. *FASEB Journal*. 2001;15:475-82.

144. Fatouros IG, Tournis S, Leontsini D, Jamurtas AZ, Sxina M, Thomakos P, et al. Leptin and Adiponectin Responses in Overweight Inactive Elderly following Resistance Training and Detraining Are Intensity Related. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90:5970-597.

145. Peake J, Nosaka K, Suzuki K. Characterization of inflammatory responses to eccentric exercise in humans. *Exercise immunology review*. [Comparative Study Review]. 2005;11:64-85.
146. Cannon JG, St Pierre BA. Cytokines in exertion-induced skeletal muscle injury. *Molecular and cellular biochemistry*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. 1998 Feb;179(1-2):159-67.
147. Toft AD, Jensen LB, Bruunsgaard H, Ibfelt T, Halkjaer-Kristensen J, Febbraio M, et al. Cytokine response to eccentric exercise in young and elderly humans. *American journal of physiology Cell physiology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2002 Jul;283(1):C289-95.
148. MacIntyre DL, Reid WD, Lyster DM, McKenzie DC. Different effects of strenuous eccentric exercise on the accumulation of neutrophils in muscle in women and men. *European journal of applied physiology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2000 Jan;81(1-2):47-53.
149. Stupka N, Tarnopolsky MA, Yardley NJ, Phillips SM. Cellular adaptation to repeated eccentric exercise-induced muscle damage. *Journal of applied physiology*. [Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2001 Oct;91(4):1669-78.
150. Pedersen BK, Fischer CP. Beneficial health effects of exercise--the role of IL-6 as a myokine. *Trends in pharmacological sciences*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 Apr;28(4):152-6.
151. Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2002 Sep;16(11):1335-47.
152. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiological reviews*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2008 Oct;88(4):1379-406.
153. Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, Totsuka M, Sato K, Sugawara K. Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. *Cytokine kinetics*. *Exercise immunology review*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2002;8:6-48.
154. Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, Woods JA, Bishop NC, Fleshner M, et al. Position statement. Part one: Immune function and exercise. *Exercise immunology review*. [Review]. 2011;17:6-63.
155. Nguyen HX, Tidball JG. Interactions between neutrophils and macrophages promote macrophage killing of rat muscle cells in vitro. *J Physiol Pharmacol*. 2003;547:125-32.

156. Nguyen HX, Tidball JG. Null mutation of gp91phox reduces muscle membrane lysis during muscle inflammation in mice. *J Physiol Pharmacol.* 2003;553:833-41.
157. Matsudo S, Matsudo V. *Atividade física e obesidade, prevenção e tratamento.* Atheneu, editor. São Paulo 2007.
158. Wolfgang L. No association of interleukin-6 gene polymorphism (-174 G/C) with myocardial infarction or traditional cardiovascular risk factors. *International Journal of Cardiology.* 2004;97:205–12.
159. Antonicelli R, Olivieri F, Bonafè M, Cavallone L, Spazzafumo L, Marchegiani F, et al. The interleukin-6 -174 G/C promoter polymorphism is associated with a higher risk of death after an acute coronary syndrome in male elderly patients. *International Journal of Cardiology.* 2005;103(3):266-71.
160. Bennermo M, Held C, Stemme S, Ericsson CG, Silveira A, Green F, et al. Genetic predisposition of the Interleukin-6 response to inflammation: implications for a variety of major diseases? *Clin Chem.* 2004;50:2136-40.
161. Roth SM, Schrage MA, Lee MR, Metter EJ, Hurley BF, Ferrell RE. Interleukin-6 (IL6) genotype is associated with fat-free mass in men but not women. *J Gerontol A Biol SciMed Sci.* 2003;58:B1085-B8.
162. Walston J, Arking DE, Fallin D, Li T, Beamer B, Xue Q. IL-6 gene variation is not associated with increased serum levels of IL-6, muscle, weakness, or frailty in older women. *Exp Gerontol* 2005;40:344-52.
163. Willoughby DS, VanEnk C, Taylor L. Effects of concentric and eccentric contractions on exercise-induced muscle injury, inflammation, and serum IL-6. *J Exerc Physiol.* 2003;6:8-15.
164. Kanda K, Sugama K, Hayashida H, Sakuma J, Kawakami Y, Miura S, et al. Eccentric exercise-induced delayed-onset muscle soreness and changes in markers of muscle damage and inflammation. *Exercise immunology review.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2013;19:72-85.
165. *Cardiologia SBd. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial.* In: *Cardiologia. SBd,* editor. 2010.
166. Bouchard DR, Dionne IJ, Brochu M. Sarcopenic/Obesity and Physical Capacity in Older Men and Women: Data From the Nutrition as a Determinant of Successful Aging (NuAge)—the Quebec Longitudinal Study. *Obesity.* 2009;17(11):2082-8.
167. Harris T, Ferrucci L, Tracy R, Corti M, Wacholder S, Ettinger W, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *The American Journal of Medicine.* 1999;106:506-12.

168. Olomolaiye O, Wood NA, Bidwell JL. A novel N1aIII polymorphism in the human IL-6 promoter. *European journal of immunogenetics : official journal of the British Society for Histocompatibility and Immunogenetics*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1998 Apr-Jun;25(2-3):267.
169. Brown LE, Weir JP. Procedures recommendation I: Accurate assessment of muscular strength and power. *Journal of Exercise Physiology*. 2001;4(1):21.
170. Tibana R, Prestes J, Nascimento D, Martins O, Santana F, Balsamo S. Higher Muscle Performance in Adolescents Compared With Adults After a Resistance Training Session With Different Rest Intervals. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2012;26:1027-32.
171. Willoughby DS, McFarlin B, Bois C. Interleukin-6 expression after repeated bouts of eccentric exercise. *International journal of sports medicine*. [Clinical Trial Comparative Study]. 2003 Jan;24(1):15-21.
172. Zanni F, Vescovini R, Biasini C, Fagnoni F, Zanlari L, Telera A, et al. Marked increase with age of type 1 cytokines within memory and effector/cytotoxic CD8+ T cells in humans: a contribution to understand the relationship between inflammation and immunosenescence. *Exp Gerontol*. 2003 38(9):981-7.
173. Cottam DR, Mattar SG, Barinas-Mitchell E, Eid G, Kuller L, Kelley DE, et al. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. *Obesity surgery*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2004 May;14(5):589-600.
174. LaStayo P, Pierotti D, Pifer J, Hoppeler H, Lindstedt S. Eccentric ergometry: increases in locomotor muscle size and strength at low training intensities. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;278:R1282–R8.
175. Dudley G, Tesch P, Harris R, Golden C, Buchanan P. Influence of eccentric actions on the metabolic cost of resistance exercise. *Aviat Space Environ Med*. 1991;62:678-82.
176. Machado M. O papel dos micro-traumas e das células satélites na plasticidade muscular. *Arquivos em Movimento*. 2011;3:103-16.
177. Lin H. Epidemiological Analysis of Factors Influencing an Episode of Exertional Rhabdomyolysis in High School Students. *American Journal of Sports Medicine*. 2005;34(3):481-6.
178. Hameed M, Toft A, Pedersen B, Harridge S, Goldspink G. Effects of eccentric cycling exercise on IGF-I splice variant expression in the muscles of young and elderly people. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2007;18(4):447-52.

179. Vyver M, Myburgh K. Cytokine and satellite cell responses to muscle damage: interpretation and possible confounding factors in human studies. *Journal of Muscle Research and Cell Motility* 2012;33:177-85.
180. Yamin C, Amir O, Sagiv M, Attias E, Meckel Y, Eynon N, et al. ACE ID genotype affects blood creatine kinase response to eccentric exercise. *J Appl Physiol*. 2007;103:2057- 61.
181. Pedersen BK, Ostrowski K, Rohde T, Bruunsgaard H. The cytokine response to strenuous exercise. *Can J Physiol Pharmacol*. 1998;76(5):505-11.
182. Steinberg JG, Ba A, Bregeon F, Delliaux S, Jammes Y. Cytokine and oxidative responses to maximal cycling exercise in sedentary subjects. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 Jun;39(6):964-8.
183. Bruunsgaard H, Galbo H, Halkjaer-Kristensen J, Johansen T, MacLean D, Pedersen B. Exercise-induced increase in serum interleukin-6 in humans is related to muscle damage. *J Physiol* 1997;499:833-84.
184. Malm C. Exercise-induced muscle damage and inflammation: fact or fiction? *Acta physiologica Scandinavica*. [Review]. 2001 Mar;171(3):233-9.
185. Jamurtas ZA, Fatouros IG. Eccentric Exercise, Muscle Damage and Oxidative Stress In: Zaslav DKR, editor. *An International Perspective on Topics in Sports Medicine and Sports Injury InTech*; 2012. p. 113-30.
186. Cesari M, Penninx BW, Pahor M, Lauretani F, Corsi AM, Rhys Williams G, et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2004 Mar;59(3):242-8.
187. Tajra V, Tibana RA, Vieira DC, de Farias DL, Teixeira TG, Funghetto SS, et al. Identification of high responders for interleukin-6 and creatine kinase following acute eccentric resistance exercise in elderly obese women. *Journal of science and medicine in sport / Sports Medicine Australia*. 2013 Oct 18.
188. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration and adaption. *Physiol Rev* 2000;80:1055-81.
189. Deuster PA, O'Connor FG, Kenney K, Heled Y, Muldoon S, Contreras-Sesvold C, et al. Creatine Kinase Clinical Considerations: Ethnicity, Gender and Genetics. In: *Uniformed Services University of the Health Sciences F. Edward Hébert School of Medicine Departments of Military and Emergency Medicine N, and Anesthesiology, editor. NATO Science and Technology Organization*; 2009.

190. McFarlin BK, Flynn MG, Campbell WW, Stewart LK, Timmerman KL. TLR4 is lower in resistance-trained older women and related to inflammatory cytokines. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(11):1876-83.
191. Kaplanski G, Farnarier C, Kaplanski S, Porat R, Shapiro L, Bongrand P, et al. Interleukin-1 induces interleukin-8 secretion from endothelial cells by a juxtacrine mechanism. *Blood.* [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1994 Dec 15;84(12):4242-8.
192. Brandt C, Pedersen BK. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. *Journal of biomedicine & biotechnology.* [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2010;2010:520258.
193. Chan MH, Carey AL, Watt MJ, Febbraio MA. Cytokine gene expression in human skeletal muscle during concentric contraction: evidence that IL-8, like IL-6, is influenced by glycogen availability. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2004 Aug;287(2):R322-7.
194. Steensberg A. The role of IL-6 in exercise-induced immune changes and metabolism. *Exercise immunology review.* [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2003;9:40-7.
195. Vincent B, Windelinckx A, Nielens H, Ramaekers M, Leemputte M, Hespel P, et al. Protective role of α -actinin-3 in the response to an acute eccentric exercise bout. *J Appl Physiol.* 2010;109:564-73.
196. Patel JA, Nair S, Ochoa EE, Huda R, Roberts NJ, Chonmaitree T. Interleukin-6 -174 and tumor necrosis factor α -308 polymorphisms enhance cytokine production by human macrophages exposed to respiratory viruses. *Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research.* [Research Support, N.I.H., Extramural]. 2010 Dec;30(12):917-21.
197. Patel JA, Nair S, Revai K, Grady J, Saeed K, Matalon R, et al. Association of proinflammatory cytokine gene polymorphisms with susceptibility to otitis media. *Pediatrics.* [Multicenter Study Research Support, N.I.H., Extramural]. 2006 Dec;118(6):2273-9.
198. Cesari M, Penninx B, Pahor M, et. a. Inflammatory markers and physical performance in older persons: The InCHIANTI Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:M242-M8.
199. Taaffe D, Harris T, Ferrucci L, Rowe J, Seeman T. Cross-sectional and prospective relationships of interleukin-6 and C-reactive protein with physical performance in elderly persons: MacArthur studies of successful aging. . *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000;55:M709–M15.

200. Silva A, Oliveira H, Tavares A, Funghetto S, Prestes J, Karnikowski M. Comparison of inflammatory, metabolic, and anthropometric parameters in elderly women with and without insulin resistance. *Res Aging* 2012;34:261–74.
201. Silva AO, Tibana RA, Karnikowski MGO, Funghetto SS, Prestes J. Inflammatory status in older women with and without metabolic syndrome: is there a correlation with risk factors? *Clinical Interventions in Aging* (Online). 2013:361-7.
202. Conceicao MS, Libardi CA, Nogueira FR, Bonganha V, Gaspari AF, Chacon-Mikahil MP, et al. Effects of eccentric exercise on systemic concentrations of pro- and anti-inflammatory cytokines and prostaglandin (E2): comparison between young and postmenopausal women. *European journal of applied physiology*. [Comparative Study Controlled Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012 Sep;112(9):3205-13.
203. Cordova C, Lopes ESF, Jr., Pires AS, Souza VC, Brito CJ, Moraes CF, et al. Long-term resistance training is associated with reduced circulating levels of IL-6, IFN-gamma and TNF-alpha in elderly women. *Neuroimmunomodulation*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011;18(3):165-70.
204. Phillips CM, Perry IJ. Does Inflammation Determine Metabolic Health Status in Obese and Nonobese Adults? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(10):E1610-E9.
205. Cortez-Cooper M, Meaders E, Stallings J, Haddow S, Kraj B, Sloan G, et al. Soluble TNF and IL-6 receptors: indicators of vascular health in women without cardiovascular disease. *Vasc Med*. 2013;18(5):282-9.
206. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. [Guideline Practice Guideline Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2003 Jan 28;107(3):499-511.
207. Corrêa CR, Burini CR. Proteínas plasmáticas reativas positivas a fase aguda. *Jornal Brasileiro de Reumatologia*. 2000;36:26-34.
208. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference interval and epidemiological applications. *Clin Chem*. 1997;43:52-8.
209. Hammett CJ, Oxenham HC, Baldi JC, Doughty RN, Ameratunga R, French JK, et al. Effect of six months' exercise training on C-reactive protein levels in healthy elderly subjects. *Journal of the American College of Cardiology*. [Clinical Trial Letter Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2004 Dec 21;44(12):2411-3.

210. Marcell TJ, Mcauley KA, Traustadottir T, Reaven PD. Exercise training is not associated with improved levels of C-reactive protein or adiponectin. *Metabolism* 2005;54:533-41.
211. Nassis GP, Papantakou K, Skenderi K, Triandafillopoulou M, Kavouras SA, Yannakoulia M, et al. Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls. *Metabolism* 2005(54):1472-9.
212. Peake JM, Nosaka K, Muthalib M, Suzuki K. Systemic inflammatory responses to maximal versus submaximal lengthening contractions of the elbow flexors. *Exercise immunology review*. [Comparative Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006;12:72-85.
213. de Salles BF, Simao R, Fleck SJ, Dias I, Kraemer-Aguiar LG, Bouskela E. Effects of resistance training on cytokines. *International journal of sports medicine*. [Review]. 2010 Jul;31(7):441-50.
214. Stewart LK, Flynn MG, Campbell WW, Craig BA, Robinson JP, Timmerman KL, et al. The influence of exercise training on inflammatory cytokines and C-reactive protein. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 Oct;39(10):1714-9.
215. Ricciardi R, Talbot LA. Use of bioelectrical impedance analysis in the evaluation, treatment, and prevention of overweight and obesity. *J Am Acad Nurse Pract*. 2007;19:235-41.
216. Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, Rifai N, Rimm EB. Leisure-time physical activity and reduced plasma levels of obesity-related inflammatory markers. *Obesity research*. [Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2003 Sep;11(9):1055-64.
217. Cauci S, Di Santolo M, Ryckman KK, Williams SM, Banfi G. Variable number of tandem repeat polymorphisms of the interleukin-1 receptor antagonist gene IL-1RN: a novel association with the athlete status. *BMC medical genetics*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010;11:29.
218. Dinarello CA. Blocking IL-1 in systemic inflammation. *The Journal of experimental medicine*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. 2005 May 2;201(9):1355-9.
219. Hurme M, Santtila S. IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) plasma levels are coordinately regulated by both IL-1Ra and IL-1beta genes. *Eur J Immunol*. 1998;28:2598-602.

220. Nieman DC, Henson DA, Smith LL, Utter AC, Vinci DM, Davis JM, et al. Cytokine changes after a marathon race. *Journal of applied physiology*. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2001 Jul;91(1):109-14.
221. Fielding RA, Manfredi TJ, Ding W, Fiatarone MA, Evans WJ, Cannon JG. Acute phase response in exercise. III. Neutrophil and IL-1 beta accumulation in skeletal muscle. *The American journal of physiology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1993 Jul;265(1 Pt 2):R166-72.
222. Mahoney DJ, Safdar A, Parise G, Melov S, Fu M, MacNeil L, et al. Gene expression profiling in human skeletal muscle during recovery from eccentric exercise. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008 Jun;294(6):R1901-10.
223. Dennis RA. Interleukin-1 polymorphisms are associated with the inflammatory response in human muscle to acute resistance exercise. *The Journal of Physiology*. 2004;560(3):617-26.
224. Duff GW. Evidence for genetic variation as a factor in maintaining health. *Am J Clin Nutr* 2006;83:431S-5S.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A Senhora está sendo convidada a participar do projeto de pesquisa denominado: “Associação do polimorfismo – 174 C/G da região promotora do gene IL-6 e produção de marcadores inflamatórios após o treinamento de força excêntrico em mulheres idosas com sobrepeso ou com obesidade”.

O nosso objetivo é avaliar a relação do polimorfismo do nucleotídeo único (C→G) encontrado na posição -174 da região promotora do gene para IL-6 e das citocinas inflamatórias: a interleucina 6, interleucina 1 beta, fator de necrose tumoral, proteína C reativa que funcionam no nosso corpo como mensageiros para ajudar na regulação das defesas de nosso organismo com, após o treinamento de força excêntrico, em mulheres idosas com sobrepeso ou obesidade.

A senhora receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-la.

A sua participação será através de seu comparecimento nas consultas que irão avaliar como o seu corpo se comporta antes e após o exercício físico e para isso iremos realizar alguns exames como densitometria óssea, avaliação da força muscular em um aparelho de musculação e também testes de capacidade para verificarmos como está a sua agilidade, equilíbrio e flexibilidade. Igualmente faremos avaliação de como está o seu coração por meio de um eletrocardiograma de repouso e o estado do seu pulmão por meio de um exame de ergoespirometria.

Após esses exames realizaremos as coletas de sangue para exame de ácido úrico, ureia, creatina quinase e citocinas inflamatórias. Coletaremos com a sua permissão 25 ml de sangue venoso de seu braço antes e após fazermos o exercício físico. Precisaremos coletar ao término de seu exercício 1 ml de sangue do lóbulo de sua orelha e mais 3 ml de sangue nas primeiras 3, 24 e 48 horas após a atividade física no seu braço para verificarmos o efeito do exercício físico no seu organismo. O sangue coletado será utilizado somente para fins de pesquisa sendo descartado o que não será utilizado.

Informamos que a senhora poderá ter acesso a seus dados genéticos, assim como tem o direito de retirá-los de bancos onde se encontrem armazenados, a

qualquer momento.

Em função da coleta de sangue, poderão ocorrer algumas manchas no local de onde será retirado o sangue o que desaparecerá em alguns dias, e caso não ocorra estaremos a disposição no telefone que consta nessa folha. Desconfortos musculares e dores nas pernas poderão ocorrer após o exercício o que desaparecerá em alguns dias, e caso não ocorra estaremos a disposição no telefone que consta nessa folha.

A primeira consulta ocorrerá no Centro de Saúde e as outras avaliações serão realizadas na Universidade Católica no Laboratório de Estudos em Atividade Física e Saúde na data combinada de acordo com a sua disponibilidade. Não existe obrigatoriamente, um tempo pré-determinado, para fazermos as avaliações. Será respeitado o tempo de cada um para fazê-lo.

A senhora pode se recusar a responder qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para a senhora.

Comprometemo-nos a proteger os seus dados pessoais, os resultados de exames e testes, bem como do prontuário, pois somente terão acesso aos mesmos somente os pesquisadores envolvidos, não permitindo assim o acesso a outras pessoas que não estiverem envolvidas na pesquisa. Assim sendo, garantiremos medidas e cuidados para assegurar a sua privacidade e evitar qualquer tipo ou situação de estigmatização e discriminação.

Ao término das avaliações lhe será entregue a cópia dos exames e dos laudos, porém ficará de sua escolha saber dos resultados dos exames. Os resultados da pesquisa serão divulgados por meio de publicação em revistas científicas. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sobre a guarda do pesquisador.

Caso a senhora manifeste interesse em continuar a praticar exercício físico com orientação dos profissionais de saúde sem ônus lhe encaminharemos para Universidade da Terceira Idade que é um programa desenvolvido pela Universidade Católica de Brasília.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal e com o número de protocolo 035/2011.

Se a Senhora tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, assinatura do

termo de consentimento livre e esclarecimento ou os direitos do sujeito da pesquisa, por favor, telefone para Silvana Schwerz Funghetto, na Universidade de Brasília telefone: 33767487 no horário de 08:00- 18:00 ou 81751975 no horário das 08:00 às 20:00 horas ou para o Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal no telefone 3325-4955 no horário das 08:00 às 12:00 horas e das 14:00 às 17:00 horas.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o sujeito da pesquisa.

Nome / assinatura:

Silvana Schwerz Funghetto

APÊNDICE B - INSTRUMENTO ADOTADO NA CONSULTA DE ENFERMAGEM



ANAMNESE

1. IDENTIFICAÇÃO	
Iniciais _____ Idade: _____ anos	
Sexo: () M () F	Procedência: _____ Grau de Escolaridade: _____
Trabalha? () Sim () Não – Qual o seu trabalho? _____ Estado civil _____	
Endereço: _____	
Já foi hospitalizado antes: () S () N Por quanto tempo? _____	Motivo: _____
	Qual? alergias _____
2. ANTECEDENTES PESSOAIS	
Doenças Pré-existentes: () HAS () DM () Cardiopatias () Doenças respiratórias () Outros () Cirurgias () Alergias	
FATORES DE RISCO:	
() Tabagismo () Etilismo () Sedentarismo () Câncer () Obesidade () Hipercolesterolemia () Triglicerídeos elevados	
3. ANTECEDENTES FAMILIARES	
() Cardiopatias () Câncer () HAS () DM () Hipercolesterolemia () TB () Outros	
4. ANTECEDENTES GINECOLÓGICOS – (somente para mulheres)	
Menopausa: _____	Método contraceptivo: () SIM () NÃO
Paridade: Gesta _____/_____ outros _____	Qual? _____
	Climatério: _____
5 HÁBITOS E CONDIÇÕES DE VIDA.	
Renda familiar: () < 1 S.M. () 1 a 3 S.M. () 4 a 5 S.M. () 6 a 10 S.M. () > 10 S.M.	
ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO: () Em pé () Sentado () Caminhando SONO E REPOUSO: () Insônia () Dificuldade em conciliar o sono () Acorda várias vezes à noite () Sonolência durante o dia () Dorme durante o dia () Acorda cansada () Acorda descansada () S/ alterações Dorme _____/h por noite.	
EXERCÍCIO FÍSICO: Qual? _____ x/ semana	
ALIMENTAÇÃO:	
Nº de refeições por dia: _____	Alimentação preferida: () Carne vermelha () Aves () Peixe () laticíneos () Verduras/legumes () Frutas () Massas () Frituras () Cereais () Sucos () doce
Tem restrição alimentar? () S () N Se sim, a qual alimento? _____	Quantos copos de água bebe por dia? _____ Obs.: _____
ATIVIDADE SEXUAL: () Ativa () Inativa () Uso de preservativo () mais de um parceiro	
8. EXAME FÍSICO	
SINAIS VITAIS: T: _____ °C FC: _____ bpm FR: _____ irpm PA: _____ mmHg DADOS ANTROPOMÉTRICOS: Altura _____ Peso: _____ IMC: _____ RCQ: _____ CP _____	
NEUROLÓGICO	
() Consciente () Orientado () Confuso () Agitado () Torpor () Inconsciente () Falhas de memória	
ESTADO NUTRICIONAL:	
() Obeso () desnutrido () Normal () relato de ganho ponderal () Relato de perda ponderal	
MOVIMENTAÇÃO	
() Deambula () Deambula com ajuda () Cadeira de rodas () Muletas () S/ movimentação () outros	
PELE E MUCOSAS	
() Corada () hidratada () Acianótica () Anictérica () Edema () Descorada () Desidratada () Cianose () Icterícia () Lesões () Hematomas () Estrias () unhas	

<p>CABEÇA / PESCOÇO</p> <p>Couro Cabeludo: () Boa higiene () Cicatriz () Lesão () Caspas/seborréia () Alopecia</p> <p>Olhos: () Sem alterações () Redução da acuidade visual () Infecção () Uso de lentes corretivas () Exoftalmia () Isocoria () Anisocoria () Fotorreação () Córnea translúcida () Córnea opacificada () Pterígio () Conjuntivas coradas</p> <p>Ouvidos: () Audição normal () Redução da acuidade auditiva () Zumbido () Infecção () Boa higiene () Prótese auditiva () Cerume () Outros</p> <p>Nariz: () S/ anormalidades () Coriza () Epistaxe () Obstrução () Desvio de septo () Outros</p> <p>Boca: () S/ anormalidades () Cáries () Perda dentária () Boa higiene () Higiene precária () Gengivite () Prótese dentária () Lesões () Língua</p> <p>Pescoço: () S/ anormalidades () Linfonodos palpáveis () Tireóide aumentada () Turgência de jugular () Mobilidade preservada</p>
<p>MÚSCULO ESQUELÉTICO</p> <p>- Muscular: () Sem Alteração () Mialgia () Outra alteração: _____</p> <p>- Membros superiores : () Plegia _____ () Paresia _____ () Edema () Amputações () Parestesia _____ () Pulsos periféricos palpáveis () Lesões () Outros</p> <p>- Membros Inferiores: () Plegia _____ () Parestesia _____ () Paresia _____ () Edema _____ () Pulso periférico palpáveis _____ () amputações () Lesões () Outros</p> <p>- Esquelético : () Sem Alteração () Lordose () Cifose () Escoliose () outros _____</p>
<p>TORAX</p> <p>Inspeção: () S/ alteração anatômica () Alteração anatômica _____ () Lesões () Tiragem intercostal () Uso de músculos acessórios da respiração Palpação: () Expansão normal () Frêmito vocal preservado () Expansão diminuída Percussão () ressonante () maciço () timpânico Ausculta: () Murmúrio vesicular () Murmúrio vesicular diminuído () Roncos () Sibilos () Creptos () Estertores</p>
<p>PADRÃO RESPIRATÓRIO/ OXIGENAÇÃO</p> <p>() Ar ambiente () Oxigenoterapia () Eupneico () Dispneico () Taquipneico</p>
<p>MAMAS</p> <p>Inspeção: () Simétricas () Lesão nos mamilos () Retrações Palpação: () Presença de nódulos palpáveis () Dor () Mastectomia () Ginecomastia () Secreção () linfonodos () Outros _____</p>
<p>CORAÇÃO</p> <p>Inspeção: () Ictus cordis visível () não Palpação: () frêmitos () Ictus cordis palpável () não Ausculta: () Ritmo regular () Taquicardia () Bradicardia () Sopros () Relato de precordialgia () bulhas normofonéticas</p>
<p>ABDOME</p> <p>Inspeção: () Plano () Distendido () Globoso () Ascítico Ausculta: () RHA Presente () RHA ausentes</p> <p>Percussão: () Timpânico () Sub- maciço () Maciço () teste de Piparote () teste de Giordano Limites do fígado _____ cm Palpação: () Doloroso () Gastrostomia () Jejunostomia () Colostomia () Incisão cirúrgica () Esplenomegalia () Hepatomegalia () Massas () Resistência à palpação () Indolor () Dor _____ () Flacidez () teste de Blumberg () teste de Murphy () Órgãos palpáveis</p> <p>ELIMINAÇÕES INTESTINAIS: () Mudança no hábito intestinal () Freqüência _____/ Dia () Flatulência () Constipação () Diarréia _____/Dia () Melena () S/ alterações () Uso de Medicamento: _____</p>
<p>ELIMINAÇÕES URINÁRIAS</p> <p>() S/ alterações () Disúria () hematúria () nictúria () incontinência urinária () Polaciúria () cálculo renal Incontinência () SVD () Cistostomia () Outros: _____</p>
<p>GENITAL</p> <p>Feminino: () Sem Alteração () Leucorréia () Odor () Prurido () Lesões () Candidíase () Outros _____</p> <p>Masculino: () Sem Alteração () Edema () Lesões () Fimose () Infecção () Secreção () Outros _____</p> <p>Períneo: () Sem Alteração () Hiperemia () lesão:</p>
<p>DOR Localização :</p> <p>Tipo:</p>

Medicações prescritas (Nome, dosagem, via e indicação)

ANEXO A – QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação às pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor, responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre que: atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal. Atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza por pelo menos 10 minutos contínuos de cada vez.

1a Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício? dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

1b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**? horas: _____ Minutos: _____

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**) dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**? horas: _____ Minutos: _____

3a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração. dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?
horas: _____ Minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentada todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo estudando, sentada enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentada ou deitada assistindo a TV. Não inclua o tempo gasto sentada durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?
_____ horas ____ minutos

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana**? _____ horas ____ minutos

ANEXO B – INSTRUMENTO UTILIZADO AVALIAÇÃO ORTOPÉDICA E FUNCIONAL

Nome _____

Data: ____ / ____ / ____

Idade: _____ Sexo: M () F () Data de Nascimento: ____ / ____ / ____

Histórico de Lesão:

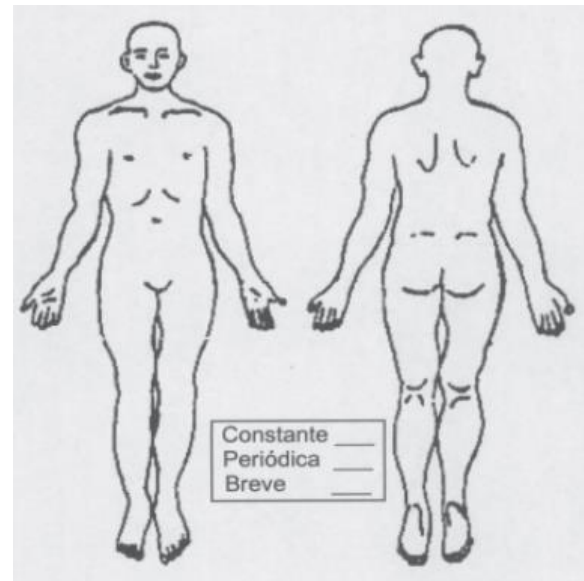
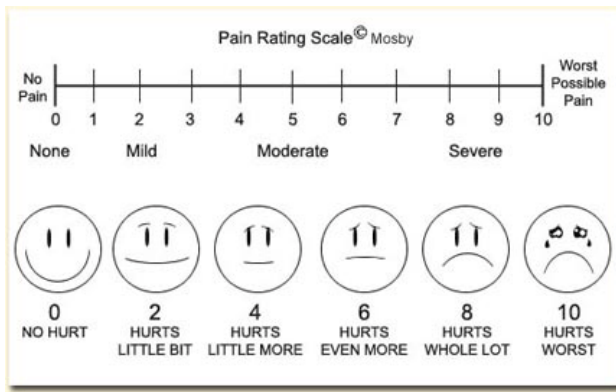
1- A senhora possui alguma doença e/ou lesão ortopédica diagnosticada?

() Sim () Não Qual (ais)?

Local (ais):

2- A senhora sente dor em algum local do corpo?

() Sim () Não Local (ais):



3- Já realizou alguma cirurgia ortopédica (cirurgia no sistema musculoesquelético ou nervoso)?

() Sim () Não Qual (ais)?

Local (ais):

4- Observado edema/derrame articular no(a) participante?

() Sim () Não Qual (ais)?

Local (ais):

5- Teste de Alcance Funcional: 1°: _____ cm. 2°: _____ cm.

6- Teste de Alcance Lateral: 1°: _____ cm. 2°: _____ cm.

7- Flexicurva: Xtotal: _____ Xmeio: _____ H: _____

Observação:

ANEXO C- OFÍCIO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA APROVANDO SEU DESENVOLVIMENTO



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/SES-DF

PARECER Nº 0088/2011

PROCOLO Nº DO PROJETO: 035/2011 – ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO – 174 C/G DA REGIÃO PROMOTORA DO GENE DA IL-6 E PRODUÇÃO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS APÓS O TREINAMENTO DE FORÇA EXCÊNTRICO EM MULHERES IDOSAS COM SOBREPESO E OBESIDADE.

Instituição Pesquisada: Secretaria de Saúde do Distrito Federal/SES-DF.

Área Temática Especial: Grupo III (não pertencente à área temática especial), Ciências da Saúde.

Validade do Parecer: 30/03/2013

Tendo como base a Resolução 196/96 CNS/MS, que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras em pesquisa envolvendo seres humanos, assim como as suas resoluções complementares, o Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, após apreciação ética, manifesta-se pela **APROVAÇÃO DO PROJETO**.

Esclarecemos que o pesquisador deverá observar as responsabilidades que lhe são atribuídas na Resolução 196/96 CNS/MS, inciso IX.1 e IX.2, em relação ao desenvolvimento do projeto. **Ressaltamos a necessidade de encaminhar o relatório parcial e final, além de notificações de eventos adversos quando pertinentes.**

Brasília, 30 de março de 2011.

Atenciosamente,

Maria Rita Carvalho Garbi Novaes
Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF
Coordenadora

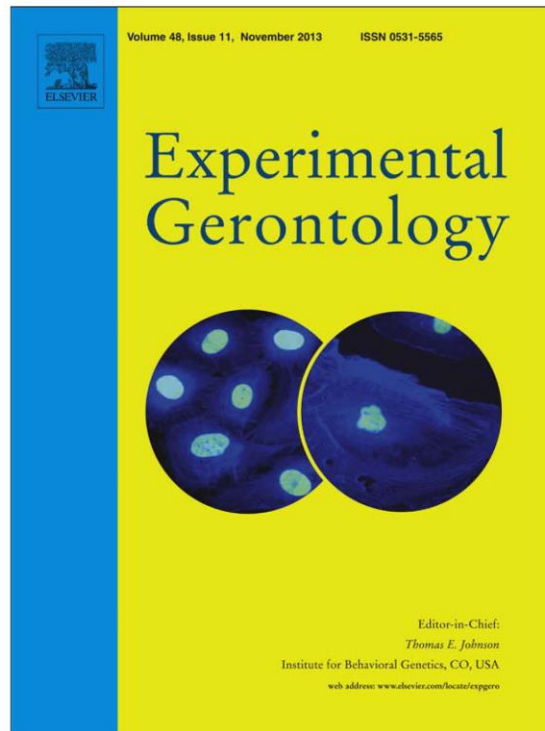
AL/CEP/SES-DF

Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde - SES
Comitê de Ética em Pesquisa
Fone: 325-4955 - Fone/Fax: 326-0114 - e-mail: cepesedf@saude.df.gov.br
SMHN - Q. 501 - Bloco "A" - Brasília - DF - CEP: 70.710-907

BRASILIA - PATRIMONIO CULTURAL DA HUMANIDADE

**ANEXO D – ARTIGO INTERLEUKIN-6 -174G/C GENE POLYMORPHISM
AFFECTS MUSCLE DAMAGE RESPONSE TO ACUTE ECCENTRIC
RESISTANCE EXERCISE IN ELDERLY OBESE WOMEN**

Provided for non-commercial research and education use.
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/authorsrights>



Interleukin-6 – 174G/C gene polymorphism affects muscle damage response to acute eccentric resistance exercise in elderly obese women



Silvana Scherz Funghetto ^{a,*}, Jonato Prestes ^b, Alessandro de Oliveira Silva ^{b,c}, Darlan L. Farias ^b, Tatiane G. Teixeira ^b, Denis Cesar Leite Vieira ^b, Vinícius C. Souza ^a, Nuno M.F. Sousa ^d, James W. Navalta ^e, Gislane F. Melo ^b, Margô Gomes de Oliveira Karnikowski ^a

^a University of Brasilia, Graduation Program in Health Sciences, Brasilia, Brazil

^b Catholic University of Brasilia, Graduation Program in Physical Education and Health, Brasilia, Brazil

^c Center University of Brasilia, DF, Brazil

^d University of Sao Paulo, Graduation Program Interunits in Bioengineering, Sao Carlos, Brazil

^e Department of Kinesiology and Nutrition Sciences of the University of Nevada, Las Vegas, NV, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 February 2013

Received in revised form 12 August 2013

Accepted 19 August 2013

Available online 24 August 2013

Section Editor: B. Grubeck-Loebenstein

Keywords:

Genetics

Eccentric resistance training

Aging

Creatine kinase

Interleukin-6

ABSTRACT

The IL-6 gene polymorphism has been associated with disease prevalence and different physiological responses to exercise. Eccentric resistance exercise (ERE) is considered a nonpharmacological tool to prevent the chronic degenerative profile associated with aging and obesity. Consequently, the aim of the present study was to investigate the influence of IL-6 – 174G/C polymorphism on acute interleukin-6 (IL-6) and creatine kinase (CK) temporal response to ERE in elderly obese women. Ninety women completed seven sets of ten repetitions (eccentric only) of an acute ERE session at 110% of the ten repetitions maximum (10RM). IL-6 genotypes displayed no difference at baseline. ERE induced changes in CK concentration over time occurred only in the GG group, $F(2,619, 136.173) = 5.199, p = 0.003$, with CK activity increased from 106.8 ± 6.9 U/l pre-intervention to 122.7 ± 11.2 U/l at 24 h and 131.9 ± 14.4 U/l at 48 h post-exercise. IL-6 concentration in the GG group was lower than the CC/CG group only at 0 h post-exercise (3.78 ± 0.58 pg/ml versus 6.51 ± 1.91 pg/ml, $p = 0.030$). Only the GG genotype group had higher CK activity 24–48 h following ERE and greater CK integral values, while IL-6 activity over 48 h was higher in the CC/CG genotype group. In conclusion, IL-6 genotype affects CK and IL-6 in response to ERE. It is of interest that the ERE protocol induced an elevation in CK, indicating possible muscle damage without exacerbating IL-6 and CK for the GG genotype.

© 2013 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Increased aging and longevity, evidenced by demographic and epidemiological data are a worldwide phenomena, especially in women, who live an average of seven years more than men (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1993). Elderly individuals are affected by changes in body composition, such as increased prevalence of obesity, and loss of muscle mass and strength (sarcopenia), which is associated with functional limitations and increased mortality (Baker and Cutlip, 2010; Silva et al., 2013). Additionally, the aging process is accompanied by increased levels of blood markers of inflammation, including interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and C reactive protein (CRP) (Silva et al., 2012).

Eccentric resistance exercise (ERE) has been shown to stimulate muscle growth and allows a higher force production compared to concentric training, maximizing the structural and functional muscle responses at

the lowest energetic cost to the individual (Hortobagyi, 2003). This is particularly interesting for frail elderly individuals with low muscular and cardiorespiratory fitness. Additionally, the adaptation or maladaptation of skeletal muscle to eccentric exercise is associated with the degree of muscle damage (Baker and Cutlip, 2010), which can be indirectly measured by blood levels of creatine kinase (CK). Acute inflammation, IL-6 and CK are related to the muscle damage response to exercise (Bruunsgaard et al., 1997) and can be influenced by genetic factors.

In this regard, the human IL-6 gene is mapped to chromosome 7p21–24 with an upstream promoter containing 303 bp. A functional – 174G/C polymorphism of IL-6 has been reported in the promoter region of the IL-6 gene, a G-to-C substitution (rs13447445), in which the G allele has been associated with an increased transcriptional response (Fishman et al., 1998). The frequency of the – 174G allele varies from 45 to 100% in the worldwide population (Borinskaya et al., 2013). This polymorphism may influence IL-6 transcription, cardiovascular disease rates (Jenny et al., 2002), triglycerides, cholesterol (Henningsson et al., 2006) and blood glucose (McKenzie et al., 2004). It has been shown that young individuals with one or more of the – 174C allele presented greater increase and higher peak CK values as compared with individuals

* Corresponding author at: University of Brasilia, UnB Ceilândia Campus, QNN, 14 AE, Guarirôba, Ceilândia, 72220-140, Brasilia, DF, Brazil.

E-mail address: silvana.funghetto@gmail.com (S.S. Funghetto).

homozygous for the G allele. Furthermore, carriers of the CC genotype exhibited greater than a threefold increase in CK response following an isokinetic eccentric protocol consisting of 50 maximal elbow flexions at 120°/s in the nondominant arm (Yamin et al., 2008).

However, no investigation has been designed to observe the influence of the IL-6-174 G/C polymorphism on both temporal and integral IL-6 measures, as well as the CK response to acute eccentric resistance exercise. We hypothesized that the IL-6 and CK integral response to acute ERE would differ depending on IL-6 – 174G/C gene polymorphism. Therefore, the purpose of this study was to evaluate potential influences of IL-6 polymorphism on muscle damage markers in elderly obese women.

2. Materials and methods

Participant screening is presented in Fig. 1. This analytical study consisted of 90 elderly women from a local community located in the Federal District, Brazil. This design was chosen for testing a hypothesis as part of an investigation of the association between a training method and possible causes of the training; in this case, we wanted to test a specific hypothesis regarding the influence of IL-6 – 174G/C gene polymorphism IL-6 and CK response to ERE. Participants were not specifically representative of the Brazilian population and were recruited on a voluntary basis. Subjects were 69.4 ± 6.01 years of age, 152.6 ± 6.2 cm in height, had a body mass of 64.6 ± 12.1 kg, lean mass of $58.8 \pm 5.5\%$, and body fat of $41.2 \pm 5.5\%$. Inclusion criteria were age ≥ 60 years, sedentary females, body fat percentage $>32\%$ and completion of all anthropometric testing. Obesity was determined according to the recommendations of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (1993), assuming a cut-off point of 32% for women. Individuals were considered sedentary according to their responses on the International Physical Activity Questionnaire. Individuals with inflammatory, rheumatic, or autoimmune conditions or use of medications (i.e., beta blockers, hormone replacement therapy, anti-inflammatory, insulin) that could modulate body composition were excluded. The study was approved by the Institutional Research Ethics Committee (protocol#035/2011), and all participants gave written, informed consent before inclusion in the study.

2.1. Muscle strength evaluation

The test to obtain the ten repetitions maximum (10RM) value was performed following the protocol proposed by Baechle and Earle (2008). Individuals visited the laboratory on two occasions. On the first visit they completed an anamnesis form and physical activity

questionnaire, anthropometric measures, dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) analysis and completed an adaptation session on a leg extension isoinertial machine (Righetto, Sao Paulo, Brazil) utilizing three sets of 8–10 submaximal repetitions. Seventy two hours later participants performed the 10RM test. Subjects rested three days and completed the 10RM test again to determine test–retest reproducibility ($R = 0.99$). The test was terminated at the moment volunteers were unable to perform the complete movement or when voluntary concentric failure occurred. The following strategies were adopted to reduce the error gap in the tests as stated by Tibana et al. (2012): a) standard instructions were given before the test so that the volunteer was aware of the entire routine which involved the data collection; b) the volunteer was instructed on the exercise performance; c) the evaluator was aware of the position adopted by the practitioner at the moment of the test, since slight variations in the positioning of the joints involved in the movement could trigger other muscles, leading to misinterpretation of the obtained scores; d) the subjects were verbally encouraged with the purpose to keep their motivation level high; e) the additional load used in the study was previously measured on a precision scale. Rest intervals between trials in each exercise during the 10RM test were set between 3 and 5 min.

The volunteers were instructed not to ingest any stimulating substance (caffeine or alcohol) and not to perform physical activity on the previous week of the tests.

2.2. Acute eccentric resistance exercise (ERE)

One week after the 10RM tests, volunteers completed an acute ERE adopted from the protocol of Willoughby et al. (2003). The session began with a series of general warming of the lower extremities on a cycle ergometer for 10 min at 60 rpm and 50 W, followed by a specific warm-up of 10 repetitions at 50% of 10RM, with a rest interval of 3 to 5 min. The ERE session was performed on the bilateral knee extension isoinertial machine with a load corresponding to 110% of 10RM. Participants performed only the eccentric phase of the lift (2–3 s), with the concentric phase moved by the test administrators. Individuals completed seven sets of 10 repetitions with a passive rest of 3 min between sets.

2.3. DNA analysis

Total DNA was isolated from peripheral blood according to standard procedures. The –174G/C polymorphism in the promoter of the human IL-6 gene (rs1800795) was determined by direct sequencing of a polymerase chain reaction product. A 628-bp region was amplified using a pair of specific primers: 5'-GAACACAGAAGAAGCTCAGATG ACTGG-3'

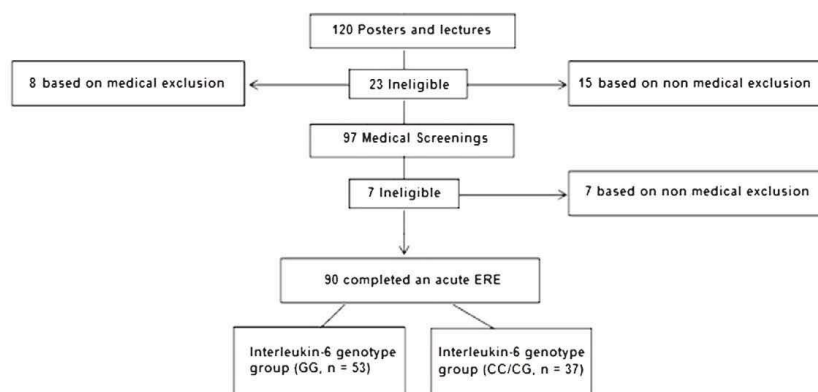


Fig. 1. Consort diagram from initial respondents to study completion. ERE = eccentric resistance exercise.

(sense) and 5'-AGGAGTTCATAGCTGGGCTC CTGGAG-3' (antisense), which flank the polymorphism. The reaction tubes contained 100 ng DNA, 10 mM Tris-HCl, pH 9.2, 25 mM KCl, 1.5 mM MgCl₂, 0.2 mM dNTP, 20 pmol of each primer, 0.5 µg purified chicken albumin, and 1 unit Taq DNA polymerase (Phoneutria®, Belo Horizonte, MG, Brazil) in a final volume of 50 µL. After 1 min of hot start at 80 °C and an initial denaturation for 2 min at 94 °C, the amplifications were carried out for 36 cycles of 40 s at 94 °C, 45 s at 64 °C, and 50 s at 72 °C followed by a final 5-min extension at 72 °C. Each polymerase chain reaction product was directly sequenced on an ABI PRISM 3700 DNA analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), using the 5'-GCCTCAGAGACATC TCCAGTCC-3' primer. Each sequence obtained was examined using the Staden software package (MRC, Cambridge, UK), and confirmed by visual inspection.

2.4. CK analysis

Blood samples were drawn from an antecubital vein by venipuncture for genotypic analysis and to determine whole blood CK activity pre- and 3, 24, 48 h post-exercise. CK activity was determined by use of a commercially available Reflotron CK assay using the Reflotron system. The measures were performed in triplicate and averaged.

2.5. IL-6 analysis

IL-6 was measured pre- and 3, 24, 48 h post-exercise by Quantikine or Quantikine HS (High Sensitivity) commercial enzyme-linked immunosorbent assay Kit (R&D Systems, Minneapolis, Minnesota, USA). The intra-assay coefficient of variation of the kits was 1.5% to 5.6% for IL-6. The interassay coefficient of variation was 4.3% to 6.4% for IL-6. The measures were performed in triplicate and averaged. To classify IL-6 values the procedures from Harris et al. (1999) were adopted, where an elevated serum level was ≥ 2.08 pg/ml.

2.6. Statistical analyses

Hardy-Weinberg equilibrium was determined using a χ^2 test to compare the observed genotype frequencies with those expected under Hardy-Weinberg equilibrium. Continuous data are expressed as means \pm SE. Shapiro-Wilk tests were applied to check for normality distribution of study variables. In case of non/normal distribution, a logarithmic transformation was performed. Mixed model ANOVA was used to compare the CK and IL-6 activity differences between genotype groups over the course of 48 h post-exercise. Compound sphericity was verified by the Mauchly test. When the assumption of sphericity was not met, the significance of F-ratios was adjusted according to the Greenhouse-Geisser procedure. Tukey's post-hoc test with Bonferroni adjustment was applied in the event of significance. Baseline, peak and integral of genotype subtype comparisons were completed by means of an independent t test. The CK and IL-6 integral values were calculated as the area under the curve of CK and IL-6 between time points of 0 h and 48 h. The sensitivity of the sample size was determined using G*Power version 3.1.3 (Kiel, Germany), based on the magnitude of the mean differences of CK and IL-6 integral values between the genotype groups. Considering a power ($1 - \beta$) of 0.80 and an alpha error of 0.05, the required effect size for this sample size ($n = 90$) was 0.54 (medium effect size). Thus, CK and IL-6 achieved the required effect size. The level of significance was $p \leq 0.05$ and SPSS version 20.0 (Somers, NY, USA) software was used.

3. Results

The data on IL-6 allele and genotype frequencies in the present study are shown in Table 1. Allele and genotype frequencies differed from Hardy-Weinberg expectancies ($\chi^2 = 4.44$; $p = 0.035$). The participant pool in this study had more GG homozygotes ($n = 53$) and fewer CC

homozygotes ($n = 3$). Considering the very low frequency of CC homozygotic carriers, they were grouped with heterozygotic CG carriers ($n = 34$).

There was no difference in anthropometric and strength measures between each IL-6 genotype group (Table 2).

CK and IL-6 activities in response to ERE are shown in Figs. 2 and 3, respectively. There was no statistically significant interaction between the genotype group and time on CK concentration, $F(3,117, 274.316) = 0.354$, $p = 0.794$. CK concentration pre-intervention and post-exercise was not statistically significant different ($p > 0.05$) between the genotype groups. Nevertheless, the exercise intervention elicited statistically significant changes in CK concentration only for GG group over time, $F(2,619, 136.173) = 5.199$, $p = 0.003$, with CK activity increased from 106.8 ± 6.9 U/l pre-intervention to 122.7 ± 11.2 U/l at 24 h and 131.9 ± 14.4 U/l at 48 h post-exercise. In contrast, the ERE protocol did not induce any statistically significant changes in CK concentration for CC/CG group $F(4, 144) = 1.776$, $p = 0.137$, despite a tendency to increase after exercise (91.8 ± 7.2 U/l pre-intervention to 109.1 ± 11.5 U/l at 48 h post-exercise).

There was also no statistically significant interaction between the genotype group and time on IL-6 activity, $F(3,064, 150.130) = 0.726$, $p = 0.541$. IL-6 concentration in the GG group was significantly lower than the CC/CG group only at 0 h post-exercise (3.78 ± 0.58 pg/ml versus 6.51 ± 1.91 pg/ml, $p = 0.030$). The exercise intervention did not elicit statistically significant changes in IL-6 concentration for GG, $F(2,727, 73.631) = 2.426$, $p = 0.078$ and CC/CG groups, $F(2,516, 55.347) = 1.064$, $p = 0.364$.

To explore other genotype-phenotype effects, we compared subjects' phenotypes among IL-6 genotypes (Table 3). There was no difference in baseline and peak CK and IL-6 activity between IL-6 genotypes, while the GG genotype presented a trend for higher values at baseline for CK activity ($p = 0.086$). However, the response to ERE was genotype dependent. The GG genotype group had significantly higher CK activity over the 48 h, as demonstrated by higher values of the CK integral (356.3 ± 29.5 U/l for GG versus 287.9 ± 21.1 U/l for CC/CG group, $p = 0.043$). On the other hand, the IL-6 activity over the 48 h was significantly higher in CC/CG genotype group (13.40 ± 1.81 U/l for GG group versus 19.02 ± 2.21 U/l for CC/CG group, $p = 0.041$).

4. Discussion

The aim of the present study was to investigate whether IL-6 polymorphism would affect IL-6 and CK response to eccentric resistance exercise (ERE) in elderly obese individuals. The main finding of the present study was the elevation in CK at 24–48 h after ERE only for homozygotic GG carriers, who also presented a higher integral activity of CK. Individuals with one or more C allele had a higher integral activity of IL-6. The higher integral values of CK for the carriers of the G allele may indicate that these individuals would need a lower intensity and/or volume during acute ERE to minimize the exacerbation of biochemical indicators of muscle damage. Although CK integral values were lower for carriers of the C allele, IL-6 integral values were higher, which is associated with an increased risk for several chronic diseases.

Resistance training results in strength gains and skeletal muscle accretion (hypertrophy) however, the aging process seems to attenuate these

Table 1
IL-6 gene polymorphism allele and genotype frequencies ($n = 90$).

		Frequencies
Allele frequency*	C	0.30 (37)
	G	0.70 (87)
Genotype frequency	CC	0.03 (3)
	CG	0.38 (34)
	GG	0.59 (53)

Values are relative and absolute (in parentheses) frequencies.
* $\chi^2 = 4.44$; degrees of freedom = 1; $p = 0.035$.

Table 2
Subject's physical characteristics by IL-6 genotype group (mean \pm SE).

	GG (n = 53)	CC/CG (n = 37)	p-value
Age, yr	68.9 \pm 0.8	70.2 \pm 1.0	0.310
Height, cm	152.6 \pm 0.9	154.1 \pm 1.6	0.412
Weight, kg	64.1 \pm 1.6	65.1 \pm 2.1	0.683
Body fat, %	40.9 \pm 0.8	41.8 \pm 0.9	0.157
Lean body mass, kg	36.0 \pm 0.6	35.5 \pm 0.7	0.501
Body mass index, kg/m ²	27.6 \pm 0.7	27.4 \pm 0.8	0.967
10RM test, kg	36.2 \pm 1.2	37.7 \pm 1.7	0.466

positive training benefits, although concomitantly exhibiting a sarcopenic state and obesity that ultimately leads to senescence (Baker and Cutlip, 2010). It is interesting to note that aged populations have been cautioned against the optimal mode of resistance training (i.e. the eccentric component) because of the compromised condition of the elderly, including sarcopenia and the propensity that it will induce overt skeletal muscle injury if commenced. Additionally, the reserve of eccentric strength, albeit variable, could be used, in combination with the greater magnitude of force that can be developed during eccentric contractions (Dudley et al., 1991), allowing a higher training intensity thus maximizing gains in muscle function for older adults (LaStayo et al., 2000).

In this regard, young individuals completed one set of 50 maximal eccentric movements of the elbow flexors at 120°/s (each contraction lasted 3 s with a 10-s rest between each contraction) of their nondominant arm, using the BIODEX dynamometer (Yamin et al., 2008). Results revealed that individuals homozygous for the $-174C$ allele experienced the highest CK response, heterozygous individuals displayed intermediate levels and individuals homozygous for the $-174G$ allele had the lowest CK activity. The authors proposed that homozygosity for the IL6-174C allele is a clinically important risk factor for exercise-induced muscle injury (Yamin et al., 2008). The same research group submitted young individuals to eccentric contractions of the elbow flexors in the BIODEX dynamometer and found values of CK between 2937 and 8882 U/l after exercise, depending on angiotensin converting enzyme (ACE) polymorphism (Yamin et al., 2007). In the present we found an elevation in CK after ERE, with integral values reaching 356.3 for GG allele carriers and 287.9 U/l for C carriers. Although integral CK was higher for carriers of the G allele, values are far below the accepted criteria for rhabdomyolysis after ERE of 1000 U/l or five times above the normal upper limit (Lin et al., 2006). This is particularly relevant assuming that muscle damage is essential to muscle adaptation, while its exacerbation would not be desired in elderly individuals, reinforcing the clinical application and safety of the protocol used in the present study.

Studies have been designed to elucidate the muscle damage response to eccentric exercise primarily to aerobic and anaerobic exercises using cycle ergometry (Hameed et al., 2008), treadmill (Vyver and Myburgh,

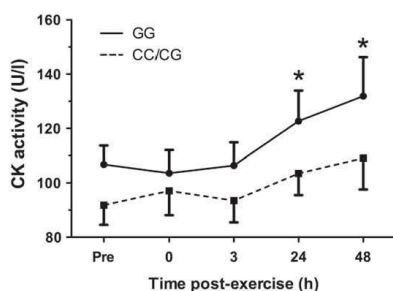


Fig. 2. Creatine kinase (CK) activity (mean \pm SE) by interleukin-6 genotype group (GG, n = 53; CC/CG, n = 37) in response to the eccentric exercise protocol. *Significantly different from pre-exercise, 0 h and 3 h post-exercise for GG group ($p \leq 0.05$).

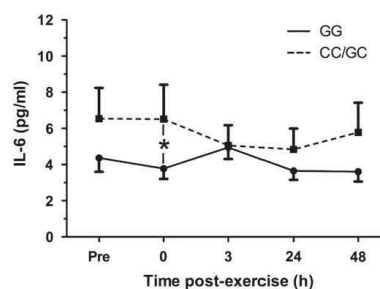


Fig. 3. Interleukin 6 (IL-6) activity (mean \pm SE) by interleukin-6 genotype group (GG, n = 38; CC/CG, n = 25) in response to the eccentric exercise protocol. *Significantly different between genotype groups ($p \leq 0.05$).

2012) and the BIODEX dynamometer (Yamin et al., 2007). Results of CK and association with IL-6 polymorphism exhibit a large degree of inconsistency due to the wide variability on protocols. These investigations were specifically designed to induce muscle damage and were performed with unusual training methodologies, which may not reflect resistance training under practical conditions (Yarrow et al., 2007). Another important issue is the type of muscle group investigated. A previous study revealed that arm eccentric exercise induced larger decreases and slower recovery of strength, and larger increases in blood markers of muscle damage (including CK) than leg exercise (Jamurtas et al., 2005). Part of these differences can be associated with the higher use of the lower limbs during daily activities as compared with upper body muscles. To note, the investigation of lower limb strength in the elderly is particularly important, considering that it is mostly affected by sarcopenia and decreases in functionality (Baker and Cutlip, 2010).

Furthermore, the inflammatory response and muscle damage triggered by ERE also involve the elevation of IL-6, which could also be influenced by the polymorphism of the IL-6 gene (Vincent et al., 2010; Yamin et al., 2007). In this regard, Patel et al. (2010) stimulated human monocyte cells with either lipopolysaccharide or respiratory syncytial virus and found that individuals with polymorphic genotypes (G/C or C/C) presented higher IL-6 production than GG carriers. There is a correlation of IL-6 $-174G/C$ and C/C polymorphism with high IL-6 levels, inflammation in nasopharyngeal and Eustachian tube mucosa during a viral upper respiratory infection (Patel et al., 2007). Interestingly, it has been shown that elderly individuals carrying the C allele presented lower walking distance evaluated by the six minute walking test (Nicklas et al., 2005). Chronic elevation of inflammatory markers, such as IL-6 is considered as an emerging mechanism underlying the aging-related decline in physical function (Cesari et al., 2004; Taaffe et al., 2000). It has been shown that elderly homozygous women for the G allele present higher IL-6 levels as compared with C allele carriers, and an interaction between GG polymorphism and housing conditions (Pereira et al., 2011). Furthermore, there was no effect of IL-6 polymorphism on the muscle strength of the knee extensors and flexors and no association between plasma IL-6 levels and muscle strength in elderly

Table 3
Subject's phenotypes by IL-6 genotype group (mean \pm SE).

	GG	CC/CG	p-value
CK activity (U/l)			
Baseline	106.8 \pm 6.9	91.8 \pm 7.2	0.086
Peak	153.6 \pm 14.9	130.7 \pm 11.0	0.400
Integral	356.3 \pm 29.5	287.9 \pm 21.1*	0.043
IL-6 activity (pg/ml)			
Baseline	4.37 \pm 0.77	6.54 \pm 1.70	0.158
Peak	6.67 \pm 0.75	8.71 \pm 2.01	0.932
Integral	13.40 \pm 1.81	19.02 \pm 2.21*	0.041

* Significantly different between IL-6 genotypes.

women. Similarly we found no difference in 10RM strength between IL-6 alleles. In the present study we found that elderly obese women carrying IL-6 – 174G/C and C/C polymorphisms exhibited higher integral values of IL-6 values, although there was no difference in baseline values. A novelty from our data is that integral values account for baseline and time-point response to ERE, reflecting a more realistic activity of IL-6 throughout a period of several hours.

Interestingly, Harris et al. (1999) considered elevated IL-6 values ≥ 2.08 pg/ml, as it was highly associated with a mortality rate of 50 by 1000 per year in elderly individuals. In the present study we evaluated elderly obese women exhibiting baseline values of IL-6 of 4.37 for GG allele carriers and 6.54 pg/ml for C carriers. In this regard, the baseline values of IL-6 in our study were high as compared to those studies evaluating young individuals. This would be expected as obesity and aging are associated with increased basal levels of IL-6 and risk for chronic diseases (Silva et al., 2012). Also, the lack substantial modifications in IL-6 after ERE completed on a leg extension machine may be associated with the specific exercise protocol of the present investigation, and may acutely influence the characteristics of IL-6 measured in the circulation. It is possible that a different physiological environment would be present in the skeletal muscle, as Buford et al. (2009) showed that skeletal muscle has a significant accumulation of transcripts for pro-inflammatory genes (TNF- α , IL-1, IL-6 and IL-8) 3 h following the completion of a resistance exercise bout.

The present study has some limitations that should be considered, such as the mixed genetic characteristic of the population and the lack of morphological analysis of muscle damage. A control group would also be important to determine the natural time course variation in CK and IL-6.

5. Conclusion

In conclusion, our results revealed that IL-6 genotype affects CK and IL-6 in response to ERE. The ERE protocol induced an elevation of CK, an indicator of skeletal muscle damage, without exacerbation of IL-6 and CK values only in the GG genotype, which may be indicated for elderly individuals as a safe protocol during daily clinical practice.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

Acknowledgments

The authors thank the Department of Research and Graduation Program at the University of Brasilia and Catholic University of Brasilia (SIGEP) for the financial support.

References

- Baechle, T.R., Earle, R.W., 2008. *Essentials of Strength Training and Conditioning*. Human Kinetics Publishers.
- Baker, B.A., Cutlip, R.G., 2010. Skeletal muscle injury versus adaptation with aging: novel insights on perplexing paradigms. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 38 (1), 10–16.
- Borinskaya, S.A., Gureev, A.S., Orlova, A.A., Sanina, E.D., Kim, A.A., Gasemianrodsari, F., Shirmanov, V.I., Balarovsky, O.P., Rebnikov, D.V., Koshechkin, A.V., Yankovsky, N.K., 2013. Allele frequency distributions of 174G/C polymorphism in regulatory region of interleukin 6 gene (IL6) in Russian and worldwide populations. *Russ. J. Genet.* 49 (1), 98–109.
- Brunnsgaard, H., Galbo, H., Halkjaer-Kristensen, J., Johansen, T.L., MacLean, D.A., Pedersen, B.K., 1997. Exercise-induced increase in serum interleukin-6 in humans is related to muscle damage. *J. Physiol.* 499 (3), 83–84.
- Buford, T.W., Cooke, M.B., Willoughby, D.S., 2009. Resistance exercise-induced changes of inflammatory gene expression within human skeletal muscle. *Eur. J. Appl. Physiol.* 107 (4), 463–471.
- Cesari, M., Penninx, B.W., Pahor, M., Lauretani, F., Corsi, A.M., Rhys Williams, G., Guralnik, J.M., Ferrucci, L., 2004. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 59 (3), M242–M248.
- Dudley, G.A., Tesch, P.A., Harris, R.T., Golden, C.L., Buchanan, P., 1991. Influence of eccentric actions on the metabolic cost of resistance exercise. *Aviat. Space Environ. Med.* 62 (7), 678–682.
- Fishman, D., Faulds, G., JeVery, R., Mohamed-Ali, V., Yudkin, J.S., Humphries, S., Woo, P., 1998. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J. Clin. Invest.* 102, 1369–1376.
- Hameed, M., Toft, A.D., Pedersen, B.K., Hørrig, S.D.R., Goldspink, G., 2008. Effects of eccentric cycling exercise on IGF-I splice variant expression in the muscles of young and elderly people. *Scand. J. Med. Sci. Sport.* 18 (4), 447–452.
- Harris, T.B., Ferrucci, L., Tracy, R.P., Corti, M.C., Wacholder, S., Ettinger, W., Heimovitz, H., Cohen, H., Wallace, R., 1999. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am. J. Med.* 106 (5), 506–512.
- Henningsson, S., Håkansson, A., Westberg, L., Baghaei, F., Rosmond, R., Holm, G., Ekman, A., Nisbrandt, H., Eriksson, E., 2006. Interleukin-6 gene polymorphism – 174G/C influences plasma lipid levels in women. *Obesity* 14 (11), 1868–1873.
- Horobagyi, T., 2003. The positives of negatives: clinical implications of eccentric resistance exercise in old adults. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 58 (5), M417–M418.
- Jamurtas, A.Z., Theocharis, V., Tofas, T., Tsiokanos, A., Yfanti, C., Paschalis, V., Koutedakis, Y., Nosaka, K., 2005. Comparison between leg and arm eccentric exercises of the same relative intensity on indices of muscle damage. *Eur. J. Appl. Physiol.* 95 (2–3), 179–185.
- Jenny, S.T., Russel, P.T., Malcom, S.O., Luong, L.A., Lewis, H.K., Amod, A.M., 2002. In the elderly, interleukin-6 plasma levels and – 174G/C polymorphism are associated with the development of cardiovascular disease. *Arterioscler. Thromb. Biol.* 22 (12), 2066–2071.
- LaStayo, P.C., Pierotti, D.J., Pifer, J., Hoppeler, H., Lindstedt, S.L., 2000. Eccentric ergometry: increases in locomotor muscle size and strength at low training intensities. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 278 (5), R1282–R1288.
- Lin, H., Chie, W., Lien, H., 2006. Epidemiological analysis of factors influencing an episode of exertional rhabdomyolysis in high school student. *Am. J. Sports Med.* 34 (3), 481–483.
- McKenzie, J.A., Weiss, E.P., Chiu, I.A., Kulaputana, O., Phares, D.A., Ferrell, R.E., Hagberg, J.M., 2004. Influence of the interleukin-6 – 174G/C gene polymorphism on exercise training-induced changes in glucose tolerance indexes. *J. Appl. Physiol.* 97 (4), 1338–1342.
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1993. *Understanding Adult Obesity* (NIH Publ no 94-3680). National Institute of Health, Rockville, MD.
- Nicklas, B.J., Mychaleckyj, J., Kritchevsky, S., Palla, S., Lange, L.A., Lange, E.M., Messier, S.P., Bowden, D., Pahor, M., 2005. Physical function and its response to exercise: associations with cytokine gene variation in older adults with knee osteoarthritis. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 60 (10), 1292–1298.
- Patel, J.A., Nair, S., Revai, K., Grady, J., Saeed, K., Matalon, R., Block, S., Chonmaitree, T., 2007. Association of proinflammatory cytokine gene polymorphisms with susceptibility to otitis media. *Pediatrics* 118 (6), 2273–2279.
- Patel, J.A., Nair, S., Ochoa, E.E., Huda, R., Roberts, N.J., Chonmaitree, T., 2010. Interleukin-6 – 174 and tumor necrosis factor α 2308 polymorphisms enhance cytokine production by human macrophages exposed to respiratory viruses. *J. Interferon Cytokine Res.* 30 (12), 917–921.
- Pereira, D.S., Garcia, D.M., Narciso, F.M., Santos, M.L., Dias, J.M., Queiroz, B.Z., Souza, E.R., Nobrega, O.T., Pereira, L.S., 2011. Effects of 174G/C polymorphism in the promoter region of the interleukin-6 gene on plasma IL-6 levels and muscle strength in elderly women. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 44 (2), 123–129.
- Silva, A.O., Oliveira, H.B., Tavares, A.B., Funghetto, S.S., Prestes, J., Karnikowski, M.G.O., 2012. Comparison of inflammatory, metabolic, and anthropometric parameters in elderly women with and without insulin resistance. *Res. Aging* 34 (3), 261–274.
- Silva, A.O., Karnikowski, M.G.O., Funghetto, S.S., Stival, M.M., Lima, R.M., Souza, J.C., Navalta, J.W., Prestes, J., 2013. Association of body composition with sarcopenic obesity in elderly women. *Int. J. Gen. Med.* 6 (1), 25–29.
- Taaffe, D.R., Harris, T.B., Ferrucci, L., Rowe, J., Seeman, T.E., 2000. Cross-sectional and prospective relationships of interleukin-6 and C-reactive protein with physical performance in elderly persons: MacArthur studies of successful aging. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 55 (12), M709–M715.
- Tibana, R.A., Prestes, J., Nascimento, D.C., Martins, O.V., Santana, F.S., Balsamo, S., 2012. Higher muscle performance in adolescents compared with adults after a resistance training session with different rest intervals. *J. Strength Cond. Res.* 26 (4), 1027–1032.
- Vincent, B., Windelinckx, A., Nielen, H., Ramaekers, M., Leemputte, M.V., Hespel, P., Thomis, M.A., 2010. Protective role of α -actinin-3 in the response to an acute eccentric exercise bout. *J. Appl. Physiol.* 109 (2), 564–573.
- Vyver, M., Myburgh, K.H., 2012. Cytokine and satellite cell responses to muscle damage: interpretation and possible confounding factors in human studies. *J. Muscle Res. Cell Motil.* 33 (3–4), 177–185.
- Willoughby, D.S., McFarlin, B., Bois, C., 2003. Interleukin-6 expression after repeated bouts of eccentric exercise. *Int. J. Sports Med.* 24 (1), 15–21.
- Yamin, C., Amir, O., Sagiv, M., Attias, E., Meckel, Y., Eynon, N., Sagiv, M., Amir, R.E., 2007. ACE ID genotype affects blood creatine kinase response to eccentric exercise. *J. Appl. Physiol.* 103 (6), 2057–2061.
- Yamin, C., Duarte, J.A., Oliveira, J.M., Amir, O., Sagiv, M., Eynon, N., Sagiv, M., Amir, R.E., 2008. IL6 (– 174) and TNFA (– 308) promoter polymorphisms are associated with systemic creatine kinase response to eccentric exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* 104 (3), 579–586.
- Yarrow, J.F., Borsa, P.A., Borst, S.E., Sitren, H.S., Stevens, B.R., 2007. Neuroendocrine responses to an acute bout of eccentric-enhanced resistance exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 39 (6), 941–947.

**ANEXO E – CARTA DE ACEITE DO ARTIGO A OBESIDADE SARCOPÊNICA
NÃO EXACERBA PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS QUANDO COMPARADA À
OBESIDADE SEM SARCOPENIA EM MULHERES IDOSAS**

BRAZILIAN JOURNAL OF BIOMOTRICITY



17 de Outubro de 2013

Carta de Aceitação

Após aprovação pelo Conselho Editorial do BRAZILIAN JOURNAL OF BIOMOTRICITY o artigo “A obesidade sarcopênica não exacerba parâmetros inflamatórios quando comparada à obesidade sem sarcopenia em mulheres idosas” de autoria de Silvana Schwerz Funghetto, Alessandro de Oliveira Silva, Ramires Alsamir Tibana, Nuno Frade Manoel de Sousa, Marina Morato Stival, Jonato Prestes e Margô Gomes de Oliveira Karnikowski, foi aceito para publicação.

Atenciosamente



Marco Machado
Editor Chefe
marcomachado@brjb.com.br



Rafael Pereira
Editor Associado
rafaelpereira@brjb.com.br

A OBESIDADE SARCOPÊNICA NÃO EXACERBA PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS QUANDO COMPARADA À OBESIDADE SEM SARCOPENIA EM MULHERES IDOSAS

Silvana Schwerz Funghetto^{1,5}, Alessandro de Oliveira Silva^{2,3}, Ramires Alsamir Tibana³, Nuno Frade Manoel de Sousa⁴, Marina Morato Stival⁵, Jonato Prestes³, Margô Gomes de Oliveira Karnikowski^{1,5}

- 1- Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, Brasília, Brasil.
- 2- Centro Universitário de Brasília, Brasília, Brasil.
- 3- Programa Pós Graduação em Educação Física da Universidade Católica de Brasília, Brasília, Brasil.
- 4- Universidade Estácio de Sá, Espírito Santo, Brasil.
- 5- Universidade de Brasília, Brasília, Brasil.

Título resumido: Obesidade sarcopênica e parâmetros inflamatórios em idosas

Palavras-chave: obesidade sarcopênica, inflamação; obesidade; sarcopenia.

Endereço para correspondência:

Nome: Silvana Schwerz Funghetto

Endereço: Rua 28 Norte lote 4, apt 1407. Bairro Águas Claras

CEP: 71917-720

Cidade: Brasília – DF, Brasil

Tel: (61) 31078419

E-mail: silvana.funghetto@gmail.com

RESUMO

Comparam-se parâmetros inflamatórios sanguíneos em mulheres idosas com e sem obesidade sarcopênica (OS). Estudo transversal, realizado com 216 idosas, as quais foram classificadas com ou sem OS por meio da análise de composição corporal (absortometria de raios-X de dupla energia, DXA). Dessa forma as idosas foram divididas em dois grupos: OS (n= 83; 66,7 ± 5,6 anos) e sem OS (n= 133; 67,6 ± 4,9 anos), para efeito de comparação das citocinas inflamatórias. Os resultados demonstram que 38,43% (n=83) das idosas apresentaram OS e 61,57% (n=133) não possuíam OS, entretanto, toda a amostra era obesa. Por outro lado, não foram verificadas diferenças significativas para a interleucina-6 ($0,82 \pm 0,20$ vs $0,83 \pm 0,19$ pg/ml; $p=0,64$), proteína C reativa ($2,70 \pm 1,55$ vs $2,82 \pm 1,66$ pg/ml; $p=0,71$), fator de necrose tumoral alfa ($0,71 \pm 0,08$ vs $0,70 \pm 0,08$ pg/ml; $p=0,42$), interferon-gama ($0,75 \pm 0,14$ vs $0,74 \pm 0,08$ pg/ml; $p=0,47$) entre as mulheres com e sem OS. Os parâmetros inflamatórios não são exacerbados pela OS, provavelmente por ambos os grupos apresentarem obesidade.

Palavras-chave: obesidade sarcopênica, inflamação; obesidade; sarcopenia.

ABSTRACT

To compare the blood inflammatory parameters in elderly women with and without sarcopenic obesity (SO). A cross-over study including 216 elderly women which were classified as presenting or not SA evaluated by body composition analysis (Dual-energy X-ray absorptiometry, DXA). Thus, the elderly women were divided into two groups: SO (n= 83; 66.7 ± 5.6 years) and without SO (n= 133; 67.6 ± 4.9 years), for comparison of inflammatory cytokines. Results revealed that 38.43% (n=83) of the women presented SO and 61.57% (n=133) did not present SO, while the whole sample was obese. On the other hand, there was no difference for interleukin-6 (0.82 ± 0.20 vs 0.83 ± 0.19 pg/ml; $p=0.64$), C reactive protein (2.70 ± 1.55 vs 2.82 ± 1.66 pg/ml; $p=0.71$), tumor necrosis factor alpha (0.71 ± 0.08 vs 0.70 ± 0.08 pg/ml; $p=0.42$), interferon-gamma (0.75 ± 0.14 vs 0.74 ± 0.08 pg/ml; $p=0.47$) between women with and without SO. The inflammatory parameters are exacerbated by SO, probably as a result of the obesity in both groups.

Keywords: sarcopenic obesity, inflammation; obesity; sarcopenia.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional e o aumento da longevidade, evidenciados por dados demográficos e epidemiológicos, constituem um proeminente fenômeno mundial, sobretudo no que se refere à população feminina, que vive em média sete anos a mais que a masculina (BATISTA *et al.*; 2008, VERAS, 2009). De acordo com os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE (2011) ocorreu na população brasileira um aumento de pessoas com idade de 65 anos, a qual avançou de 5,9% em 2000 para 7,4% em 2010.

Com o envelhecimento populacional ocorre o aumento de doenças crônicas não transmissíveis e metabólicas, como doenças cardiovasculares, obesidade, câncer, síndrome metabólica e diabetes (MALTA e MERHY, 2010, OLIVEIRA SILVA *et al.*, 2013). Ademais, a diminuição da massa e de força muscular, bem como o aumento de massa adiposa, contribuem para perda da capacidade funcional que se observa com o envelhecimento (GOODPASTER *et al.*, 2006). Atualmente, o sobrepeso, e em especial a obesidade, encontram-se associados a uma inflamação crônica, evidenciada pelo aumento de marcadores inflamatórios, como interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), interleucina 1 beta (IL-1 β) e proteína C reativa (CPR) (FANTUZZI, 2005, SILVA *et al.*, 2012).

Além disso, a massa muscular, que geralmente contribui com até 50% do total do peso corporal em adultos jovens, diminui em até 25% em indivíduos de 75 a 80 anos (SHORT e NAIR, 2000; SHORT *et al.*, 2004). A perda de massa muscular é normalmente acompanhada por ganho de massa gorda, sendo mais evidente nos membros inferiores, com destaque para a área de secção transversal do músculo vasto lateral, que pode reduzir-se em até 40% entre os 20 e 80 anos (KENT-BRAUN, 2009; ALFONSO *et al.*, 2010).

Adicionalmente, mulheres menopausadas apresentam uma perda acelerada de massa e força muscular em comparação à mesma faixa etária em homens (MALTAIS *et al.*, 2009). A perda de massa muscular pode estar relacionada com alterações hormonais, sedentarismo, nutrição inadequada e o processo inflamatório característico do envelhecimento (SOLOMON e BOUDOUX, 2006; ROTH *et al.*, 2006). Neste sentido, a sarcopenia destaca-se como uma alteração fisiológica acompanhada do envelhecimento que se caracteriza pela diminuição da síntese de

proteínas, fibras musculares, massa e força muscular (NAIR, 2005). Ademais, a combinação do aumento na massa gorda com a diminuição da massa e da força muscular em idosos é denominada de obesidade sarcopênica (OS) (ALFONSO *et al.*, 2010; NARICI E MAFFULLI, 2010). A OS está associada a limitações funcionais e aumento da mortalidade (STENHOLM *et al.*, 2008).

O aumento dos níveis de citocinas inflamatórias tem sido relatado em indivíduos com OS (SCHRAGER *et al.*, 2007, SILVA *et al.*, 2013). As citocinas inflamatórias produzidas pelo tecido adiposo podem acelerar a taxa de degradação muscular, reduzindo a força muscular e contribuindo para o desenvolvimento da sarcopenia (CESARI *et al.*, 2004). Neste aspecto, estudos recentes têm demonstrado que mulheres idosas com OS apresentam maiores limitações funcionais, menor força muscular e maior risco de morte quando comparadas a idosos sem OS (STENHOLM *et al.*, 2008 ; SILVA NETO *et al.*, 2012). No entanto, até o presente momento nenhum estudo comparou o perfil inflamatório em mulheres idosas e obesas com e sem OS.

Por conseguinte, o objetivo deste estudo foi comparar os parâmetros inflamatórios sanguíneos de mulheres idosas e obesas com e sem OS. A hipótese inicial deste estudo era de que as mulheres com OS teriam concentrações mais elevadas de marcadores inflamatórios quando comparadas a mulheres obesas sem OS.

MÉTODOS

Sujeitos

Trata-se de um estudo de caráter transversal e analítico, sendo a amostra composta por 216 idosas, recrutadas de uma comunidade no Distrito Federal, Brasil. As mulheres foram divididas em dois grupos: OS (n= 83; 66,7 ± 5,6 anos) e sem OS (n= 133; 67,6 ± 4,9 anos). Os critérios de inclusão para as participantes foram: idade ≥ 60 anos, sexo feminino, ser sedentária, ter realizado os testes antropométricos e de composição corporal. Foi aplicado um questionário para mensurar o nível de atividade física (IPAQ). As participantes com doenças autoimunes, doenças reumáticas ou que utilizassem medicamentos (betabloqueadores e/ou metformina) foram excluídas 64 idosas. O Comitê de Ética para Pesquisa para Seres Humanos da Universidade Católica de Brasília aprovou os métodos do estudo (nº: 235/2010) e todos os participantes assinaram um documento de consentimento informado.

Composição corporal, obesidade sarcopênica e obesidade

Para mensurar a composição corporal foi utilizado o teste de Absortometria de Raios-X de Dupla Energia (DXA). O equipamento utilizado foi da marca General Electric-GE, modelo 8548 BX1L, ano 2005, tipo Lunar DPX, com *software* programa Encore 2005. Foi determinado o valor da Massa Livre de Gordura Apendicular (MLGA), a qual é representada pelo somatório da MLG dos membros inferiores e superiores, obtidos pelo DXA.

A OS foi determinada pelos valores de composição corporal, de acordo com a proposta de Oliveira *et al.* (2011), com a seguinte equação: $MLGA = -14.529 + (17989 \times \text{altura em metros}) + (0,1307 \times \text{massa total de gordura em kg})$. O resultado corresponde a MLGA esperada com base na altura e massa livre de gordura (MLG) deve ser subtraída da MLGA real (isto é, a soma da MLG do braço e perna medidos por DXA). Se o residual for $\geq -3,4$, o indivíduo é classificado como tendo OS.

A obesidade foi determinada pelo DXA e pelo índice de massa corporal (IMC). Os valores de referência para o percentual de gordura corporal seguiram as recomendações de Bouchard *et al.* (2009) assumindo um ponto de corte maior ou igual a 35% para mulheres. A obesidade determinada pelo IMC seguiu a proposta de Lipschitz (1994), assumindo um ponto de corte de 27 kg/m² para as mulheres idosas.

Parâmetros inflamatórios

Foi realizada a coleta de 10mL de sangue da veia antecubital, por meio de punção venosa pelo sistema vacutainer com anticoagulante EDTA, possibilitando a determinação dos seguintes parâmetros inflamatórios: IL-6, TNF- α , interferon-gama (INF- γ) e PCR. Para as citocinas foi empregado o método ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) seguindo as recomendações dos Kits (R&D Systems, Minneapolis, MN, EUA). Para a PCR foi adotado o método de turbidimetria com intensificação com a reação por partículas por espectrofotômetro Cobas Mira Plus (Roche Diagnostic, GmbH - Alemanha), com calibrador e soro controle Biosystem (Bayer®).

As medidas foram realizadas em triplicata sendo reportados os valores médios. Foram seguidos os procedimentos descritos por Harris *et al.* (1999) para averiguar as concentrações de IL-6, pontuando uma condição sérica elevada para

2,08 pg/mL. Para PCR foi considerado o valor de 2,78 pg/mL, conforme descrito pelo mesmo autor.

Para o TNF α foi adotado o valor de referência descrito pelo fabricante, onde até 4,12 pg/mL são considerados normais. Os valores de INF- γ foram apresentados em média e percentuais com o objetivo de comparar o comportamento desta variável com os demais parâmetros inflamatórios e com estudos da literatura que apresentaram dosagem sérica para esta citocina.

Análise Estatística

Os dados são apresentados em média \pm DP e percentuais, quando necessário. A normalidade dos dados foi testada pelo teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov. Após todos os dados apresentarem distribuição normal foram formados diferentes grupos com e sem OS. O teste t de *student* para amostras independentes foi utilizado para determinar as diferenças entre os grupos. O nível de significância aceito foi $p < 0.05$ e o *software* estatístico utilizado foi o SPSS versão 19.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA).

RESULTADOS

A população de idosas participante do estudo (n=216) possuía idade média de $67,23 \pm 5,19$ anos, apresentando um perfil representado pela média de IMC de 29.19 ± 3.40 e do percentual de massa gorda (MG) de 40.96 ± 3.71 . Considerando a inflamação verificada pelo marcador PCR, observou-se que a média da amostra total possuía concentrações de 2.77 ± 1.62 pg/mL. Destas, pelo menos 26% apresentaram valores de PCR muito elevados quanto ao risco de mortalidade, atingindo valores de 8,11 pg/mL. As concentrações de IL-6 atingiram um máximo de 2.11 pg/mL, sendo que a média foi $0,82 \pm 0,20$ e os valores de TNF- α e INF- γ normais para todas as idosas.

Das idosas que participaram do estudo, 38,42% (n=83) apresentaram OS e 61,57% (n=133) não possuíam OS. Todas as idosas eram obesas, sendo que as idosas que possuíam OS apresentam valor médio de MLGA medida, MLGA predita, MLGA relativa, assim como a diferença MLGA maior àquelas sem OS, além disso, o grupo com OS apresentaram maior massa gorda em quilogramas (MG kg) quando comparado com aquele sem OS (tabela 1), em contra partida as idosas sem OS

apresentaram um perfil de IMC maior quando comparado com as idosas com OS (tabela 1), mas é importante ressaltar que os dois grupos apresentaram IMC elevado segundo proposta de Lipschitz (1994). Quanto ao perfil inflamatório, não foram detectadas diferenças significativas entre os grupos (tabela 2).

DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi comparar parâmetros inflamatórios em mulheres idosas com e sem OS. Contrariando a hipótese inicial deste estudo, as mulheres com OS não apresentaram concentrações mais elevadas de marcadores inflamatórios quando comparadas às mulheres obesas sem OS.

No presente estudo, foi verificado um elevado percentual de OS nas idosas (38,42%), quando comparado com outros estudos, cuja prevalência variou de 3% a 17,7% (BAUMGARTNER, 2000; DAVISON *et al.*, 2002; ZOICO *et al.*, 2004; GOMEZ-CABELO *et al.*, 2011). Do mesmo modo, em estudo realizado no México foi observado prevalência ainda maior para a OS, na ordem de 48,1% (BAUMGARTNER *et al.*, 1998). Oliveira *et al.* (2011) demonstraram uma prevalência de OS de 19,8% em mulheres idosas brasileiras, duas vezes menor quando comparado a do presente estudo. Cabe destacar que todas as idosas investigadas nesta pesquisa eram obesas, o que pode ter influenciado os dados encontrados. Porém em outro estudo dos mesmos pesquisadores (SILVA *et al.* 2013), os mesmos não encontraram associação da obesidade com a obesidade sarcopênica ($p = 0,424$). Em contraste, a sarcopenia foi significativamente relacionada com a obesidade sarcopênica ($p < 0,001$).

Neste estudo, os grupos estudados não apresentaram diferença na MC, entretanto Lee *et al.*, (2012) demonstraram que portadores de OS tiveram uma probabilidade maior (RR = 3,51) de desenvolver osteoartrite do joelho quando comparados aos que não possuíam OS, embora ambos os grupos tivessem a mesma massa corporal.

Por outro lado, Schragger e colaboradores (2007) associaram os componentes de obesidade sarcopênica com níveis elevados de IL-6 e proteína C-reativa, ($p < 0,05$), bem como Kim *et al.* (2013) relatam que a obesidade sarcopênica foi independentemente associada com inflamação em mulheres, porém em nosso estudo, não foi possível evidenciar tais associações, sendo que no presente estudo,

o perfil inflamatório foi semelhante entre os grupos estudados. Esses resultados podem ser explicados parcialmente pela elevada prevalência de obesidade nos dois grupos visto que o tecido adiposo é um dos principais responsáveis pela produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como o TNF- α e IL-6 (JENSEN e HSIAO, 2010).

De acordo com Singh e Newman (2011), a elevada concentração de PCR tem sido associada extensivamente com a predição de doenças cardiovasculares e com um acentuado declínio físico em idosos (PENNINX, KRITCHEVSKY *et al.*, 2004). De forma análoga, Schaap *et al.* (2006) demonstraram que concentrações elevadas de PCR foram associadas com uma perda de aproximadamente 40% na força muscular (SCHAAP *et al.*, *ibid.*). Neste estudo a amostra geral apresentou uma média de $2,77 \pm 1.62$ para PCR, valores estes acima dos recomendados para saúde.

Algumas limitações metodológicas do presente estudo devem ser destacadas. Primeiramente, trata-se de um estudo transversal, com um número relativamente reduzido de participantes, o que impossibilita estabelecer relação de causa e efeito entre a OS e a resposta inflamatória em longo prazo. Segundo, ambas as voluntárias apresentavam obesidade, o que dificulta a conclusão a partir dos resultados apresentados, visto que não saberíamos se as idosas sem OS e sem obesidade apresentariam um perfil inflamatório diferente das idosas com OS e com obesidade. E por último, não consideramos a nova definição proposta pelo *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP), que recomenda a utilização da presença de baixa massa e força muscular para o diagnóstico da sarcopenia (ALFONSO *et al.*, 2010).

CONCLUSÃO E APLICAÇÕES PRÁTICAS

Em conclusão, os resultados do presente estudo demonstraram que parâmetros inflamatórios sanguíneos não são exacerbados pela OS. Além disso, ambos os grupos apresentaram um perfil inflamatório elevado, demonstrando que a obesidade *per se* pode explicar uma probabilidade maior de inflamação em idosas. Diante do exposto, infere-se que há um elevado risco do comprometimento da capacidade funcional e urge a necessidade de uma visão expandida da fragilidade do idoso por meio do monitoramento da composição corporal e do diagnóstico precoce da OS nos idosos, assim como do perfil inflamatório, para desta forma

prevenir complicações futuras e aparecimento de doenças crônicas não transmissíveis.

REFERÊNCIAS

1. ALFONSO, J.; CRUZ-JENTOFT; JEAN, P. B.; JURGEN, M. B.; YVES, B.; TOMMY, C.; et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*, v. 39, p.412–423, 2010.
2. BATISTA A. S.; JACCOUD L. B.; AQUINO L.; EL-MOOR, P. D. Envelhecimento e dependência: desafios para a organização da proteção social. Brasília: MPS, SPPS, 2008. 160p. Coleção Previdência Social, v. 28.
3. BAUMGARTNER RN; KOEHLER KM; GALLAGHER D.; ROMERO L.; HEYMSFIELD S.B.; ROSS R.R. *et al.* Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*, v.147, n.8,p.755-63,1998.
4. BAUMGARTNER, R. N. Body composition in healthy aging. *Ann N Y Acad Sci* May, v.904, p.437-48, 2000.
5. BOUCHARD D. R.; DIONNE I. J.; BROCHU M.; Sarcopenic/Obesity and Physical Capacity in Older Men and Women: Data From the Nutrition as a Determinant of Successful Aging (NuAge)—the Quebec Longitudinal Study. *Obesity* v.17, p.2082–88, 2009.
6. CESARI M.; PENNINX B.W.; PAHOR M.; et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons: The InCHIANTI Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, v.59, p.M242–M248, 2004.
7. DAVISON, K.K.; FORD, E.S.; COGSWELL, M.E.; DIETZ, W.H. Percentage of body fat and body mass index are associated with mobility limitations in people aged 70 and older from NHANES III. *J Am Geriatr Soc*, v.50,n.11, p.1802-9,2002.
8. FANTUZZI, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*, v.115, p. 911-19, 2005.
9. GOMEZ-CABELLO, R.; PEDRERO-CHAMIZO, P. R.; OLIVARES, L.; LUZARDO, A; JUEZ-BENGOECHEA, E; MATA, U.; ALBERS, S.; AZNAR, G.; VILLA, L.; ESPINO, N.; GUSI, M.; GONZALEZ-GROSS, J. A.; CASAJUS, I. Prevalence of overweight and obesity in non-institutionalized people aged 65 or over from Spain: the elderly EXERNET multi-centre study. *Obesity Reviews*, v. 12, p.583–592, 2011.

10. GOODPASTER, B. H.; PARK, S. W.; HARRIS, T. B.; KRITCHEVSKY, S. B.; NEVITT, M.; SCHWARTZ, A. V.; SIMONSICK, E. M.; TYLAVSKY, F. A.; VISSER, M.; NEWMAN, A. B. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *Journal of Gerontology: Medical Sciences*, v. 61A, n.10, p. 1059-64, 2006.
11. HARRIS, T.B.; FERRUCCI, L.; TRACY, R.P.; CORTI, M.C.; WACHOLDER, S.; ETTINGER, W.; HEIMOVITZ, H.; COHEN H.; WALLACE, R. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *The American Journal of Medicine*, v.106, p. 506-512, 1999.
12. http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/caracteristicas_da_populacao/resultados_do_universo.pdf>. Acesso em: abr. 2013.
13. IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2010. Características da população e dos domicílios: resultados do universo. Rio de Janeiro: IBGE, 2011. 270 p. Disponível em:
14. JENSEN, G. L.; HSIAO, P. Y. Obesity in older adults: relationship to functional limitation. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, v.13, p.46–51, 2010.
15. KENT-BRAUN, J. A. Skeletal Muscle Fatigue in Old Age: Whose Advantage? *Exerc Sport Sci Rev.*, v. 37, n. 1, p. 3-9, 2009.
16. KIM, T.N.; PARK, M.S.; LIM, K.; CHOI, H.Y.; YANG, S.J.; YOO, H.J *et al.* Relationships between sarcopenic obesity and insulin resistance, inflammation, and vitamin D status: the Korean Sarcopenic. *Clinical Endocrinology* [Volume 78, Issue 4](#), p. 525–532, April 2013.
17. LEE, S.; KIM, T.N.; KIM, S.H. Sarcopenic obesity is more closely associated with knee osteoarthritis than is nonsarcopenic obesity: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum*, v.64, n. 12, p.3947-54, 2012.
18. LIPSCHITZ, D.A. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care*, 21:55-67, 1994.
19. MALTA, D. C.; MERHY, E. E. O percurso da linha do cuidado sob a perspectiva das doenças crônicas não transmissíveis. *Interface (Botucatu)* [online], v. 14, n. 34, p. 593-606, 2010.

20. MALTAIS, M.L.; DESROCHES, J.; DIONNE, I.J. Changes in muscle mass and strength after menopause. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, v. 9, n. 4, p. 186-196, 2009.
21. NAIR, K.S. Aging muscle. *Am J Clin Nutr*, v. 81, p. 953-63, 2005.
22. NARICI, M.V.; MAFFULLI, N. Sarcopenia: characteristics, mechanisms and functional significance. *British Medical Bulletin*, DOI:10.1093/bmb/ldq008, 2010.
23. OLIVEIRA SILVA, A.; TIBANA R.A.; KARNIKOWSKI M.G.O.; FUNGHETTO S S.; PRESTES J. Inflammatory status in older women with and without metabolic syndrome: is there a correlation with risk factors?. *Clinical Interventions in Aging (Online)*, v. 2013 p. 361-367, 2013.
24. OLIVEIRA, R.; BOTTARO, M.; JUNIOR, J.; FARINATTI, P.; BEZERRA, L.; LIMA, R. Identification of sarcopenic obesity in postmenopausal women: a cut off proposal. *Braz J Med Biol Res*, v. 44, n. 11, p.1171 - 6, 2011.
25. PENNINX, B. W. J. H.; KRITCHEVSKY, S. B.; NEWMAN, A. B.; NICKLAS, B. J.; SIMONSICK, E. M.; RUBIN, S.; NEVITT, M.; VISSER, M.; HARRIS, T.; PAHOR, M. Inflammatory Markers and Incident Mobility limitation in the Elderly. *J Am Geriatr Soc*, v.52, p.1105-1113, 2004.
26. ROTH, S.M.; METTER, E.J.; LING, S.; FERRUCCI, L. Inflammatory factors in age-related muscle wasting. *Curr Opin Rheumatol*, Nov;18(6):625-30, 2006.
27. SCHAAP, L.A.; PLUIJM, S.M.; DEEG, D.J.; VISSER, M. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am J Med.*, v. 119, n.6, p. 526.e9-17, 2006.
28. SCHRAGER, M.A.; METTER, E.J.; SIMONSICK E.; BLE A.; BANDINELLI S.; LAURETANI F.; FERRUCCI L. Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study. *J Appl Physiol* 102:919-925, 2007.
29. SCHRAGER, M.A.; METTER, E.J.; SIMONSICK, E.; *et al.* Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study. *J Appl Physiol*, v. 102, p.919-25, 2007.
30. SHORT, K. R.; VITTONI, J. L.; BIGELOW, M. L.; PROCTOR, D. N.; NAIR, K. S. Age and aerobic exercise training effects on whole body and muscle protein metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, v. 286, p.92–101, 2004.

31. SHORT, K.R; NAIR, K.S. The effect of age on protein metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, v. 3, p. 39–44, 2000.
32. SILVA A.O.; KARNIKOWSKI M.G.O.; FUNGHETTO S.S.; STIVAL M.M.; LIMA R.M.; SOUZA J.C.; NAVALTA J.W.; PRESTES J. Association of body composition with sarcopenic obesity in elderly women. *International Journal of General Medicine*, p. 25-29, 2013.
33. SILVA NETO, L. S.; KARNIKOWSKI, M. G. O.; TAVARES, A. B; LIMA, R. M. Associação entre sarcopenia, obesidade sarcopênica e força muscular com variáveis relacionadas de qualidade de vida em idosas. *Rev. bras. fisioter.* [online], v.16, n.5, p. 360-367, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S141335552012000500009&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 13 fev. de 2013.
34. SILVA, A. O.; OLIVEIRA, H. B.; TAVARES, A. B.; FUNGHETTO, S. S.; PRESTES, J.; KARNIKOWSKI, M. G. O. Comparison of Inflammatory, Metabolic, and Anthropometric Parameters in Elderly Women With and Without Insulin Resistance. *Research on Aging*, v. 34, p. 261-274, 2012.
35. SINGH, T.; NEWMAN, A. B. Inflammatory markers in population studies of aging. *Ageing Res Rev.*, v.10, n.3, p. 319–329. doi:10.1016/j.arr.2010.11.002, 2011.
36. SOLOMON, A.M.; BOUDOUX, P.M.G. Modifying muscle mass-the endocrine perspective. *J Endocrinol*; v.191, p.349- 60, 2006.
37. STENHOLM, S.; HARRIS T.B.; RANTANEN, T.; *et al.* Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, v.11, p.693–700, 2008.
38. VERAS, R. Envelhecimento populacional contemporâneo: demandas, desafios e inovações. *Rev. Saúde Pública* [online], v.43, n.3, p. 548-554, 2009. Epub 2009. ISSN 0034-8910. doi: 10.1590/S0034-89102009005000025.
39. VILLAREAL, D.T.; CHODE, S.; PARIMI, N.; SINACORE, D.R.; HILTON, T.; ARMAMENTO-VILLAREAL, R.; *et al.* Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *N Engl J Med*; v.364, p. 1218-29, 2011.

40.ZOICO, E.; DI FRANCESCO, V.; GURALNIK, J.M.; MAZZALI, G.; BORTOLANI, A.; GUARIENTO, S.; *et al.* Physical disability and muscular strength in relation to obesity and different body composition indexes in a sample of healthy elderly women. *Int J Obes Relat Metab Disord*, v. 28,n2, p.234 - 41, 2004.

Tabela 1. Variáveis antropométricas das idosas com e sem obesidade sarcôpenica (OS).

	OS (n=83)	Sem OS (n=133)	p
Idade (anos)	66,7 ± 5,6	67,6 ± 4,9	0,23
MC (kg)	68,1 ± 8,0	65,4 ± 7,4	0,42
Estatura (cm)	1,55 ± 0,05	1,50 ± 0,05*	0,001
IMC (kg/m ²)	28,1 ± 2,9	29,9 ± 3,5*	0,001
MG (%)	40,5 ± 3,9	41,3 ± 3,5	0,13
MG (kg)	26,7 ± 7,7	23,2 ± 7,1*	0,001
MLG (%)	56,48 ± 3,48	55,46 ± 3,26	0,031
MLGA medida	12,26 ± 1,42	14,37 ± 1,28*	0,001
MLGA predita	16,95 ± 1,22	15,52 ± 1,31*	0,001
Dif. MLGA	-4,68 ± 1,02	-1,14 ± 1,34*	0,001
MLGA relativa	5,07 ± 0,52	6,38 ± 0,55*	0,001

MC = Massa corporal, IMC, índice de massa corporal; MG, massa gorda; MLG =Massa Livre de gordura ; MLGA medida = Massa Livre de Gordura Apendicular Medida; MLGA predita = Massa Livre de Gordura Apendicular Predita ; Dif MLGA = Diferença Massa Livre de Gordura Apendicular; MLGA relativa = Massa Livre de Gordura Apendicular Relativa *Diferença estatisticamente significativa entre os grupos. $p \leq 0,05$.

Tabela 2. Parâmetros inflamatórios das idosas com e sem obesidade sarcôpenica (OS).


	OS (n=83)	Sem OS (n=133)	p
IL-6 (pg/mL)	0,81 ± 0,20	0,82 ± 0,19	0,64
PCR (pg/mL)	2,70±1,55	2,82±1,66	0,78
TNF- α (pg/mL)	0,70 ± 0,07	0,69 ± 0,07	0,43
INF- γ (pg/mL)	0,74 ± 0,13	0,73 ± 0,08	0,47

IL-6=interleucina-6, PCR= proteína C reativa, TNF- α =fator de necrose tumoral-alfa, INF- γ =interferon-gama.

ANEXO F- ARTIGO 1 COMPARISON OF INFLAMMATORY, METABOLIC, AND ANTHROPOMETRIC PARAMETERS IN ELDERLY WOMEN WITH AND WITHOUT INSULIN RESISTANCE PUBLICADO NO GRUPO DE TRABALHO

Brief Report

Comparison of Inflammatory, Metabolic, and Anthropometric Parameters in Elderly Women With and Without Insulin Resistance

Research on Aging
34(3) 261–274
© The Author(s) 2012
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0164027511415245
http://roa.sagepub.com


**Alessandro O. Silva^{1,2}, Hildeamo B. Oliveira²,
Adriano B. Tavares¹, Silvana S. Funghetto³,
Jonato Prestes¹, and Margô G. O. Karnikowski^{1,3}**

Abstract

The objective of the present study was to investigate the relationship between inflammatory, metabolic, and anthropometrical parameters of elderly women with insulin resistance (IR) and without insulin resistance (WIR). One hundred and seventy-two elderly women aged 67.5 (\pm 5 years) were submitted to anthropometrical analysis, by dual energy X-ray absorptiometry, and biochemistry tests such as lipidogram, fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin, insulin, C-reactive protein, Interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and Interferon-gamma. Body mass index, waist circumference, waist-to-hip ratio, body fat mass, triglycerides, very low density lipoprotein, fasting glucose, and insulin were significantly higher, while lean body mass was lower ($p < 0.05$), in elderly with IR as compared to WIR. There was no significant difference between groups in the inflammatory parameters. Elderly women

¹Catholic University of Brasilia, Graduation Program in Gerontology and Graduation Program in Physical Education and Health, Taguatinga, Brazil

²UNIEURO University Center, Physical Education Course, Brazil

³University of Brasilia (UnB), Brazil

Corresponding Author:

Margô G. O. Karnikowski, PhD, University of Brasilia, UnB Ceilândia Campus.
QNN, 14 AE, Guariroba, Ceilândia Sul, 72220-140, Brasilia, DF, Brazil.
Email: margo@unb.br

with IR present increased anthropometrical and metabolic parameters that predispose them to several chronic nontransmissible diseases. Additional inflammatory parameters should be used in elderly women to define an optimal relationship with insulin resistance in clinical practice.

Keywords

aging, inflammation, blood biomarkers, insulin resistance, metabolic parameters, anthropometric parameters

The demographic and epidemiologic transition is a world wide phenomenon characterized by the increased number of elderly people and a modification in the morbi-mortality profile of the population (Camarano, 2007). In Brazil, the gradual increase in number of individuals aged 60 years or older and the elevated prevalence of chronic nontransmissible diseases (CNTD) indicate that the country is under an aging process of its population (Oliveira, 2008). Among the most detachable CNTD are hypertension, diabetes, obesity, dyslipidemias, cardiovascular disease, and cancer, which are associated with inflammatory, metabolic, anthropometric, and body composition alterations (Ford, 1999; Forsey et al., 2003; Lakka, Lakka, Salonen, Kaplan, & Salonen, 2001).

There is an association between C reactive protein (CRP) elevated levels and the risk of development of coronary and cardiovascular disease in diabetic, hypertensive, and obesity profile individuals (Ford, 1999). The involvement of adipose tissue with CNTD seems to be related with the elevated production of adipokines, such as Interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) (Fonseca-Alaniz, Takada, Alonse-Vale, & Lima, 2006).

Description of Problem

Body fat excess, especially in visceral compartments, is considered an indicator of inflammatory and metabolic disturbances, including hypertriglyceridemia, elevated levels of low density lipoprotein (LDL), and insulin resistance (IR) (Lakka et al., 2001). The correlation between obesity and insulin resistance that is associated with type 2 diabetes can be shown by the IR syndrome that consists of hyperinsulinemia, dyslipidemia, obesity, and hypertension (McLellan, Barbalho, Cattalini, & Lerario, 2007).

IR is a clinical condition characterized by a blunted insulin-stimulated glucose transport capacity (Stephens et al., 2004). In obesity and type 2 diabetes, IR can be related to alterations in the insulin-transduction signaling pathway,

with a decreased number and kinase activity of the insulin receptor, and reduced levels and phosphorylation of SRI-1, SRI-2, and PI3-kinase activity, which are important intracellular molecules associated with glucose transport (Franceschi et al., 2000).

Furthermore, the interaction between IR, inflammation, and obesity is a strong physiopathological hypothesis for the metabolic syndrome (MS) (McLellan et al., 2007). MS represents a conjunct of factors predisposing to cardiovascular disease, usually related with central adipose tissue deposits and IR (Bergman et al., 2001). Visceral fat plays an important role in the metabolic disturbance involved in dyslipidemias, IR, hyperglycemia, and a pro-inflammatory state (Bergman et al., 2001).

Research focused on clarifying the association of metabolic indicators, inflammatory biomarkers, and obesity with IR would assist in the prevention and treatment of CNTD risk factors in elderly individuals. Thus, the aim of the present study was to investigate the relationship between inflammatory, metabolic, and anthropometric parameters in elderly women with and without insulin resistance. Our initial hypothesis was that elderly women with insulin resistance would present higher levels of inflammatory parameters as compared with those without insulin resistance.

Method

This study was characterized by a transversal and analytic intervention with elderly women living in a community of the Federal District, administered over 2005, 2006, and 2007 in the ambulatory of the University Hospital of Catholic University of Brasilia (HUCB). The inclusion criteria were as follows: age \geq 60 years, as well as completion of all laboratory testing and anthropometric measures. Individuals with inflammatory, rheumatic, auto-immune, chronic diseases, or use of medications that could modulate inflammatory markers were excluded. The local Ethics Committee for Human Research of Catholic University of Brasilia approved the methods of the present study, and all participants signed an informed consent document.

Anthropometric Measures

To better establish an anthropometric status, the following measures are performed: body mass index (BMI), waist and hip circumference, waist-to-hip ratio, body mass, and height. The normality values adopted for BMI, waist circumference, and waist-to-hip ratio (WHR) were those established by Lipschitz (1994), WHO (2000), and Heyward and Wagner (2004), respectively.

Percentage body fat and fat-free mass were determined by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), and reference values were based on Lohman (1992).

Metabolic Profile

The lipidogram was determined by an enzymatic method (Autoanalyzer, Human GMBH, Germany). Fasting glycemia was performed by ionic exchange technique with a colorimetric reaction. Glycosylated hemoglobin and basal insulinemia were measured by radioimmunoassay with the kits from Linco Research, Inc. (St Louis, Missouri, USA). The intra-assay coefficient of variation of the kits was 2.5% to 7.6% and 2.3% to 5.7%, respectively. The interassay coefficient of variation was 7.2% to 8.4% and 8.1% to 8.5%, respectively. The reference values adopted were those from the Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP Expert Panel, 2001), except for glycosylated hemoglobin and insulinemia. The normality percentage used for glycosylated hemoglobin was set at 6.5%, as recommended by the "American College of Endocrinology Consensus Statement on Guidelines for Glycemic Control" (2002). IR was determined by the QUIKI index (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index), with normal values being considered lower than 0.47, according to the descriptions of Chen, Sullivan, and Quon (2005).

Inflammatory Parameters

The inflammatory parameters investigated were: CRP, IL-6, TNF- α , and interferon-gamma (INF- γ). CRP was measured by the turbidimetric method with intensification by a particles reaction in the spectrophotometer Cobas Mira Plus (Roche Diagnostic), using a calibrator and control serum of Biosystem (Bayer). Cytokines were measured by Quantikine or Quantikine HS (High Sensitivity) commercial enzyme-linked immunosorbent assay Kits (R&D Systems, Minneapolis, Minnesota, USA). The intra-assay coefficient of variation of the kits was 1.5% to 5.6% for IL-6 and 3.2% to 5.9% for INF- γ . The interassay coefficient of variation was 4.3% to 6.4% for IL-6 and 3.1% to 6.5% for INF- γ . The measures were performed in triplicate. To classify IL-6 values the procedures from Harris et al. (1999) were adopted, where an elevated serum level was ≥ 2.08 pg/mL. This value was adopted because it was highly associated with a mortality rate of 50 by 1,000 per year in elderly individuals, corresponding to a 25th percentile of the group investigated in the present study. The same procedure was adopted for CRP with a value of 2.78 pg/mL (mortality rate for elderly of 63 by 1,000 per year according to

Harris et al., 1999), which also corresponds to a 25th percentile in our group. All the laboratory analyses were run with the same blood sample.

The reference adopted for TNF- α was that described by the manufacturer with normal values up to 4.12 pg/mL. INF- γ levels were presented as means and percentiles in order to compare this variable with the other inflammatory parameters and also with previous studies that evaluated this cytokine.

Comparison Between Insulin Resistance and Noninsulin Resistance Elderly Women

To perform a comparative analysis of the anthropometric, metabolic, and inflammatory parameters, individuals were separated into two groups: the first composed of elderly women with insulin resistance (IR) and the second noninsulin resistance (NIR).

To identify the variables that exerted the most influence on insulin and fasting glucose levels, an analysis of regression was performed. The cutoff point used for glycemic values was 100 mg/dL, and for insulin the mean values between groups IR and NIR corresponded to 11 μ U/mL.

The effect of glycemia on anthropometric, metabolic, and inflammatory parameters in the IR and NIR groups was checked by using the following subgroup division: Group 1 (IR > 100 mg/dL), Group 2 (IR \leq 100 mg/dL), Group 3 (NIR > 100 mg/dL) and Group 4 (NIR \leq 100 mg/dL).

Statistical Analysis

Data were analyzed using the Statistical Package for Social Sciences Software (SPSS Version 19). The normality was checked by the Kolmogorov-Smirnov test. Results from anthropometric, metabolic, and inflammatory parameters are presented as percentages, quartiles, means, and standard deviations of the mean. Later, possible differences between groups were checked by student's unpaired *t* test, and when subdivided by fasting glucose levels, a one-way analysis of variance (ANOVA) was used. The significance level adopted for all analyses was $p < 0.05$.

Results

The elderly women ($N = 172$) had a mean age of 67.5 (± 5.4) years and presented an obesity profile. Specifically, individuals presented android obesity, elevated body fat, dyslipidemias, and hyperglycemia, characterized by the elevated mean values or close to the superior limit of normality, as well as by the

Table 1. Anthropometric, Metabolic, and Inflammatory Parameters of the Subjects

	Minimum	Maximum	<i>M</i> ± <i>SD</i>	Percentile 25	Percentile 50	Percentile 75
BMI (Kg/m ²)	17.85	36.12	26.90 ± 40	24.80	26.90	30.40
WC (cm)	65.00	116.00	89.37 ± 10.86	82.13	90.00	96.75
WHC	0.69	1.07	0.89 ± 0.07	0.83	0.89	0.94
LBM (%)	18.30	52.90	37.38 ± 6.42	32.75	37.85	41.90
FM (%)	47.52	76.88	59.11 ± 5.98	54.61	58.12	63.26
TG (mg/dL)	48	320	151.33 ± 67.82	97.25	140.00	189.75
TL (mg/dL)	218	1,117	747.89 ± 139.04	656.00	749.00	832.75
TC (mg/dL)	126	343	233.15 ± 41.39	203.25	233.50	263.00
LDL-c (mg/dL)	43	250	140.77 ± 37.43	118.25	141.50	176.50
VLDL-c (mg/dL)	9	76	29.73 ± 13.40	19.00	28.00	37.00
HDL- (mg/dL)	32	92	60.82 ± 10.11	55.00	62.00	67.00
Glycated Hb (%)	4	8	5.6 ± 0.64	5.10	5.60	6.00
Glucose	60	528	102.64 ± 42.23	87.00	95.00	105.00
Insulin (μU/mL)	2.17	27.93	10.59 ± 5.60	5.77	8.94	12.43
CRP (pg/ml)	0.80	11.00	4.34 ± 0.15	2.86	4.24	5.2
IL-6 (pg/ml)	1.89	3.60	2.4 ± 0.02	2.08	2.34	2.73
TNF-α (pg/ml)	1.71	2.76	2.07 ± 0.00	1.95	2.07	2.16
INF-γ (pg/ml)	0.63	0.86	0.72 ± 0.04	0.69	0.71	0.75

Note. BMI = body mass index; WC = waist circumference; WRH = by waist-to-hip ratio; LBM = lean body mass; FM = body fat percentage; TG = triglycerides; TL = total lipids; t-COL = total cholesterol; HDL = high density lipoprotein; LDL = low density lipoprotein; VLDL = very low density lipoprotein; Hg = hemoglobin; CRP = C reactive protein; IL-6 = interleukin-6; TNF-α = tumor necrosis factor-alpha; INF-γ = interferon-gamma.

percentile values of these parameters (Table 1). Of the elderly women, 42.44% (*n* = 73) presented IR (Table 1).

Eighty percent of the elderly women exhibited levels above 0.8 pg/mL for CRP. From these, 25% presented very high levels of CRP, increasing the risk of mortality. IL-6 levels were elevated in 75% of the individuals, whereas TNF-α values were normal.

In those individuals with android obesity, insulin levels were higher (11.20 ± 5.87) as compared with those without android obesity (7.11 ± 3.55, *p* = 0.001). Body fat percentage was elevated in the elderly women, with only 19% (*n* = 33) presenting normal values. The group with high insulin levels presented higher body mass index, waist circumference, waist-to-hip ratio, and body fat percentage, while lean body mass was lower compared with the group without insulin

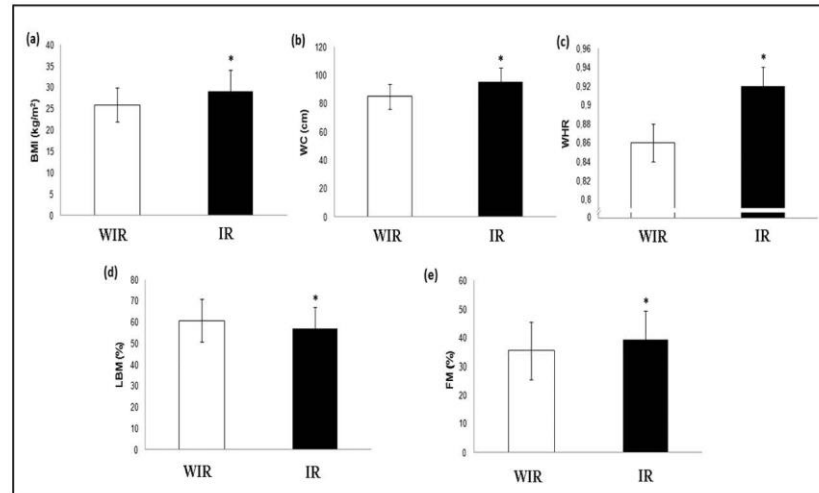


Figure 1. Anthropometric Parameters and Body Composition in Elderly Women With (IR) and Without Insulin Resistance (WIR)

Note. BMI = body mass index; WC = waist circumference; WHR = by waist-to-hip ratio ; LBM = lean body mass; FM = body fat percentage.

resistance (Figure 1). There was no statistically significant difference in the blood inflammatory markers between IR and NIR groups (Table 2).

VLDL and triglyceride levels were optimal in the NIR group, though they were elevated in the elderly women with IR (Table 2, Figure 2). IR women exhibited higher levels of triglycerides, hyperglycemia, and hyperinsulinemia (Figure 2). Both groups presented normal values of glycated hemoglobin. There were no statistically significant difference between groups for total lipids, total cholesterol, HDL, LDL, and inflammatory parameters. Total cholesterol and LDL were above normal values for both groups, while total lipids and HDL were normal (Table 2).

Discussion

The prevalence of individuals with type 2 diabetes, obesity, dyslipidemias, and cardiovascular disease has been increasing, especially in the countries under development where a demographic and nutritional transition is present, for example Brazil (Monteiro, Mondini, Souza, & Popkin, 1995; WHO Consultation on Obesity, 1997). Elderly individuals with more than one co-morbidity may

Table 2. Comparison of the Anthropometric, Metabolic, and Inflammatory Parameters Between IR and NIR Elderly Women

	NIR (<i>n</i> = 99)	IR (<i>n</i> = 73)	<i>p</i>
BMI (Kg/m ²)	25.84 ± 4.01	29.10 ± 3.27	0.001
WC (cm)	84.99 ± 10.5	95.32 ± 8.25	0.001
WHR	0.86 ± 0.75	0.92 ± 0.06	0.001
LBM (%)	60.71 ± 6.35	56.95 ± 4.67	0.001
FM (%)	35.49 ± 6.63	39.94 ± 5.17	0.001
TG (mg/dL)	134.25 ± 63.36	174.48 ± 67.20	0.001
TL (mg/dL)	731.73 ± 142.84	769.81 ± 131.50	0.07
t-COL (mg/dL)	234.37 ± 40.11	231.49 ± 43.30	0.65
HDL (mg/dL)	61.35 ± 9.53	60.42 ± 11.15	0.43
LDL (mg/dL)	144.99 ± 34.53	135.05 ± 40.59	0.08
VLDL (mg/dL)	26.57 ± 12.73	34.03 ± 13.17	0.001
Glycated Hg (%)	5.53 ± 0.57	5.7 ± 0.72	0.08
Glucose (mg/dL)	91.69 ± 12.29	118.08 ± 60.19	0.001
Insulin (μU/mL)	6.54 ± 2.23	15.01 ± 5.21	0.001
CRP (pg/ml)	4.15 ± 1.93	4.61 ± 2.20	0.15
IL-6 (pg/ml)	2.41 ± 0.41	2.43 ± 0.36	0.66
TNF-α (pg/ml)	2.6 ± 0.16	2.08 ± 0.12	0.44
INF-γ (pg/ml)	0.72 ± 0.04	0.72 ± 0.05	0.44

Note. BMI = body mass index; WC = waist circumference; WRH = by waist-to-hip ratio; LBM = lean body mass; FM = body fat percentage; TG = triglycerides; TL = total lipids; t-COL = total cholesterol; HDL = high density lipoprotein; LDL = low density lipoprotein; VLDL = very low density lipoprotein; Hg = hemoglobin; CRP = C reactive protein; IL-6 = interleukin-6; TNF-α = tumor necrosis factor-alpha; INF-γ = interferon-gamma.

develop more health complications with a social and economic impact (WHO Consultation on Obesity, 1997). In this sense, the results from the present study revealed that the elderly women presented an association of risk factors for cardiovascular disease involving anthropometric, metabolic, and inflammatory parameters. The initial hypothesis that elderly women with insulin resistance would present higher levels of inflammatory parameters than those without insulin resistance was not confirmed.

It is worth pointing out that the relationship between nutritional and inflammatory disturbances have been widely discussed in the literature, focusing on understanding possible mechanisms that may aid in the treatment and prevention of aging and the associated degenerative processes (Sasaki et al., 2007; Tracy et al., 1997). Insulin resistance is considered a potent predictor

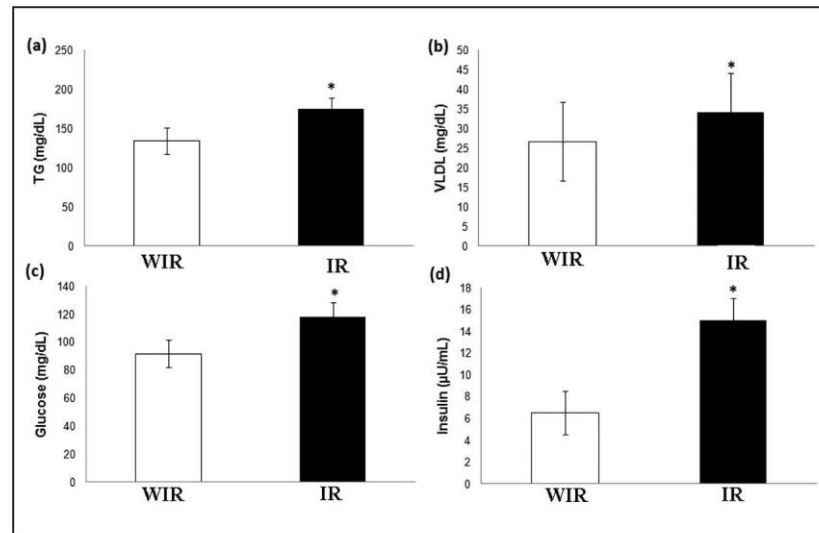


Figure 2. Metabolic Parameters in Elderly Women With (IR) and Without Insulin Resistance (WIR)

Note. TG = triglycerides; VLDL = very low density lipoprotein.

of type 2 diabetes (Laaksonen et al., 2002). It has been shown that an obesity profile and excess of abdominal obesity is associated with increased risk of IR and inflammatory process (Bergman et al., 2001; Dandona, Aljada, Chaudhuri, Mohanty, & Garg, 2005; Kabir et al., 2005; You, Yang, Lyles, Gong, & Nicklas, 2005), as reported in the Results of the present study. The strong anti-lipolytic action of insulin may explain, at least in part, the elevation of free fat acids in IR individuals. In the present study, the IR elderly women presented elevated levels of triglycerides, fasting glycemia, and VLDL, as previously reported (Pankow, Jacobs, Steinberger, Moran, & Sinaiko, 2004). Although not controlled in the present study, it is obvious that inadequate dietary behaviors can modify nutritional status and increase the risk of developing dyslipidemias.

There was an association between the hyperinsulinemia observed in IR elderly women with the anthropometric parameters. Considering BMI values, obese women had higher insulin levels than eutrophic and underweight women. It has been shown that excess body weight, elevated waist circumference, and BMI are efficient predictors of cardiovascular dysfunctions (Janssen et al., 2004). The results from the present study highlight that elevated insulin

levels associated with anthropometric variables can be used as predictors of cardiovascular disease.

The association between anthropometric, metabolic, and inflammatory parameters with elevated glycemia, independently of IR, reinforces the importance of the effects of glucose monitoring on these parameters. Similarly, another study revealed that independently of IR, elevated glycemia is present in elderly women with lipemic, anthropometric, and body fat disturbances (Mokdad et al., 2003).

The present study proposes that elderly NIR women with elevated glycemia levels should be monitored for possible cardiovascular risk. In fact, studies have been showing that elevated waist-hip ratio and waist circumference are strongly associated with cardiovascular disease (Bulló, García-Lorda, Megias, & Salas-Salvadó, 2003; Cabrera et al., 2007; Kannel, Wilson, Nam, & D'Agostino, 2002; Tonstad & Hjermmann, 2003). Elderly women presented an inflammatory profile associated with obesity, dyslipidemia, and glycemic disturbance. Most elderly women exhibited elevated IL-6 levels, with mean values compatible to those found by Harris et al. (1999) for a mortality rate of 50 per 1,000 each year. Similarly, RCP was also elevated and highlighted the risk of mortality at a rate of 63 per 1,000 each year. It is interesting to observe that the inflammatory profile of this group of Brazilian elderly was similar to that found in American elderly (Harris et al., 1999).

Both IL-6 and CRP levels are commonly elevated in obese individuals, considering that ~30% of IL-6 is produced in the adipose tissue and that this cytokine regulates the synthesis of CRP by the liver (Lemieux et al., 2001; Trayhurn & Wood, 2004). TNF- α is also considered an obesity-associated inflammatory marker, as this cytokine is also produced in adipose cells. However, in the present study, serum levels of TNF- α were within a normal range, which is compatible with the finding that high levels of TNF- α expression in adipose tissue are not associated with a significant increase in serum levels of this cytokine (Xu et al., 2003).

The knowledge of a link between obesity, IR, and inflammatory process motivated the investigation of serum cytokine levels in IR and NIR elderly women. There is an association between IR and serum levels of CRP, IL-6, and TNF- α . However, mean values of these cytokines were not statistically different between IR and NIR women. A possible explanation for this lack of difference is the fact that both groups presented obesity characteristics, especially android obesity, although IR women exhibited higher values.

The results of the present study failed to reveal an association between the inflammatory parameters and IR, possibly because all women already had elevated inflammatory, anthropometric, and lipemic values, whereas IR elderly,

in general, exhibited superior anthropometric and metabolic disturbances. In summary, resting glycemic values should be carefully monitored in order to prevent cardiovascular and metabolic disease, independently of IR. Additional systemic inflammatory parameters should be used to aid in IR determination in clinical practice. Anthropometric and metabolic profiles should be considered to determine IR and inflammation state.

Acknowledgments

We are very grateful for the English revision performed by Scott Lyons, PhD. This study is part of a partnership between the Graduation Program in Gerontology and the Graduation Program in Physical Education and Health. From this partnership, there are several other studies being conducted with elderly individuals. We have several health care professionals involved with multiple scientific interests.

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

References

- American College of Endocrinology consensus statement on guidelines for glycemic control. (2002). *Endocrine Practice*, 8(S1), 6-11.
- Bergman, R. N., Van Citters, G. W., Mittelman, S. D., Dea, M. K., Hamilton-Wessler, M., Kim, S. P., & Ellmerer, M. (2001). Central role of the adipocyte in the metabolic syndrome. *Journal of Investigative Medicine*, 49, 119-126.
- Bulló, M., García-Lorda, P., Megias, I., & Salas-Salvadó, J. (2003). Systemic inflammation, adipose tissue, tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obesity Research*, 11(4), 525-531.
- Cabrera, M. A. S., Gebara, O. C. E., Diament, J., Nussbacher, A., Rosano, G., & Wajngarten, M. (2007). Metabolic syndrome, abdominal obesity, and cardiovascular risk in elderly women. *International Journal of Cardiology*, 114(2), 224-229.
- Camarano, A. A. (2007). Características das instituições de longa permanência para idosos—Região Norte [Characteristics of long stay institutions for elderly—North Region]. Brasília: IPEA; Presidência da República.
- Chen, H., Sullivan, G., & Quon, M. J. (2005). Assessing the predictive accuracy of QUICKI as a surrogate index for insulin sensitivity using a calibration model. *Diabetes*, 54, 1914-1925.

- Dandona, P., Aljada, A., Chaudhuri, A., Mohanty, P., & Garg, R. (2005). Metabolic syndrome: A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation, 111*, 1448-1454.
- Fonseca-Alaniz, M. H., Takada, J., Alonso-Vale, M. I. C., & Lima, F. B. (2006). The adipose tissue as regulatory center of the metabolism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 50*, 216-229.
- Ford, E. S. (1999). Body mass index, diabetes, and C-protein among U.S. adults. *Diabetes Care, 22*, 1971-1977.
- Forsey, R. J., Thompson, J. M., Ernerudh, J., Hurst, T. L., Strindhall, J., Johansson, B., Nilsson, B.-O., & Wikby, A. (2003). Plasma cytokine profiles in elderly humans. *Mechanisms of Ageing and Development, 124*, 487-493.
- Franceschi, C., Bonafè, M., Valensin, S., Olivieri, F., De Luca, M., Ottaviani, E., & De Benedictis, G. (2000). Inflammaging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Annals: The New York Academy of Sciences, 908*, 244-254.
- Harris, T. B., Ferrucci, L., Tracy, R. P., Corti, M. C., Wacholder, S., Ettinger, W. H., Heimovitz, H., Cohen, H. J., & Wallace, R. (1999). Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *American Journal of Medicine, 106*, 506-512.
- Heyward, V. H., & Wagner, D. (2004). *Applied body composition assessment*. Champaign, IL: Human Kinetics.
- Janssen, I., Katzmarzyk, P. T., Ross, R., Leon, A. S., Skinner, J. S., Rao, D. C., Wilmore, J. H., Rankinen, T., & Bouchard, C. (2004). Fitness alters the associations of BMI and waist circumference with total and abdominal fat. *Obesity Research, 12*, 525-537.
- Kabir, M., Catalano, K. J., Ananthmarayan, S., Kim, S. P., Van Citters, G., Dea, M. K., & Bergman, R. N. (2005). Molecular evidence supporting the portal theory: A causative link between visceral adiposity and hepatic insulin resistance. *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism, 288*, E454-E461.
- Kannel, W. B., Wilson, P. W. F., Nam, B.-H., & D'Agostino, R. B. (2002). Risk stratification of obesity as a coronary risk factor. *American Journal of Cardiology, 90*, 697-701.
- Laaksonen, D. E., Lakka, H.-M., Niskanen, L. K., Kaplan, G. A., Salonen, J. T., & Lakka, T. A. (2002). Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: Application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *American Journal of Epidemiology, 156*, 1070-1077.
- Lakka, T., Lakka, H.-M., Salonen, R., Kaplan, G. A., & Salonen, J. T. (2001). Abdominal obesity is associated with accelerated progression of carotid atherosclerosis in men. *Atherosclerosis, 154*, 497-504.

- Lemieux, I., Pascot, A., Prud'homme, D., Alméras, N., Bogaty, P., Nadeau, A., Bergeron, J., & Després, J.-P. (2001). Elevated C-reactive protein. *Another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 21(6), 961-967.
- Lipschitz, D. A. (1994). Screening for nutritional status in the elderly. *Primary Care*, 21, 55-67.
- Lohman, T. G. (1992). *Advances in body composition assessment*. Champaign, IL: Human Kinetics Publishers.
- McLellan, K. C. P., Barbalho, S. M., Cattalini, M., & Lerario, A. C. (2007). Type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and change in lifestyle. *Revista de Nutrição*, 20, 515-524.
- Mokdad, A. H., Ford, E. S., Bowman, B. A., Dietz, W. H., Vinicor, F., Bales, V. S., & Marks, J. S. (2003). Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. *Journal of the American Medical Association*, 289, 76-79.
- Monteiro, C. A., Mondini, L., Souza, A. L., & Popkin, B. M. (1995). The nutrition transition in Brazil. *European Journal of Clinical Nutrition*, 49, 105-113.
- NCEP Expert Panel. (2001). Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Journal of the American Medical Association*, 285, 2486-2497.
- Oliveira, L. A. P. (2008). Síntese de indicadores sociais - uma análise das condições de vida da população brasileira [Synthesis of social indicators - an analysis of the life conditions of Brazilian population]. (pp. 1-280). Rio de Janeiro: IBGE 280.
- Pankow, J. S., Jacobs, D. R., Steinberger, J., Moran, A., & Sinaiko, A. R. (2004). Insulin resistance and cardiovascular disease risk factors in children of parents with the insulin resistance (metabolic) syndrome. *Diabetes Care*, 27, 775-780.
- Sasaki, J. E., Krause, M. P., Gama, M. P. R., Hallage, T., Buzzachera, C. F., Santos, M. G., & Da Silva, S. G. (2007). Influence of overall and abdominal adiposity on C-reactive protein levels in elderly women. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 89, 231-236.
- Stephens, J. W., Ambler, G., Vallence, P., Betteridge, D. J., Humphries, S. E., & Hurel, S. J. (2004). Cardiovascular risk and diabetes. *Are the methods of risk prediction satisfactory? European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, 11, 521-528.
- Tonstad, S., & Hjermmann, I. (2003). A high risk score for coronary heart disease is associated with the metabolic syndrome in 40-year-old men and women. *Journal of Cardiovascular Risk*, 10, 129-135.
- Tracy, R. P., Lemaitre, R. N., Psaty, B. M., Ives, D. G., Evans, R. W., Cushman, M., Meilahn, E. N., & Kuller, L. H. (1997). Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly: Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 17, 1121-1127.

- Trayhurn, P. E., & Wood, S. I. (2004). Adipokines: Inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal of Nutrition*, 92(3), 347-355.
- World Health Organization (WHO) Consultation on Obesity. (1997). *Obesity: Prevention and managing: The global epidemic* (Report of a WHO Consultation on Obesity). Geneva, Switzerland: Author.
- World Health Organization (WHO). (2000). *Obesity: Preventing and managing the global epidemic* (WHO Technical Report Series 894). Geneva, Switzerland: Author.
- You, T., Yang, R., Lyles, M. F., Gong, D., & Nicklas, B. J. (2005). Abdominal adipose tissue cytokine gene expression: Relationship to obesity and metabolic risk factors. *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*, 288, E741-E747.
- Xu, H., Barnes, G. T., Guo, Q. Y., Yang, D., Chou, C. J., Sole, J., Nichols, A., Ross, J. S., Tartaglia, L. A., & Chen, H. (2003). Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, 112(12), 1821-1830.

Bios

Alessandro O. Silva is a PhD student from the graduate program in Physical Education and Health at the Catholic University of Brasilia.

Hildeamo B. Oliveira is a professor of Physical Education at the Unieuro University Center.

Adriano B. Tavares is an associate research professor of the graduate program in Gerontology at the Catholic University of Brasilia.

Silvana S. Funghetto is a PhD student at the University of Brasilia.

Jonato Prestes is an associate research professor of the graduate program in Physical Education and Health at the Catholic University of Brasilia.

Margô G. O. Karnikowski is an associate research professor of the Faculty of Ceilandia at the University of Brasilia.

ANEXO G – ARTIGO 2 ASSOCIATION OF BODY COMPOSITION WITH SARCOPENIC OBESITY IN ELDERLY WOMEN. PUBLICADO NO GRUPO DE TRABALHO

International Journal of General Medicine

Dovepress

open access to scientific and medical research

 Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

Association of body composition with sarcopenic obesity in elderly women

This article was published in the following Dove Press journal:
International Journal of General Medicine
11 January 2013
Number of times this article has been viewed

Alessandro Oliveira Silva^{1,2}
Margô Gomes Oliveira
Karnikowski³
Silvana Scherz Funghetto³
Marina Morato Stival³
Ricardo Moreno Lima³
Jéssica Cardoso de Souza¹
James Wilfred Navalta⁴
Jonato Prestes¹

¹Catholic University of Brasilia, Brasilia, DF, Brazil; ²Center University of Brasilia, Brasilia, DF, Brazil; ³University of Brasilia, Brasilia, DF, Brazil; ⁴University of Nevada, Las Vegas, NV, USA

Abstract: The aim of the present study was to investigate the prevalence of sarcopenic obesity and its association with obesity and sarcopenia in elderly Brazilian women. Two hundred and seventy-two sedentary women with a mean age of 66.75 ± 5.38 years were recruited for participation in this study. Obesity was determined by both body mass index and dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) evaluations. Sarcopenic obesity diagnosis was established from the ratio between fat-free mass and body surface area as obtained by DXA. There was no association of obesity with sarcopenic obesity ($P = 0.424$). In contrast, sarcopenia was significantly related to sarcopenic obesity ($P < 0.001$), although most of the elderly women with sarcopenia ($n = 171$) did not exhibit sarcopenic obesity. These results highlight the importance of diagnosing sarcopenic obesity as elderly women exhibiting sarcopenia could be either eutrophic or obese.

Keywords: sarcopenic obesity, aging, obesity, sarcopenia, health

Introduction

Aging of the population is a worldwide phenomenon that is accompanied by a series of modifications to several physiological parameters, such as a progressive increase in fat mass and a decrease in lean body mass.¹ However, these alterations are not linear and must be constantly monitored.²⁻⁴ In elderly individuals, changes in body composition result in the prevalence of overweight and obesity combined with a loss of muscle mass and strength; this has recently been defined as sarcopenic obesity.⁵⁻⁷ Sarcopenic obesity is associated with functional limitations and increased mortality.⁸

Among the consequences of obesity in elderly individuals are increased risk of cardiometabolic complications, physical incapacity, sexual dysfunction, urinary incontinence, depression, type 2 diabetes, arthritis, decreased cognitive function, dementia, and compromised health-related quality of life.⁹⁻¹² Apart from this, the loss of muscle mass associated with the aging process results in muscle weakness, increased fall risk, and fat infiltration in the skeletal muscle.^{13,14}

In this sense sarcopenia is defined as a decline in muscle mass associated with spinal shortening and a decrease in muscle strength and functionality.^{5,15} These deleterious effects seem to result from a complex interaction of innervation disturbances, decreased hormonal levels, and increased inflammatory mediators during aging.^{1,16,17} The reduction in muscle mass and strength is responsible for the decrease in mobility, decreased functional capacity, and increase in dependency; there are also economic and social costs.^{4,6,14}

The impact of sarcopenic obesity on the health of older individuals is poorly understood. Thus, the present study aimed to investigate the associations between body composition profile and sarcopenia prevalence in elderly sedentary Brazilian women. Our

Correspondence: Alessandro Oliveira Silva
Graduate Program on Physical Education, Catholic University of Brasilia
Q.S. 07 Lote 01 – Bloco G - 71966-700 Brasilia, Brazil
Tel +21 55 61 3356 9350
Fax +21 55 61 3356 9350
Email alessandrolafex@gmail.com

submit your manuscript | www.dovepress.com
Dovepress
<http://dx.doi.org/10.2147/IJGH.S36279>

International Journal of General Medicine 2013:6 25–29

© 2013 Silva et al, publisher and licensee Dove Medical Press Ltd. This is an Open Access article which permits unrestricted noncommercial use, provided the original work is properly cited.

25

initial hypothesis was that a proper diagnosis of sarcopenic obesity would be independent of the nutritional state.

Methods

This transversal and analytical study consisted of 272 elderly women from a local community located in the Federal District, Brazil. Participants were not specifically representative of the Brazilian population and were recruited on a voluntary basis from the local community from posters and lectures about the study. Subjects' characteristics are presented in Table 1. Individuals visited the laboratory on two occasions. On the first visit they completed an anamnesis form and physical activity questionnaire and were subjected to anthropometric measures. The following day they were subjected to dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) analysis.

Inclusion criteria were age ≥ 60 years, sedentary females, and completion of all anthropometric testing. Sedentarism was determined by the International Physical Activity Questionnaire. Individuals with inflammatory, rheumatic, or autoimmune conditions or use of medications (beta blockers and metformin) that could modulate body composition were excluded. The local Ethics Committee for Human Research of the Catholic University of Brasilia approved the methodology of the present study, and all participants signed an informed consent document. The procedures were in accordance with guidelines for experimentation with human participants. Additionally, the study met the ethical standards proposed by the *International Journal of Sports Medicine*.¹⁸

Body composition determination

The determination of body composition was completed using DXA (General Electric-GE model 8548 BX1L, year 2005, Lunar DPX type, software Encore 2005; Rommelsdorf, Germany). The appendicular fat-free mass (AFFM) was determined by the sum of the fat-free mass from the lower and upper body.

Sarcopenic obesity determination

Sarcopenic obesity was determined by body composition measured by the DXA method according to Oliveira et al.¹⁹

Table 1 Subjects' characteristics

Age (years)	66.75 \pm 5.38
Height (cm)	152.20 \pm 0.05
Body mass index (kg/m ²)	28.56 \pm 4.00
Fat-free mass (kg)	24.64 \pm 7.70
Fat mass (%)	41.24 \pm 4.26

Notes: Data are presented as mean \pm standard deviation of the mean; n = 272.

Individuals with residual values ≥ -3.4 were classified as presenting an inadequate FFM in reference to the body surface. This condition is defined as sarcopenic obesity.

The identification of sarcopenia was based on the values proposed by Baumgartner et al,³ which define female individuals as sarcopenic with an AFFM < 5.45 kg/m². Relative AFFM is calculated by dividing the AFFM by the height squared.

Obesity was determined by DXA and body mass index (BMI). Body fat percentage values were distributed according to the recommendations of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases,²⁰ assuming a cut-off point of 32% for women. Obesity levels determined by BMI (body mass/height²) followed the proposal of Lipschitz,²¹ assuming a cut-off point of 27 kg/m² for women. Based on differences between individuals aged 60 to 69 years and those above 70 years, the participants were divided into two age groups.

Statistical analysis

Data are presented as absolute and relative frequency. The Kolmogorov-Smirnov normality test and a homoscedasticity test (Mauchly) were used to test the normal distribution of the data. The associations between variables were verified by the χ^2 test for individuals, Mann-Whitney test for variables with two levels, and Kruskal-Wallis test for variables with more than two levels. The significance value adopted was $P \leq 0.05$. The Statistical Package for the Social Sciences ([SPSS] v.19; IBM Corporation, Armonk, NY) was used for analyses.

Results

Characterization of the nutritional state by BMI revealed that 65.1% (n = 177) were eutrophic, while all women were classified as obese by DXA (n = 272) with different degrees of severity; most of them exhibited morbid obesity (Table 2). The majority of women (61.76%) were classified as morbid obesity, while 34.2% (n = 93) presented sarcopenic obesity. Among this group, 63 were aged between 60 to 69 years.

Table 2 Characterization of obesity severity in elderly sedentary women considering the body composition determined by dual-energy X-ray absorptiometry

Age	Degrees of obesity			Total
	Mild and moderate	Elevated	Morbid	
60-69 years	5 (2.6%)	57 (29.53%)	131 (67.87%)	193 (100%)
≥ 70 years	8 (10.14%)	34 (43.03%)	37 (46.83%)	79 (100%)
Total	13 (4.79%)	91 (33.45%)	168 (61.76%)	272 (100%)

Women between 60 to 69 years exhibited a higher body fat percentage ($P = 0.004$) and obesity determined by body composition ($P = 0.001$) measured by DXA as compared with women above 70 years, according to the classification of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.²⁰ There was no statistically significant difference between age groups in the parameters determined by BMI ($P = 0.07$), sarcopenic obesity ($P = 0.40$), or sarcopenia ($P = 0.40$).

Thirty-nine percent of the eutrophic elderly women determined by BMI exhibited sarcopenic obesity, while 23.1% of those classified with mild and moderate obesity by DXA presented sarcopenic obesity (Table 3). There was no association with sarcopenic obesity independent of obesity severity determined by DXA (Table 3). However, there was a negative association between sarcopenia and sarcopenic obesity, hence most of the elderly women with sarcopenia did not present sarcopenic obesity (Table 3).

Independent of obesity or eutrophy, there was an association between sarcopenia and BMI (Table 4). Apart from this, there was an association between sarcopenia and obesity determined by DXA, and as obesity increased in severity the prevalence of sarcopenia increased (Table 4).

Discussion

The combination of sarcopenia and obesity (known as sarcopenic obesity) is an important public health problem that induces fragility in the elderly.^{2,22,23} The current incidence of sarcopenic obesity in elderly Brazilian women suggests it plays a role as an important negative factor that counteracts a successful aging process. In comparison, an elderly Mexican

Table 3 Associations of sarcopenic obesity with obesity determined by BMI and DXA and by relative AFFM in elderly Brazilian women

	Sarcopenic obesity				P
	Yes		No		
	N	%	N	%	
BMI					0.023
Obesity	24	25.3	71	74.7	
Eutrophic	69	39.0	108	61.0	
DXA					0.424
Mild and moderate obesity	3	23.1	10	76.9	
Severe obesity	35	38.5	56	61.5	
Morbid obesity	55	32.7	113	67.3	
Relative AFFM $\text{kg/m}^2 < 5.45$					<0.001
Sarcopenic	27	13.6	171	86.4	
Nonsarcopenic	66	89.2	8	10.8	

Abbreviations: AFFM, appendicular fat-free mass; BMI, body mass index; DXA, dual-energy X-ray absorptiometry.

Table 4 Associations of sarcopenia with obesity determined by BMI and DXA in sedentary elderly women

	Sarcopenia				P
	Yes		No		
	N	%	N	%	
BMI					0.047
Obesity	76	80.0	19	20.0	
Eutrophic	122	68.9	55	31.1	
DXA					0.044
Mild and moderate obesity	7	53.8	6	46.2	
Severe obesity	59	64.8	32	35.2	
Morbid obesity	132	78.6	36	21.4	

Abbreviations: BMI, body mass index; DXA, dual-energy X-ray absorptiometry.

population showed a higher incidence of sarcopenic obesity (48%)³ compared with our results. The reduction in muscle mass (sarcopenia) that accompanies the normal aging process is also associated with increments in fat mass. With the concurrent increment in elderly people as reported by the Brazilian Institute of Geography and Statistics²⁴ and the prevalence of sarcopenic obesity in Brazilians, a higher fragility could be expected in this population.^{25,26} Our results suggest the necessity of proper diagnosis of sarcopenic obesity independent of the nutritional state, such as muscle cross-sectional area, because the eutrophic status or the different obesity levels do not influence the diagnosis of sarcopenic obesity.

Our study indicates that a sedentary lifestyle may be an additional risk factor for both overweight and obesity, highlighting the concurrent muscular force loss as previously suggested.²⁷ This is in accordance with previous literature.²⁸ The diagnosis for obesity requires the utilization of various methods because BMI has been suggested to be inappropriate for this purpose in the elderly.¹⁰ Moreover, the current results suggest some discrepancies between BMI and DXA methods regarding the nutritional status of participants. Thus, eutrophic elderly women as determined by BMI were classified as obese with various severity levels with the employment of DXA, confirming the previous observations of Pahor et al.²⁹ In this regard, BMI has demonstrated some limitations because of the concurrent lean body mass loss and fat mass gain observed in the elderly.¹⁰ Furthermore, all participants of the present study exhibited various levels of obesity, thus confirming the findings of previous studies in Brazilian populations.^{30,31} Although BMI has been widely used in population studies, this method considers only height and body mass. On the other hand, DXA is considered a "gold-standard" method to estimate body composition, despite the high cost. In this sense, a higher sensitivity of DXA to estimate body composition would be expected.

Adipose tissue is currently recognized as an important metabolic and hormonal secretory organ with more than 50 product molecules identified.¹ Subsequently, when there is an increase in adipose tissue, the impact of these molecules is also augmented, thus favoring the development of insulin resistance, type II diabetes, atherosclerosis, and metabolic syndrome and therefore impacting the health of older individuals.^{8,32,33}

With the current results it was possible to verify an over-estimation of muscle mass as a consequence of not taking into account the true differences in water, bone mass, and FFM, as the elderly have demonstrated an excessive extracellular fluid accumulation.²⁹ This syndrome is associated with a progressive loss of muscle force and mass with subsequent lower physical capacity and quality of life, and hence the current results should be considered for further interventions in this population.

Newman et al³⁴ emphasized the need to consider fat mass when diagnosing sarcopenia. The premise is based on the fact that individuals with high fat mass also demonstrate a high FFM. Therefore, individuals with high fat mass and subsequently high FFM would not be diagnosed as sarcopenic, independently of its influence on total body mass or functional capacity. In order to adjust FFM with fat mass, Newman et al³⁴ proposed a method based on the residuals of a regression equation that predicts AFFM from fat mass and height; this was helpful in the diagnosis of sarcopenic obesity in the current study.

The limitations of the present study are the reduced number of participants and lack of additional measures, such as calf circumference and other metabolic parameters, that would certainly be of interest.

Conclusion

In summary, the present study observed a critical relationship between sarcopenia and obesity in an elderly female population. The combination of sarcopenic obesity may have a dynamic negative impact on the aging process in the elderly, and thus the ability to correctly diagnose this condition becomes important. Further studies are needed for the diagnosis of sarcopenic obesity as well for understanding its etiology and clinical impact, specifically in the elderly population of developing countries where public health systems are not prepared for the demands of this population sector.

Acknowledgments

The authors thank the Graduate Department of the University of Brasilia for financial support and Daniel Boulosa, PhD, for revising the manuscript.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

References

1. Peake J, Della Gatta P, Cameron-Smith D. Aging and its effects on inflammation in skeletal muscle at rest and following exercise-induced muscle injury. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*. 2010; 298:R1485–R1495.
2. Baumgartner RN. Body composition in healthy aging. *Ann NY Acad Sci*. 2000;904:437–448.
3. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998;147:755–763.
4. Hughes VA, Frontera WR, Roubenoff R, Evans WJ, Singh MAF. Longitudinal changes in body composition in older men and women: role of body weight change and physical activity. *Am J Clin Nutr*. 1992;76:473–481.
5. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39: 412–423.
6. Narici MV, Maffulli N. Sarcopenia: characteristics, mechanisms and functional significance. *Br Med Bull*. 2010;95:139–159.
7. Zamboni M, Mazzali G, Fantin F, Rossi A, Di Francesco V. Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18:339–388.
8. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L. Sarcopenic obesity – definition, etiology and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11:693–700.
9. Gustafson D, Rothenberg E, Blemow K, Steen B, Skoog I. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med*. 2003;163:1524–1528.
10. Han TS, Tajar A, Lean ME. Obesity and weight management in the elderly. *Br Med Bull*. 2011;97:169–196.
11. Rosengren A, Skoog I, Gustafson D, Wilhelmsen L. Body mass index, other cardiovascular risk factors, and hospitalization for dementia. *Arch Intern Med*. 2005;165:321–326.
12. Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quesenberry CP Jr, Yaffe K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ*. 2005;330:1360.
13. Evans WJ. Skeletal muscle loss: cachexia, sarcopenia, and inactivity. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:1123S–1127S.
14. Visser M, Kritchevsky SB, Goodpaster BH, et al. Leg muscle mass and composition in relation to lower extremity performance in men and women aged 70 to 79: the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:897–904.
15. Janssen I. The epidemiology of sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. 2011;27: 355–363.
16. Alemán H, Esparza J, Ramirez FA, Astiazaran H, Payette H. Longitudinal evidence on the association between interleukin-6 and C-reactive protein with the loss of total appendicular skeletal muscle in free-living older men and women. *Age Ageing*. 2011;40:469–475.
17. Cederholm TE, Bauer JM, Boirie Y, Schneider SM, Sieber CC, Rolland Y. Toward a definition of sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. 2011; 27:341–353.
18. Harris DJ, Atkinson G. Ethical standards in sport and exercise science research. *Int J Sports Med*. 2009;30:701–702.
19. Oliveira RJ, et al. Identification of sarcopenic obesity in postmenopausal women: a cutoff proposal. *Braz J Med Biol Res* [online]. 2011;44(11): 1171–1176. Epub October 13, 2011. ISSN 1414-431X. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2011007500135>.
20. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *Understanding Adult Obesity* (NIH Publ no 94-3680). Rockville, MD: National Institute of Health; 1993.
21. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care*. 1994;21:55–67.

22. Baumgartner RN, Wayne SJ, Waters DJ, Janssen I, Gallagher D, Morley JE. Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obes Res.* 2004;12:1995–2004.
23. Monteiro M, Gabriel R, Aranha J, Neves Castro M, Sousa M, Moreira M. Influence of obesity and sarcopenic obesity on plantar pressure of postmenopausal women. *Clin Biomech.* 2010;25:461–467.
24. Brazilian Institute of Geographics and Statistics. [Synthesis of Social Indicators – An Analysis of Life Conditions of Brazilian Population 2010]. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE); 2010. Available from: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaoodevida/indicadoresminimos/sinteseindicsoais2010/SIS_2010.pdf. Accessed July 28, 2012. Portuguese.
25. Kalache A. The world is aging: a pact of social solidarity is an imperative. *Cien Saude Colet.* 2008;13:1107–1111.
26. Veras R. Population aging and health information from the National Household Sample Survey: contemporary demands and challenges. Introduction. *Cad Saude Publica.* 2007;23:2463–2466. Portuguese.
27. Duvigneaud N, Matton L, Wijndaele K, et al. Relationship of obesity with physical activity, aerobic fitness and muscle strength in Flemish adults. *J Sports Med Phys Fitness.* 2008;48:201–210.
28. Lamonte MJ, Blair SN. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and adiposity: contributions to disease risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2006;9:540–546.
29. Pahor M, Manini T, Cesari M. Sarcopenia: clinical evaluation, biological markers and other evaluation tools. *J Nutr Health Aging.* 2009;13:724–728.
30. Lima RM, Bezerra LM, Rabelo HT, et al. Fat-free mass, strength, and sarcopenia are related to bone mineral density in older women. *J Clin Densitom.* 2009;12:35–41.
31. Silva AO, Oliveira HB, Tavares AB, Funghetto SS, Prestes J, Karnikowski MGO. Comparison of inflammatory, metabolic, and anthropometric parameters in elderly women with and without insulin resistance. *Res Aging.* 2012;34:261–274.
32. Harrington J, Lee-Chiong T. Obesity and aging. *Clin Chest Med.* 2009;30:609–614.
33. Houston DK, Nicklas BJ, Zizza CA. Weighty concerns: the growing prevalence of obesity among older adults. *J Am Diet Assoc.* 2009;109:1886–1895.
34. Newman AB, Kupelian V, Visser M, et al; Health ABC Study Investigators. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:1602–1609.

International Journal of General Medicine

Publish your work in this journal

The International Journal of General Medicine is an international, peer-reviewed open-access journal that focuses on general and internal medicine, pathogenesis, epidemiology, diagnosis, monitoring and treatment protocols. The journal is characterized by the rapid reporting of reviews, original research and clinical studies across all disease areas.

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/international-journal-of-general-medicine-journal>

Dovepress

A key focus is the elucidation of disease processes and management protocols resulting in improved outcomes for the patient. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

ANEXO H – ARTIGO 3 INFLAMMATORY STATUS IN OLDER WOMEN WITH AND WITHOUT METABOLIC SYNDROME: IS THERE A CORRELATION WITH RISK FACTORS? PUBLICADO NO GRUPO DE TRABALHO

Clinical Interventions in Aging

Dovepress

open access to scientific and medical research

 Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

Inflammatory status in older women with and without metabolic syndrome: is there a correlation with risk factors?

This article was published in the following Dove Press journal:
Clinical Interventions in Aging
26 March 2013
Number of times this article has been viewed

Alessandro de Oliveira
Silva^{1,2}

Ramires Alsamir Tibana¹

Margo Gomes Oliveira

Karnikowski³

Silvana Schwerz Funghetto³

Jonato Prestes¹

¹Graduation Program in Physical Education and Health, Catholic University of Brasilia, ²Physical Education Department, University Center of Brasilia, ³Ceilandia Faculty, University of Brasilia, Brasilia, Brazil

Purpose: To compare the inflammatory status in older women with and without metabolic syndrome (MetS) and to correlate inflammatory parameters, anthropometric measures, metabolic profile, and blood pressure with MetS Z-score.

Methods: This cohort transversal study included 129 older women assigned into two groups: with MetS (n = 48; 66.4 ± 4.4 years; 68.1 ± 8.3 kg; 1.51 ± 0.06 m; 29.8 ± 3.9 kg/m²) and without MetS (n = 81; 68.0 ± 5.8 years; 61.0 ± 9.4 kg; 1.53 ± 0.06 m; 26.0 ± 3.9 kg/m²). Body composition was evaluated by dual-energy X-ray absorptiometry (General Electric-GE model 8548 BX1L, year 2005, Lunar DPX type, software Encore 2005; Rommelsdorf, Germany) and cytokines by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results: There was no difference between the groups regarding age, height, fat mass, glycosylated hemoglobin, total cholesterol, and low-density lipoprotein cholesterol. However, older women with MetS presented higher body mass, body mass index, waist and hip circumference, waist-hip and waist-height ratio, systolic, diastolic, and mean blood pressure, glucose, insulin, homeostasis model assessment of insulin resistance, MetS Z-score, tumor necrosis factor- α , interferon- γ , and lower lean body mass values compared to women without MetS. Moreover, there were correlations between MetS Z-score and body mass (r = 0.20), waist circumference (r = 0.26), waist-hip (r = 0.32) and waist-height ratio (r = 0.24), blood glucose (r = 0.24), insulin (r = 0.24), homeostasis model assessment of insulin resistance (r = 0.32), triglycerides (r = 0.39), tumor necrosis factor- α (r = 0.28), interferon- γ (r = 0.22), and inverse correlation with high-density lipoprotein cholesterol (r = -0.32). MetS Z-score was positively associated with systolic (r = 0.92), diastolic (r = 0.94), and mean blood pressure (r = 0.98).

Conclusion: Older women with MetS have higher cytokine levels, anthropometric measures, metabolic profile, and blood pressure. Inflammatory cytokines may help to improve the understanding of the progression status of MetS in older persons.

Keywords: metabolic syndrome, cytokines, aging

Introduction

Metabolic syndrome (MetS) is characterized by a group of risk factors (eg, abdominal obesity, atherogenic dyslipidemia, elevated blood pressure, insulin resistance) that increases the risk of all-cause and cardiovascular death.^{1,2} The disorder is associated with insulin resistance, with excessive flux of fatty acids implicated and the proinflammatory state as a probable contributor. Additionally, the increased risk for type II diabetes and cardiovascular disease demands therapeutic attention for those at high risk.¹ The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994) reported that more than 20% of the adult population in the US suffered from MetS.^{3,4} A recent National Health and Nutrition Examination Survey (2003–2006) statement reported that the

Correspondence: Alessandro de Oliveira Silva
Graduation Program on Physical Education, Catholic University of Brasilia, QS 07 Lote 01 – Bloco G, 71966-700 Brasilia, Brazil
Tel +21 55 61 3356 9350
Fax +21 55 61 3356 9350
Email silva.alessandro.oliveira@gmail.com

submit your manuscript | www.dovepress.com
Dovepress
<http://dx.doi.org/10.2147/CIA.S39899>

Clinical Interventions in Aging 2013;8:361–367
© 2013 Oliveira Silva et al, publisher and licensee Dove Medical Press Ltd. This is an Open Access article which permits unrestricted noncommercial use, provided the original work is properly cited. **361**

prevalence rates of MetS were 35.1% in men and 32.6% in women.⁵ In Brazil, Dutra et al reported that the prevalence rates of MetS was 32% with no gender difference.⁶

Obesity, insulin resistance, and type II diabetes have been characterized as chronic “inflammatory” states that are associated with abnormal concentrations of cytokines, acute phase reactants, and other inflammatory signaling markers.^{7–10} Moreover, MetS is believed to be associated with chronic inflammatory response, which is characterized by increased cytokine production and the activation of inflammatory signaling pathways.⁹ Additionally, evidence for this issue is provided by the observation of an association between high levels of C-reactive protein (CRP), a sensitive marker of subclinical inflammation with insulin resistance or components of MetS.^{9,11} Of note, a biological dysfunction in postmenopausal older women is the “senile inflammation,” with a strong temporal relationship between aging, inflammation, and menopause.¹² However, the relationship between inflammatory cytokines, MetS, and aging has yet to be determined.

Although previous studies have targeted the association of MetS with one or a few inflammatory biomarkers, to the best of the authors’ knowledge no study was designed to analyze the relationship between inflammatory biomarkers, anthropometric measures, metabolic profile, and blood pressure with MetS Z-score in Brazilian older women. Awareness regarding the elevation of cytokines and their association with MetS in older persons should be an issue in gerontology. Therefore, the purpose of this study was to compare the inflammatory status of older women with and without MetS and to correlate inflammatory parameters, anthropometric measures, metabolic profile, and blood pressure with MetS Z-score. The initial hypothesis was that older women with MetS would present higher blood cytokines and a correlation of these parameters with MetS Z-score.

Methods

This was a cohort transversal study with elderly women living in a local community. One-hundred and twenty-nine sedentary elderly women were selected by convenience and were not specifically representative of the Brazilian population. Participants were recruited on a voluntary basis from the local community from posters and lectures about the study. They were considered sedentary by accruing less than 2 hours per week of physical activity during the last year. They completed an anamnesis form and physical activity questionnaire and were subjected to anthropometric measures. A total of 250 older women gave their informed consent. Later, 121 subjects were excluded from the analysis due

to any malignancy, immunosuppressive therapy, known inflammatory disease (eg, arthritis, inflammatory bowel disease, psoriasis), acute infection or invasive procedures (eg, surgery, catheterization) during the last 6 months as evaluated in the anamnesis form. Following these exclusions, the study group comprised 129 older women (67.4 ± 5.4 years; 63.6 ± 9.6 kg; 1.52 ± 0.06 m; 29.8 ± 3.9 kg/m²) assigned into two groups: with MetS ($n = 48$; 66.4 ± 4.4 years; 68.1 ± 8.3 kg; 1.51 ± 0.06 m; 29.8 ± 3.9 kg/m²) and without MetS ($n = 81$; 68.0 ± 5.8 years; 61.0 ± 9.4 kg; 1.53 ± 0.06 m; 26.0 ± 3.9 kg/m²). MetS was defined according to the criteria of the National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel III: waist circumference (WC) >88 cm; triglycerides ≥ 150 mg/dL; high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) <50 mg/dL; fasting glucose ≥ 110 mg/dL; systolic blood pressure (SBP) ≥ 130 mmHg; or diastolic blood pressure (DBP) ≥ 85 mmHg. The local Ethics Committee for Human Research approved the methods of the present study, and all participants signed an informed consent document.

Anthropometric measures

Anthropometric status was investigated by the following measures: height and body mass were measured for the calculation of the body mass index (BMI). All circumferences were obtained using a nonelastic tape; measurements were obtained in triplicate and then averaged. WC was measured at the midpoint between the lower rib margin and the iliac crest, hip circumference was measured around the widest portion of the hip. Percentage body fat and lean body mass were determined by dual-energy X-ray absorptiometry (General Electric-GE model 8548 BX1L, year 2005, Lunar DPX type, software Encore 2005; Rommelsdorf, Germany).

Inflammatory parameters

After an overnight fast, 3 mL blood samples were drawn from the antecubital vein in Vacutainer® tubes (Becton, Dickinson, and Company, Franklin Lakes, NJ, USA). These samples were centrifuged at 2500 rpm at 4°C for 20 minutes. Samples were stored in aliquots in Eppendorf tubes (Eppendorf, Hamburg, Germany) at -80°C until analysis. The inflammatory parameters measured were: CRP, interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interferon- γ (INF- γ). CRP was measured by the turbidimetric method with intensification by a particles reaction in the spectrophotometer Cobas Mira® Plus (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland), using a calibrator and control serum of Biosystem (Bayer AG, Leverkusen, Germany). The intra-assay coefficient of variation (CV) for CRP was 3.2%–3.7%

and the interassay CV was 5.1%–6.3%. Cytokines were measured by Quantikine® or Quantikine HS® (high sensitivity) commercial enzyme-linked immunosorbent assay kits (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). The intra-assay CV of the kits was 2.1%–4.9% for IL-6, 2.2%–4.9% for INF- γ , and 2.3%–5.4% for TNF- α . The interassay CV was 4.6%–6.6% for IL-6, 3.3%–6.7% for INF- γ , and 3.6%–6.3% for TNF- α . The measures were performed in triplicate. To avoid any interference in the cytokine blood levels, subjects were asked to avoid exercise and using any type of substance with anti-inflammatory action at least 72 hours before the blood sample collection.

Metabolic profile

The lipid profile was determined by an enzymatic method (AutohumaLyzor (model 900S); HUMAN GmbH, Wiesbaden, Germany). Fasting glycemia was performed by ionic exchange technique with a colorimetric reaction. Glycosylated hemoglobin and basal insulinemia were measured by radioimmunoassay with kits from Merck Millipore (Billerica, MA, USA). The intra-assay CV of the kits was 2.3%–6.8% and 2.1%–6.2%, respectively. The interassay CV was 6.9%–8.7% and 7.4%–9.1%, respectively. Insulin and glucose values were used to calculate the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) by using the following formula: $\text{HOMA-IR} = \text{fasting glucose (mmol/L)} \times \text{fasting insulin } (\mu\text{U/mL}) / 22.5$.¹³

Blood pressure measurement

SBP, DBP, and mean blood pressure (MBP) were measured with an oscillometric device (BP 3AC1-1 PC; Microlife AG, Widnau, Switzerland) according to the recommendations of the Brazilian Society of Cardiology.¹⁴ The cuff size was adapted to the circumference of the arm of each participant according to the manufacturer's recommendations. SBP and DBP values were used to determine MBP according to the following equation: $\text{MBP} = \text{DBP} + ([\text{SBP} - \text{DBP}] / 3)$.

MetS definition

Women were classified with MetS according to the criteria of the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III. Additionally, as previously described,¹⁵ the MetS Z-score used in the present study was defined by five MetS criteria. A modified Z-score was calculated for each variable using individual subject data following the Adult Treatment Panel III criteria. The equations used to calculate the MetS Z-score were as follows: $\text{Z-score} = ([50 - \text{HDL-C mg/dL}] / 11.8) +$

$([\text{triglycerides mg/dL} - 150] / 66.2) + ([\text{fasting blood glucose mg/dL} - 110] / 10.4) + ([\text{WC cm} - 88] / 9.2) + ([\text{mean arterial pressure mmHg} - 100] / 8.7) / 100$.

Statistical analysis

The significance level for all variables studied was $P \leq 0.05$. Initially a descriptive analysis of the variables was carried out with central trend and dispersion data. Next, the Kolmogorov–Smirnov test and Levene's test were conducted to assess data normalcy and homoscedasticity, respectively. Individuals were separated as having or not having MetS. Differences between groups for anthropometric data, blood pressure, biochemical, and inflammatory parameters were evaluated by unpaired Student's *t*-test and Mann-Whitney signed-rank test for nonparametric data. In addition, the correlation between MetS Z-score and anthropometric data, blood pressure, biochemical, and inflammatory parameters was evaluated by the correlation of Pearson's chi-squared test and Spearman's rank correlation coefficient. One-way analysis of variance with the Bonferroni post hoc test and Kruskal-Wallis test was used to compare groups separated by an optimal risk group (zero or one component) with those presenting two to three combined and four to five combined MetS components. Data were analyzed using SPSS® version 19 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

Results

The anthropometric, biochemical, inflammatory, and blood pressure parameters of the groups of older women with and without MetS are presented in Table 1. There was no difference between the groups regarding age ($P = 0.12$), height ($P = 0.19$), fat mass ($P = 0.09$), glycosylated hemoglobin ($P = 0.28$), total cholesterol ($P = 0.82$), and low-density lipoprotein cholesterol ($P = 0.16$). However, as expected, older women with MetS presented higher body mass ($P = 0.002$), BMI ($P = 0.001$), WC ($P = 0.001$), hip circumference ($P = 0.04$), waist–hip ratio ($P = 0.001$), waist–height ratio ($P = 0.001$), SBP ($P = 0.001$), DBP ($P = 0.001$), MBP ($P = 0.001$), glucose ($P = 0.001$), insulin ($P = 0.001$), HOMA-IR ($P = 0.001$), MetS Z-score ($P = 0.001$), and lower lean body mass ($P = 0.03$) values when compared with women without MetS. Table 2 presents the anthropometric, biochemical, and blood pressure parameters of the older women considering each of the individual MetS components. Individuals presenting more than two components exhibited worse anthropometric, biochemical, and blood pressure status, while TNF- α was higher in women with more than two components as compared with those with zero or one component (Figure 1).

Table 1 Subjects' characteristics

	MetS (n = 48)	Without MetS (n = 81)	P (95% CI)
Age (years)	66.4 ± 4.1	67.9 ± 5.8	0.12 (-0.41, 3.45)
Weight (kg)	69.9 ± 7.4	65.4 ± 7.4*	0.002 (-7.27, -1.68)
Height (m)	1.51 ± 0.1	1.53 ± 0.1	0.19 (-0.001, 0.03)
BMI (kg/m ²)	30.5 ± 3.4	28.0 ± 2.9*	0.001 (-3.68, -1.36)
WC (cm)	98.2 ± 7.9	90.3 ± 8.1*	0.001 (-10.9, -4.85)
HC (cm)	105.2 ± 6.4	102.8 ± 6.5*	0.04 (-4.86, -0.01)
Waist-hip ratio	0.93 ± 0.01	0.88 ± 0.07*	0.001 (-0.81, -0.28)
Waist-height ratio	0.65 ± 0.05	0.59 ± 0.06*	0.001 (-0.07, -0.35)
LBM (%)	54.9 ± 3.1	56.28 ± 3.5*	0.03 (0.08, 2.59)
FM (%)	41.7 ± 3.3	40.56 ± 3.9	0.09 (-2.56, 0.19)
SBP (mmHg)	151.8 ± 21.8	128.73 ± 25.4*	0.001 (-32.1, -14.1)
DBP (mmHg)	91.8 ± 11.3	77.8 ± 13.7*	0.001 (-18.8, -9.3)
MBP (mmHg)	111.8 ± 13.4	94.8 ± 16.8*	0.001 (-22.8, -11.2)
Glucose (mg/dL)	116.9 ± 42.3	94.0 ± 12.4*	0.001 (-34.3, -12.0)
HbA _{1c} (%)	5.69 ± 0.8	5.55 ± 0.5	0.28 (-0.39, 0.11)
Insulin (μU/mL) [†]	14.5 ± 9.1	9.4 ± 4.5	0.001
HOMA-IR [†]	4.6 ± 5.2	2.2 ± 1.1	0.001
Total cholesterol (mg/dL)	237.2 ± 40.3	239 ± 41.5	0.82 (-13.7, 17.1)
Triglycerides (mg/dL)	213.4 ± 76.2	120.4 ± 44.1	0.001 (-115.6, -70.2)
HDL-C (mg/dL)	55.9 ± 11.6	63 ± 10.1	0.001 (2.83, -10.9)
MetS Z-score	1.48 ± 0.13	1.26 ± 0.17*	0.001 (-0.27, -0.16)

Note: Bold indicates a significant difference ($P \leq 0.05$). [†]Values expressed as median.

Abbreviations: BMI, body mass index; CI, confidence interval; DBP, diastolic blood pressure; FM, fat mass; HbA_{1c}, hemoglobin A_{1c} (glycosylated hemoglobin); HC, hip circumference; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; LBM, lean body mass; MBP, mean blood pressure; MetS, metabolic syndrome; SBP, systolic blood pressure; WC, waist circumference.

The inflammatory markers levels are shown in Figure 2. Women with MetS had significantly higher levels of TNF- α ($P = 0.04$) and INF- γ ($P = 0.03$) compared with women without MetS, while IL-6 and CRP levels were not significantly different between groups.

The correlation among the variables of the study is summarized in Table 3. There were correlations of MetS Z-score with body mass ($r = 0.20$; $P = 0.03$), WC ($r = 0.26$; $P = 0.005$), waist-hip ratio ($r = 0.32$; $P = 0.001$), waist-height ratio ($r = 0.24$; $P = 0.01$), blood glucose ($r = 0.24$; $P = 0.01$), insulin ($r = 0.24$; $P = 0.01$), HOMA-IR ($r = 0.32$; $P = 0.001$), triglycerides ($r = 0.39$; $P = 0.001$), and an inverse correlation with HDL-C ($r = -0.32$; $P = 0.005$). In addition, MetS Z-score was highly associated with SBP ($r = 0.92$; $P = 0.0001$), DBP ($r = 0.94$; $P = 0.0001$), and MBP ($r = 0.98$; $P = 0.0001$) (Figure 3).

Discussion

In the current study, the cytokine levels of older women with and without MetS were compared. Additionally, the correlations between inflammatory parameters, anthropometric measures, metabolic profile, and blood pressure with MetS Z-score were investigated. Confirming the

initial hypothesis, women with MetS presented higher blood inflammatory markers (TNF- α and INF- γ), anthropometric, biochemical, and blood pressure parameters when compared with the older women without MetS. Moreover, elderly women with at least two components of MetS presented higher TNF- α , anthropometric, biochemical, and blood pressure parameters when compared with the older women with less than two components of MetS. Furthermore, MetS Z-score was associated with anthropometric measures (weight, WC, waist-hip ratio, and waist-height ratio), metabolic profile (glucose, insulin, HOMA-IR, triglycerides, and HDL-C), cytokines, and blood pressure (SBP, DBP, and MBP).

Banks et al found that TNF- α was more elevated in elderly individuals with insulin resistance as compared with elderly without insulin resistance.¹⁶ They stated that the lack of correlation between TNF- α and BMI or leptin suggests that this cytokine did not originate from fat. Interestingly, the current results revealed that although there was no difference in fat mass between elderly women with and without MetS, the greater the number of components of MetS, the more elevated TNF- α . Possibly, this cytokine is not coming from the adipose tissue.

Table 2 Characteristics of subjects according to the components of metabolic syndrome

	0-1 component (n = 39)	2-3 components (n = 73)	4-5 components (n = 18)
Age (years)	67.9 ± 5.9	67.2 ± 5.4	66.8 ± 4.2
Weight (kg)	56.9 ± 8.7	65.7 ± 8.7*	70.3 ± 6.5*
Height (m)	1.53 ± 0.07	1.52 ± 0.06	1.51 ± 0.06
BMI (kg/m ²)	24.3 ± 3.6	28.4 ± 3.7*	30.9 ± 3.9
WC (cm)	81.3 ± 10.1	93.5 ± 8.7*	98.8 ± 4.5* ^{xy}
HC (cm)	96.1 ± 7.0	101.7 ± 7.7*	104.7 ± 4.9*
Waist-hip ratio	0.84 ± 0.07	0.92 ± 0.07*	0.95 ± 0.05
Waist-height ratio	0.53 ± 0.07	0.62 ± 0.06*	0.65 ± 0.04* ^{xy}
LBM (%)	63.3 ± 7.5	57.8 ± 5.0*	55.4 ± 3.6*
FM (%)	32.6 ± 7.8	38.7 ± 5.4*	41.4 ± 3.8*
SBP (mmHg)	124.3 ± 18.8	147.5 ± 25.2*	156.1 ± 21.2*
DBP (mmHg)	75.9 ± 12.1	87.4 ± 13.3*	94.4 ± 10.9*
MBP (mmHg)	92.0 ± 13.3	107.4 ± 16.1*	115.0 ± 13.0*
Glucose (mg/dL)	89.8 ± 12.3	102.5 ± 25.9*	132.5 ± 49.7* ^{xy}
HbA _{1c} (%)	5.5 ± 0.6	5.6 ± 0.7	5.7 ± 1.1
Insulin (μU/mL) [‡]	5.8 ± 6.8	9.5 ± 6.7	18.3 ± 10.9
HOMA-IR [‡]	1.7 ± 1.1	2.3 ± 3.2	4.8 ± 5.9
Total cholesterol (mg/dL)	225.9 ± 31.0	238.7 ± 43.8	246.9 ± 31.9
Triglycerides (mg/dL)	100.8 ± 43.4	165.3 ± 58.6	239.6 ± 74.2* ^{xy}
HDL-C (mg/dL)	63.5 ± 7.9	61.2 ± 11.3	50.3 ± 9.0* ^{xy}
MetS Z-score	1.22 ± 0.13	1.41 ± 0.16*	1.54 ± 0.11* ^{xy}

Notes: *Different from zero or one component ($P \leq 0.05$); ^xdifferent from two or three components ($P \leq 0.05$). †Values expressed as median.
Abbreviations: BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; FM, fat mass; HbA_{1c}, hemoglobin A_{1c} (glycosylated hemoglobin); HC, hip circumference; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; LBM, lean body mass; MBP, mean blood pressure; MetS, metabolic syndrome; SBP, systolic blood pressure; WC, waist circumference.

Adiponectin has been proposed as a significant genetic contributor to MetS phenotype in older persons.¹⁷ It has been found that among 1438 subjects aged 65–88 years, the single nucleotide polymorphism 276 in intron-2 was associated with the risk of obesity and MetS independent of age and sex (GG genotype presenting lower risk). It was also associated to the risk of diabetes with an additive mode of inheritance, independent of age, sex, and BMI.¹⁷

The Framingham Offspring Study, which included 2406 men and 2569 women aged 19–74 years, examined

the clustering of metabolic factors in relation to coronary heart disease risk.¹⁸ The six metabolically linked risk factors considered were HDL-C level (the lowest sex-specific quintile), BMI, SBP, triglycerides, glucose, and total cholesterol levels (the highest quintiles). With a cluster of three or more risk factors, the risk of coronary heart disease increased 2.4-fold for men and 5.9-fold for women. These results are in accordance with Cabrera et al, who demonstrated that the risk of cardiovascular events was statistically significant for the following variables: diabetes

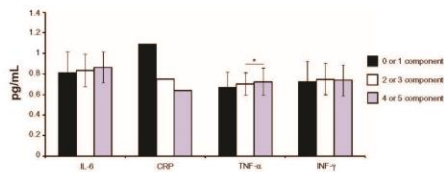


Figure 1 Inflammatory parameters in elderly women according to the presence of different components of metabolic syndrome.
Notes: *Significantly different from zero or one component ($P \leq 0.05$); CRP data is presented as median.
Abbreviations: CRP, C-reactive protein; IL-6, interleukin-6; INF-γ, interferon-γ; TNF-α, tumor necrosis factor-α.

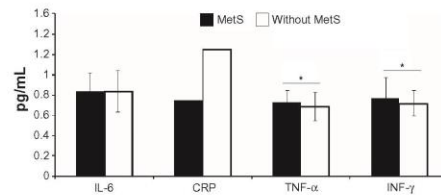


Figure 2 Inflammatory parameters in elderly women with and without MetS.
Notes: *Significant difference between groups ($P \leq 0.05$); CRP data is presented as median.
Abbreviations: CRP, C-reactive protein; IL-6, interleukin-6; INF-γ, interferon-γ; MetS, metabolic syndrome; TNF-α, tumor necrosis factor-α.

Table 3 Correlation coefficient of metabolic syndrome Z-score (dependent variable) and anthropometric measures, metabolic profile, and inflammatory parameters

Independent variables	Correlation	P
Anthropometric measures		
Weight (kg)	0.20*	0.03
BMI	0.18	0.06
WC (cm)	0.26*	0.005
HC (cm)	-0.03	0.75
Waist-hip ratio	0.32*	0.001
Waist-height ratio	0.24*	0.01
LBM (%)	-0.02	0.79
FM (%)	-0.03	0.76
Metabolic profile		
Glucose (mg/dL)	0.24*	0.01
HbA _{1c} (%)	0.06	0.53
Insulin (μ U/mL) [†]	0.24*	0.01
HOMA-IR [†]	0.32*	0.001
Total cholesterol (mg/dL)	0.02	0.78
Triglyceride (mg/dL)	0.39*	0.001
HDL-C (mg/dL)	-0.26*	0.005
Inflammatory parameters		
IL-6	0.09	0.28
CRP	-0.03	0.72
TNF- α	0.28*	0.002
INF- γ	0.22*	0.01

Note: Bold indicates a significant correlation ($P \leq 0.05$). [†]Values expressed as median. **Abbreviations:** BMI, body mass index; CRP, C-reactive protein; FM, fat mass; HbA_{1c}, hemoglobin A_{1c} (glycosylated hemoglobin); HC, hip circumference; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; IL-6, interleukin-6; INF- γ , interferon- γ ; LBM, lean body mass; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; WC, waist circumference.

(hazard ratio [HR] 2.67; 95% confidence interval [CI] 1.98–3.61; $P = 0.001$), prediabetes or diabetes (HR 1.60; 95% CI 1.23–2.08; $P = 0.001$), hypertension (HR 1.69; 95% CI 1.28–2.24; $P = 0.001$), MetS (HR 1.61; 95% CI 1.24–2.09; $P = 0.001$), increased waist-hip ratio (HR 1.36; 95%

CI 1.03–1.79; $P = 0.05$), hypertriglyceridemia (HR 1.67; 95% CI 1.22–2.30; $P = 0.01$), and high triglyceride/HDL-C ratio (HR 1.73; 95% CI 1.31–2.84; $P = 0.001$).¹⁹ In this sense, the current results revealed that women with MetS presented higher cardiovascular risk factors. Therefore, preventive measures and early detection of targets are needed. Furthermore, a higher number of accumulated risk factors will produce additional inflammatory and metabolic disturbances in elderly women.

Despite the high prevalence of MetS and the intense interest in this syndrome during much of this decade, recognition by the public appears limited. A survey with 211,097 adults found that only 0.6% knew they had MetS and <15% cognized the existence of MetS.²⁰ The low percentage of respondents in that survey who reported having ever been told that they had MetS calls into question how unsuccessful health care providers are in diagnosing MetS. To date, the current findings contribute to literature and highlight the association between inflammatory parameters, anthropometric measures, metabolic profile, and blood pressure with MetS Z-score in elderly women. More specifically, results of blood pressure are of great interest and have optimal clinical application, as blood pressure was strongly correlated with MetS Z-score.

In the present study, cytokines were significantly higher in elderly women with MetS and in those presenting at least two components of MetS when compared with elderly women without MetS or less than two components of MetS, respectively. Similarly, Chen et al revealed that subjects suffering from MetS may have a higher inflammation status (CRP, IL-6) and a higher level of oxidative stress.²¹ Moreover, a higher inflammation status was significantly correlated with an increase in the risk of MetS. Similarly, Ingelsson et al reported that a higher inflammation status (evaluated by vascular cell adhesion molecule-1, E-selectin, and CRP) were independently associated with MetS.²² These biomarkers were also independently associated with HOMA-IR. These data reinforce the importance of including blood markers of inflammation to improve the diagnosis of MetS in elderly individuals.

There are some limitations in the current study. Due to the reduced number of participants and the cross-sectional design, no causal relationship could be defined. Larger, prospective studies are needed to establish the relationship between inflammation and MetS. In addition, only CRP, IL-6, TNF- α , and INF- γ were selected as inflammatory markers; further studies could select more sensitive markers of inflammation in subjects with MetS.

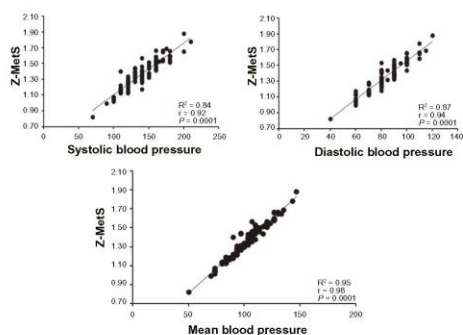


Figure 3 Correlation coefficient of Z-MetS with blood pressure. **Abbreviation:** Z-MetS, metabolic syndrome Z-score.

Conclusion

Subjects suffering from MetS have higher cytokine levels and cardiovascular risk factors. Although the correlations were weak, higher cytokine levels were significantly correlated with MetS Z-score. Furthermore, older women with higher blood pressure are more strongly correlated with MetS Z-score. The inclusion of blood biomarkers of inflammation, such as cytokines and CRP, is proposed to improve the diagnosis and the determination of severity status for MetS in elderly individuals.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

References

- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365(9468):1415–1428.
- Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2008;29(7):777–822.
- Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care*. 2003;26(3):575–581.
- Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Intern Med*. 2003;163(4):427–436.
- Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Salpea KD, Mikhailidis DP. The prevalence of metabolic syndrome in various populations. *Am J Med Sci*. 2007;333(6):362–371.
- Dutra ES, de Carvalho KM, Miyazaki E, Hamann EM, Ito MK. Metabolic syndrome in central Brazil: prevalence and correlates in the adult population. *Diabetol Metab Syndr*. 2012;4(1):20.
- Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860–867.
- Pischon T, Hu FB, Rexrode KM, Girman CJ, Manson JE, Rimm EB. Inflammation, the metabolic syndrome, and risk of coronary heart disease in women and men. *Atherosclerosis*. 2008;197(1):392–399.
- Haffner SM. The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2006;97(2A):3A–11A.
- Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2111–2117.
- Han TS, Sattar N, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Lean ME, Haffner SM. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2002;25(11):2016–2021.
- Prestes J, Shiguemoto G, Botero JP, et al. Effects of resistance training on resistin, leptin, cytokines, and muscle force in elderly post-menopausal women. *J Sports Sci*. 2009;27(14):1607–1615.
- Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, et al. Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(2):362–365.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. VI diretriz Brasileira de hipertensao [VI Brazilian guidelines on hypertension]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(Suppl 1):1–51. Portuguese.
- Johnson JL, Slentz CA, Houmard JA, et al. Exercise training amount and intensity effects on metabolic syndrome (from Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention Through Defined Exercise). *Am J Cardiol*. 2007;100(12):1759–1766.
- Banks WA, Willoughby LM, Thomas DR, Morley JE. Insulin resistance syndrome in the elderly: assessment of functional, biochemical, metabolic, and inflammatory status. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2369–2373.
- Yang WS, Yang YC, Chen CL, et al. Adiponectin SNP276 is associated with obesity, the metabolic syndrome, and diabetes in the elderly. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(2):509–513.
- Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 1999;159(10):1104–1109.
- Cabrera MA, de Andrade SM, Mesas AE. A prospective study of risk factors for cardiovascular events among the elderly. *Clin Interv Aging*. 2012;7:463–468.
- Lewis SJ, Rodbard HW, Fox KM, Grandy S. Self-reported prevalence and awareness of metabolic syndrome: findings from SHIELD. *Int J Clin Pract*. 2008;62(8):1168–1176.
- Chen SJ, Yen CH, Huang YC, Lee BJ, Hsia S, Lin PT. Relationships between inflammation, adiponectin, and oxidative stress in metabolic syndrome. *PLoS One*. 2012;7(9):e45693.
- Ingelsson E, Hulthe J, Lind L. Inflammatory markers in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2008;38(7):502–509.

Clinical Interventions in Aging

Publish your work in this journal

Clinical Interventions in Aging is an international, peer-reviewed journal focusing on evidence-based reports on the value or lack thereof of treatments intended to prevent or delay the onset of maladaptive correlates of aging in human beings. This journal is indexed on PubMed Central, MedLine, the American Chemical Society's 'Chemical Abstracts

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/clinical-interventions-in-aging-journal>

Dovepress

Service[®] (CAS), Scopus and the Elsevier Bibliographic databases. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

ANEXO I – ARTIGO 4 IDENTIFICATION OF HIGH RESPONDERS FOR INTERLEUKIN-6 AND CREATINE KINASE FOLLOWING ACUTE ECCENTRIC RESISTANCE EXERCISE IN ELDERLY OBESE WOMEN. PUBLICADO NO GRUPO DE TRABALHO

GModel
JSAMS-939; No. of Pages 5

ARTICLE IN PRESS

Journal of Science and Medicine in Sport xxx (2013) xxx–xxx



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Science and Medicine in Sport

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jsams



Original research

Identification of high responders for interleukin-6 and creatine kinase following acute eccentric resistance exercise in elderly obese women

Vitor Tajra^a, Ramires Alsamir Tibana^a, Denis Cesar Leite Vieira^a, Darlan Lopes de Farias^a, Tatiane Gomes Teixeira^a, Silvana Schwerz Funghetto^b, Alessandro Oliveira Silva^a, Nuno Manuel Frade de Sousa^c, Jeffrey Willardson^d, Margô Gomes Oliveira Karnikowski^b, Jonato Prestes^{a,*}

^a Catholic University of Brasilia, Graduation Program on Physical Education, Brasilia, Brazil

^b University of Brasilia (UnB), Brasilia, Brazil

^c University of Sao Paulo, Graduation Program Interunits in Bioengineering, Sao Carlos, Brazil

^d Kinesiology and Sports Studies Department, Eastern Illinois University, Charleston, IL, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Received 27 May 2013

Received in revised form 24 July 2013

Accepted 20 September 2013

Available online xxx

Keywords:

Eccentric muscle actions

Muscle damage

Aging

Blood markers

Recovery

ABSTRACT

Objectives: Resistance exercise is used as a non-pharmacological tool to elicit both gains in and maintenance of physical function in the elderly. Thus, the present study examined the acute response of creatine kinase and interleukin-6 following an eccentric resistance exercise session in elderly obese women classified as high responders or normal responders.

Design: Cross-sectional field study.

Methods: Ninety elderly obese women (69.4 ± 6.01 years) were tested for a 10 repetition maximum on the leg extension exercise and then completed an acute eccentric resistance exercise session consisting of seven sets of 10 repetitions at 110% of 10 repetition maximum with a rest of 3 min between sets. Subjects were divided into normal response or high response on the basis of the peak serum interleukin-6 (NR = 59 and HR = 7) and creatine kinase (NR = 81 and HR = 9) concentration being greater than (HR) or less than (NR) the 90th percentile.

Results: Creatine kinase was higher at 0 h, 3 h, 24 h and 48 h following the ERE for the HR group. The peak creatine kinase was significantly higher in HR group versus the normal response group. The average increase in the serum interleukin-6 Δ for the HR group (~850%) was significantly higher versus the normal response group (~55%). Serum interleukin-6 was significantly higher at 0 h and 24 h following eccentric resistance exercise only for the high response group, while peak levels were significantly higher in high response group versus the normal response group ($p \leq 0.005$). Only one subject met the criteria to be classified as high response for both creatine kinase and interleukin-6 responsiveness.

Conclusions: Elderly individuals classified as high response experienced greater creatine kinase and interleukin-6 responses to ERE. Thus, a prudent approach for eccentric resistance exercise prescription might be programming additional recovery days and/or lower intensity training, especially in the beginning stages of a program.

© 2013 Sports Medicine Australia. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Resistance exercise (RE) is used as a non-pharmacological tool to elicit both gains in and maintenance of physical function in the elderly; specific RE training methods need further exploration to determine the best application and the risks for this population.¹ It is well known that RE can lead to muscle microtrauma, which is an important stimulus for muscular growth.^{2,3} Creatine kinase

(CK) concentration has been measured to assess the extent of muscle microtrauma following RE.^{4,5} It was noted in previous research that some individuals expressed disproportionately greater CK concentration following the same volume of RE and were categorized as high responders (HR).^{4,5}

It has been shown that eccentric exercise can induce greater muscle damage as indicated by greater CK concentration.⁶ Moreover, there is an association between the acute inflammatory response and the muscle damage induced by eccentric exercise.⁷ It is known that myofibers express interleukin-6 (IL-6), a key cytokine expressed in the inflammatory response, which is involved with satellite cell proliferation, differentiation and muscle repair.^{8,9}

* Corresponding author.

E-mail address: jonatop@gmail.com (J. Prestes).

Considering this, it would be of great interest to investigate whether individuals may express different IL-6 responsiveness following a given RE stimulus, as was previously demonstrated for CK concentration.^{4,5}

Interestingly, elderly individuals preserve eccentric strength more readily than concentric strength.¹⁰ Evidence suggests that eccentric resistance exercise (ERE) can be an excellent method to utilize during the initial stages of a resistance training program in the elderly^{10,11}; due to the lower perceived exertion versus conventional resistance exercise.¹² The higher efficiency of eccentric resistance exercise (i.e. intense muscle work is achieved at a lower metabolic expense),¹³ renders it as a powerful tool for restoring muscle strength in people with a limited capacity to train at high intensities such as older adults.¹⁴ Thus, investigating the acute CK and IL-6 responses to eccentric resistance exercise in older adults, and the potential for individuals to express different levels of responsiveness for these markers, could provide valuable information for the prescription of RE training for this population.

To the best of our knowledge, no study has investigated CK concentration and IL-6 responses following eccentric resistance exercise in older obese individuals, and further assessed the possible existence of differing responsiveness in the IL-6 marker. Thus, the purpose of the present study was to examine CK and IL-6 concentration responses following eccentric resistance exercise in elderly obese women, and to assess the existence of high responders and normal responders (NR) for these markers. Our hypothesis was that serum CK and IL-6 would be higher following eccentric resistance exercise for those individuals classified as high responders, and there would be no significant increase in CK and IL-6 in elderly individuals classified as normal responders.

2. Methods

Ninety elderly women from a local community (69.4 ± 6.01 years of age, 152.6 ± 6.2 cm in height, body mass of 64.6 ± 12.1 kg, lean mass of $58.8 \pm 5.5\%$, and body fat of $41.2 \pm 5.5\%$) were recruited to participate in the present study on a voluntary basis. Individuals were included according to the following criteria: age ≥ 60 years, sedentary elderly females, body fat percentage $>32\%$ and completion of all testing procedures. The list of medications used by the individuals included omeprazole (gastrointestinal tract/metabolism), losartan (cardiovascular system), levotiroxin, furosemide (diuretic) and simvastatin (cholesterol control). Obesity was determined as recommended by the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases,¹⁵ assuming a cut-off point of 32% for women. Sedentary state was evaluated by the International Physical Activity Questionnaire. Women with inflammatory, rheumatic, or autoimmune conditions or use of medications (i.e., beta blockers, hormone replacement therapy, selective estrogen receptor modulators, anti-inflammatory, insulin, fish oil and multivitamin supplements) that could modulate the biochemical response to RE were excluded. The study was approved by the Institutional Research Ethics Committee (protocol#035/2011), and all subjects gave written, informed consent.

High responders for CK concentration were defined as a $\Delta\text{CK} \geq 90\text{th}$ percentile or 96.3 U/l , according to the definition of a "rare event" as compared with normal responders.^{16,17} According to Toft et al.,¹⁸ plasma IL-6 concentrations increased approximately four-fold immediately following eccentric muscle actions in young subjects (20–27 years); whereas, the increase was much smaller in elderly subjects (67–75 years) (approximately 90% increase following eccentric exercise consisting of 60 min of opposing the rotation of cycle ergometer pedals down to 60 rpm). In this way, we assumed that the $\Delta\text{IL-6} \geq 90\text{th}$ percentile or 7.5 pg/ml was a valid criterion to define HR for this marker.

A ten repetition-maximum (10 RM) test was performed according to the recommendations of Tibana et al.¹⁹ On the first visit, subjects completed a medical form and physical questionnaire, anthropometric measures, dual-energy X-ray absorptiometry (DXA, General Electric-GE model 8548 BX1L, 2005, Lunar DPX type, software Encore 2005, Rommelsdorf, Germany) body composition analysis, and completed a familiarization session on a leg extension isoinertial machine (Righetto, Sao Paulo, Brazil) that involved performance of three sub-maximum sets of 8–10 repetitions. Three days later, subjects performed a 10 RM test and following 72 h of rest they completed the 10 RM test again to determine test-retest reliability ($R=0.99$). The test was terminated when voluntary concentric failure occurred (inability to perform a full range repetition of the movement as a consequence of fatigue). As described previously by Tibana et al.,¹⁹ testing errors were minimized by the following strategies: (a) standardized instructions were given concerning all data collection procedures; (b) exercise technique and leg extension machine adjustments were standardized for each subject; and (c) subjects were given verbal encouragement throughout testing. Rest intervals of 3–5 min were instituted between 10 RM trials. Moreover, subjects were asked not to ingest any stimulants (e.g. caffeine) or perform any physical activity during the week prior to testing.

Seven days following the 10 RM tests, subjects completed an eccentric resistance exercise (ERE) protocol adapted from Willoughby et al.²⁰ Upon arrival at the lab, subjects began with a warm-up on a cycle ergometer for 10 min at 60 rpm and 50 W, followed by 10 leg extension repetitions at 50% of the 10 RM, and then a rest interval of 3–5 min. The ERE session was performed on the bilateral knee extension isoinertial machine with a load corresponding to 110% of the 10 RM. Subjects performed only the eccentric phase of the lift (2–3 s); at the end of each eccentric repetition, the researcher moved the load through the concentric portion of the range of motion to begin the next eccentric repetition. Subjects completed seven sets of 10 repetitions with a passive rest of 3 min between sets. The 10 RM trials and ERE session were scheduled between 2:00 and 4:00 pm and were performed under standardized controlled room temperature. The knee extension exercise was chosen because the investigation of lower limb strength in the elderly is particularly important, considering that it is particularly affected by sarcopenia and loss of functionality.²¹

Blood samples were drawn from an antecubital vein by venipuncture to determine whole blood CK and IL-6 concentration pre- and 3, 24, and 48 h postexercise. CK concentration was determined by use of a commercially available Reflotron CK assay using the Reflotron system (Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, Germany). IL-6 concentration was measured by Quantikine or Quantikine high sensitivity commercial enzyme-linked immunosorbent assay Kit (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). The intra-assay coefficient of variation of the kits was 1.5–5.6% for IL-6. The interassay coefficient of variation was 4.3–6.4% for IL-6. The measures for CK and IL-6 were performed in triplicate and averaged.

The data are expressed as means (95% confidence interval). Shapiro–Wilk tests were applied to check for normality in distribution of the variables assessed. In case of non-normal distribution, the variables were log transformed to base e prior to analysis to approximate a normal distribution. The difference between baseline CK and peak CK concentration (the highest value achieved at 0, 3, 24, or 48 h for each subject), or ΔCK , was considered the response following exposure to the ERE. The difference between baseline IL-6 and peak IL-6 concentration (at 0, 3, 24, or 48 h), or $\Delta\text{IL-6}$, was considered the response following exposure to the ERE. The achieved power of the sample size was determined using G*Power version 3.1.5 (Kiel, Germany), based on the differences between baseline and peak concentrations of CK and IL-6 between the HR and NR

Table 1Mean (95% confidence interval) of anthropometric data and change of creatine kinase (Δ CK) and interleukin-6 (Δ IL-6) for normal and high CK and IL-6 responders groups.

	Creatine kinase (CK)		Interleukin-6 (IL-6)	
	NR (n=81)	HR (n=9)	NR (n=59)	HR (n=7)
Age (year)	69.8 (68.4–71.1)	66.2 (62.3–70.1)	68.6 (67.0–70.2)	75.4 (71.0–79.8)*
Height (cm)	152.6 (151.3–153.9)	153.8 (147.6–160.1)	152.8 (151.1–154.4)	151.0 (144.8–157.2)
Weight (kg)	64.4 (61.5–67.3)	63.9 (59.6–68.2)	66.1 (62.7–69.4)	58.7 (50.7–66.7)
Body fat (%)	41.3 (40.1–42.7)	40.9 (37.9–43.9)	42.1 (40.9–43.7)	36.9 (32.1–41.7)*
10 RM (kg)	36.5 (34.5–38.4)	40.0 (31.3–48.7)	37.6 (35.3–40.0)	34.4 (23.4–45.4)
Δ CK (U/l)	22.5 (17.3–27.8)	233.4 (150.0–316.9)*	38.3 (22.2–54.4)	37.7 (-21.9–97.4)
Δ IL-6 (pg/ml)	2.5 (1.6–3.4)	8.2 (-0.7–3.12)	1.6 (1.2–2.1)	15.6 (4.6–26.6)*

NR, normal responders; HR, high responders; Δ , delta (change); 10 RM, ten repetitions maximum.* Significantly different versus the NR group ($p \leq 0.05$).

groups. For CK sample size ($n=90$), the effect size d was large and the power was 0.99. For IL-6 sample size ($n=66$), the effect size d was also large and the power was 0.98. The anthropometric data, CK and IL-6 peak values following the ERE were compared between the HR and NR groups using independent t -tests.

A mixed model ANOVA was used to compare the differences in CK and IL-6 concentration between groups at pre-exercise and over the course of 48 h post-exercise. Compound sphericity was verified by the Mauchly test. When the assumption of sphericity was not met, the significance of F -ratios was adjusted according to the Greenhouse–Geisser procedure. Simple main effects were used to determine the difference between groups at each time point and to determine the difference between time points within each group. The level of significance was $p \leq 0.05$ and SPSS version 20.0 (Somers, NY, USA) software was used.

3. Results

Among the 90 subjects, nine (10.0%) were classified as HR according to our pre-determined statistical criteria for increases in serum CK concentration. Mean values for the NR and HR groups, based on CK responsiveness, are shown in Table 1. The mean increase in serum CK concentration (Δ CK) for the HR group, 233.4 (95% CI: 150.0–316.9) U/l, was significantly greater ($p < 0.001$) than the NR group, 22.5 (95% CI: 17.3–27.8) U/l. All other variables (age, height, weight, percentage body fat, leg extension 10 RM, and Δ IL-6) were not significantly different between groups based on CK responsiveness. The time-course of serum CK in the HR and NR groups are shown in Fig. 1. There was a statistically significant interaction between the groups and time on serum CK concentration, $F(3.445, 303.151) = 18.275$, $p < 0.001$. The CK concentration increased over the time following ERE for the HR group while no significant differences were noted for the NR group across time points. No significant differences between groups were noted in the baseline serum CK concentration (NR, 97.6 (95% CI: 87.9–107.3) U/l and HR, 127.4 (95% CI: 72.0–182.9) U/l; $p = 0.15$). However, significantly

greater serum CK concentration was noted for the HR group at 0 h, 3 h, 24 h and 48 h following the ERE ($p < 0.001$). The peak CK concentration was significantly greater in the HR group versus the NR group (HR, 360.9 (95% CI: 253.0–468.7) U/l and NR, 120.1 (95% CI: 110.4–129.9) U/l; $p < 0.001$).

The IL-6 concentration at baseline and following ERE was assessed in 66 women. Seven (10.6%) were classified as HR according to our predetermined statistical criteria. Interestingly, only one subject met the criteria to be classified as HR for both CK and IL-6 responsiveness. Mean values for the HR and NR groups, based on IL-6 responsiveness, are shown in Table 1. The mean increase in the serum IL-6 (Δ IL-6) for the HR group, 15.6 (95% CI: 4.6–26.6) pg/ml or approximately 850%, was significantly greater ($p < 0.001$) than the NR group, 1.6 (95% CI: 1.2–2.1) pg/ml or approximately 55%. When based on IL-6 responsiveness, age was significantly greater in the HR versus the NR group ($p = 0.01$) and the percentage body fat for the HR group was significantly less versus the NR group ($p = 0.02$). The time-course of serum IL-6 increases in the HR and NR groups are shown in Fig. 2. There was a statistically significant interaction between the groups and time on serum IL-6 concentration, $F(1.976, 80.998) = 9.327$, $p < 0.001$. The IL-6 concentration increased immediately following ERE and started to decrease over time until reaching baseline values 48 h after the ERE for the HR group, while no significant differences were noted for the NR group across time points. No significant differences between groups were noted in the baseline serum IL-6 concentration (NR, 5.3 (95% CI: 3.5–7.0) pg/ml and HR, 3.8 (95% CI: -6.2–13.7) pg/ml; $p = 0.47$). However, significantly greater serum IL-6 concentration was noted in the HR group at 0 h ($p = 0.01$) and 24 h ($p = 0.02$) following the ERE. There were no significant differences between groups in serum IL-6 concentration at 3 h ($p = 0.08$) and 48 h ($p = 0.95$) following the ERE. The peak IL-6 concentration was significantly greater in the HR group versus the NR group (HR, 17.5 (95% CI: 3.4–31.7) pg/ml and NR, 6.6 (95% CI: 5.0–8.2) pg/ml; $p < 0.001$).

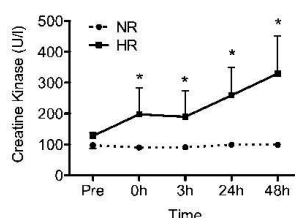


Fig. 1. Mean (95% confidence interval) serum creatine kinase in normal (NR) and high (HR) responder groups prior to and at 0, 3, 24 and 48 h following the eccentric resistance exercise session. *Significantly different versus the NR group ($p \leq 0.05$).

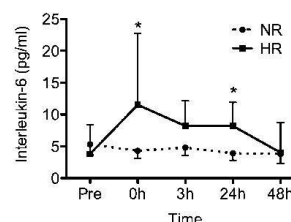


Fig. 2. Mean (95% confidence interval) serum interleukin-6 in normal (NR) and high (HR) responder groups prior to and at 0, 3, 24 and 48 h following the eccentric resistance exercise session. *Significantly different versus the NR group ($p \leq 0.05$).

4. Discussion

The key finding from the present study was the existence of an HR group for IL-6 in elderly obese women following the performance of ERE. The classification for the HR group in the present study was a Δ IL-6 concentration \geq 90th percentile or 7.5 pg/ml. Specifically, the percentage increase in IL-6 response for subjects below the 90th percentile was 55%; whereas, the percentage increase for subjects above the 90th percentile (seven of the 66 women) was 850%. The HR group exhibited significantly greater IL-6 concentrations at 0 h and 24 h following the ERE versus the NR group, also the peak IL-6 and Δ IL-6 concentrations were significantly greater for the HR group versus the NR group. Moreover, when considering the Δ CK, nine of the 90 elderly women were included in the \geq 90th percentile with CK concentrations at least 96.3 U/l. The HR group exhibited significantly greater CK concentrations versus the NR group at 0 h, 3 h, 24 h and 48 h following the ERE. Additionally, the Δ CK and peak CK concentrations were significantly greater for the HR group versus the NR group. These results confirmed our initial hypothesis.

The increase in IL-6 following exercise may depend on factors such as age, body composition, and genetically expressed variation in the inflammatory response, including greater expression of toll-like receptor 4 (TLR4), that may induce greater transcription of inflammatory cytokines.²² Thus, it is important to determine if any immune factors affect the transcription of other inflammatory immune factors and if a person that is considered a HR for one factor would be a HR for others. We found that the HR group for IL-6 was older and had a lower body fat percentage as compared with the NR group. Although adipose tissue is an important endocrine organ responsible for the release of pro-inflammatory markers,²³ in the present study all women were elderly and obese. These two factors may account for an increased release of IL-6, as obesity and aging are associated with increased basal levels of IL-6 and risk for chronic diseases.²⁴ It has been shown that IL-6 values \geq 2.08 pg/ml was associated with a higher mortality rate of 50 by 1000 per year in elderly individuals.²⁵ In the present study baseline values of IL-6 for both groups were high (3.8–4.3 pg/ml). Thus, attention should be given to HR elderly women when prescribing ERE, as they may reach significantly higher IL-6 levels 24 h following an exercise session.

The source of acute elevation in IL-6 immediately following ERE could be related to muscle contractions from muscle fibers, being considered a myokine. When released into the circulation, IL-6 can promote metabolic modulations in several organs in a hormone-like fashion, such as hepatic glucose production during exercise or lipolysis in adipose tissue. Within skeletal muscle, IL-6 also activates metabolic pathways to increase glucose uptake and fat oxidation.²⁶ The acute release of IL-6 following exercise may also produce anti-inflammatory effects revealed by the production of the classical anti-inflammatory cytokines IL-1ra and IL-10.²⁶

Interestingly, Bruunsgaard et al.²⁷ found that centenarians and 81-year-old subjects have significantly higher plasma concentrations of IL-6 compared with a young control group (18–30 years). However, there was no difference in IL-6 levels between individuals of 55–65 years and octogenarians. Thus, it is possible that the difference in age between NR (68.6 years) versus HR (75.4 years) did not affect IL-6 results. Toft et al.¹⁸ submitted ten elderly, all healthy and not taking any medication, to eccentric exercise consisting of 60 min of opposing the rotation of cycle ergometer pedals down to 60 rpm. Post-exercise values of IL-6 were found to be very similar to those observed in the NR group from the present study, while the HR group had higher values of IL-6 in response to ERE.

Regarding CK, similar results were found in two previous studies that used resistance exercise, consisting of multiple exercises

for 3 sets at a 10 RM load⁴ or a single exercise for 4 sets at 85% of a 1 repetition maximum (1RM).⁵ Machado et al.⁵ reported a very high CK response (i.e. approximately 2500 U/l in an HR group) with a relatively low volume of work. In the present study, despite the ERE protocol, which is suggested to induce greater muscle damage,⁶ peak values of CK increased to 361 U/l for the HR group. This difference may be due to distinct genders, age, genetics or physical training status; aspects that need to be elucidated in future studies. To note, the adopted protocol for ERE induced no alarming CK responses, which could be associated with excessive muscle damage and acute rhabdomyolysis.

Comparisons with other studies are very difficult due to a large degree of inconsistency in the exercise protocols utilized and the individuality in the CK response. Some studies were designed to induce muscle damage and were performed with unusual training methodologies, which may not reflect resistance training under practical conditions. The specific muscle group examined can also affect the magnitude of the CK response, as arm eccentric exercise induced larger decreases and a slower recovery of strength, and larger increases in blood markers of muscle damage (including CK) versus leg exercise.²⁸

Considering that only one subject met the criteria to be classified as HR for both CK and IL-6 responsiveness, it can be hypothesized that these blood markers are unrelated, and that the mechanisms behind the rise in each are different. Also, IL-6 was measured in the circulation and it is possible that a different physiological environment could be present in the skeletal muscle, as Buford et al.²⁹ showed that skeletal muscle has a significant accumulation of transcripts for pro-inflammatory genes (TNF- α , IL-1, IL-6 and IL-8) 3 h following the completion of a resistance exercise bout. Moreover, if the increase in CK was a result of changes in membrane permeability rather than muscle damage, this might explain the lack of association between CK and IL-6. Alternatively, any association might have been confounded by the delay in the elimination of CK from the extracellular compartment due to the ratio of the enzyme's life-span to biological half-life.³⁰

In the present study we utilized an ERE protocol because the reserve of eccentric strength, albeit variable, could be used, in combination with a greater magnitude of force development during eccentric muscle actions, allowing for a higher training intensity thus maximizing gains in muscle function in older adults.¹⁰ This reinforces the importance of ERE for frail elderly individuals exhibiting low muscular and cardiorespiratory fitness.

The present study had some limitations that should be considered, such as the genetic variability of the population examined, lack of morphological analysis of muscle damage and diet was not controlled (although they were advised to maintain their normal dietary intake). Moreover, the inclusion of a non-obese group of elderly women could be of value.

5. Conclusions

Only one subject was HR for both CK and IL-6, this implies that, although both blood markers are associated with muscular microtrauma, an individual presenting increased responsiveness of CK may not necessarily have a greater inflammatory response with respect to IL-6. Thus, we propose that multiple blood markers should be analyzed in response to exercise to improve the understanding of the muscle damage response. Considering the longer time necessary to recover from an exercise session in elderly, these results could have implications for ERE prescription in that some individuals might require more days to recover and/or a lighter training, especially in the beginning stages of a resistance training program.

Practical implications

Both serum IL-6 and CK were higher for the HR versus NR, this information should be considered during the pre-participation screening process in exercise programs and training prescription to avoid excessive damage to muscle tissue and inflammation.

Our data emphasize the need for specific safety cut-off point for circulating values of IL-6 and CK response to ERE.

A prudent approach for ERE prescription might be programming additional recovery days and/or lower intensity training, especially in the beginning stages of a program for HR individuals.

Acknowledgments

This research was supported by the National Council of Scientific and Technological Development – CNPq (483549/2011-8) and the System of Strategic Management of Research – SIGEP/UCB (1683104057204027).

References

- Barry BK, Carson RC. The consequences of resistance training for movement control in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59(7):730–754.
- Paul AC, Rosenthal N. Different modes of hypertrophy in skeletal muscle fibers. *J Cell Biol* 2002; 156(4):751–760.
- Dangott B, Schultz E, Mozdziak PE. Dietary creatine monohydrate supplementation increases satellite cell mitotic activity during compensatory hypertrophy. *Int J Sports Med* 2000; 21(1):13–16.
- Machado M, Willardson JM. Short recovery augments magnitude of muscle damage in high responders. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42(7):1370–1374.
- Machado M, Pereira R, Willardson JM. Short intervals between sets and individuality of muscle damage response. *J Strength Cond Res* 2012; 26(11):2946–2952.
- Chen TC. Effects of a second bout of maximal eccentric exercise on muscle damage and electromyographic activity. *Eur J Appl Physiol* 2003; 89(2):115–121.
- Sharp NC, Koutedakis Y. Sports and the overtraining syndrome: Immunological aspects. *Brit Med Bull* 1992; 48(3):518–533.
- Vierck J, O'Reilly B, Hossner K et al. Satellite cell regulation following myotrauma caused by resistance exercise. *Cell Biol Int* 2000; 24(5):263–272.
- Tomiya A, Aizawa T, Nagatomi R, et al. Myofibers express IL-6 after eccentric exercise. *Am J Sports Med* 2004; 32(2):503–508.
- Roig M, Macintyre DL, Eng JJ et al. Preservation of eccentric strength in older adults: evidence, mechanisms and implications for training and rehabilitation. *Exp Gerontol* 2010; 45(6):400–409.
- Hortobagyi T. The positives of negatives: clinical implications of eccentric resistance exercise in old adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58(5):M417–M418.
- Reeves ND, Maganaris CN, Longo S et al. Differential adaptations to eccentric versus conventional resistance training in older humans. *Exp Physiol* 2009; 94(7):825–833.
- LaStayo PC, Pierotti DJ, Pifer J et al. Eccentric ergometry: increases in locomotor muscle size and strength at low training intensities. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 278(5):R1282–R1288.
- LaStayo PC, Ewy GA, Pierotti DD et al. The positive effects of negative work: increased muscle strength and decreased fall risk in a frail elderly population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58(5):M419–M424.
- National Institute of diabetes and digestive and kidney diseases. *Understanding adult obesity (NIH Publ. no. 94-3680)*. Rockville, MD, National Institute of Health, 1993.
- Clarkson PM, Ebbeling C. Investigation of serum creatine kinase variability after muscle-damaging exercise. *Clin Sci* 1988; 75(3):257–261.
- Yamashita K, Yoshioka T. Profiles of creatine kinase isoenzyme compositions in single muscle fibres of different types. *J Muscle Res Cell Motil* 1991; 12(1):37–44.
- Toft AD, Jensen LB, Bruunsgaard H et al. Cytokine response to eccentric exercise in young and elderly humans. *Am J Physiol* 2002; 283(1):C289–C295.
- Tibana RA, Prestes J, Nascimento DC et al. Higher muscle performance in adolescents compared with adults after a resistance training session with different rest intervals. *J Strength Cond Res* 2012; 26(4):1027–1032.
- Willoughby DS, McFarlin B, Bois C. Interleukin-6 expression after repeated bouts of eccentric exercise. *Int J Sports Med* 2003; 24(1):15–21.
- Baker BA, Cutlip RG. Skeletal muscle injury versus adaptation with aging: novel insights on perplexing paradigms. *Exerc Sport Sci Rev* 2010; 38(1):10–16.
- McFarlin BK, Flynn MG, Campbell WW et al. TLR4 is lower in resistance-trained older women and related to inflammatory cytokines. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36(11):1876–1883.
- Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(11 Suppl. 1):S64–S73.
- Silva AO, Oliveira HB, Tavares AB et al. Comparison of inflammatory, metabolic, and anthropometric parameters in elderly women with and without insulin resistance. *Res Aging* 2012; 34(3):261–274.
- Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999; 106(5):506–512.
- Brandt C, Pedersen BK. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. *J Biomed Biotechnol* 2010; 5202:58.
- [27] Bruunsgaard H, Andersen-Ranberg K, Jeune B et al. A high plasma concentration of TNF-alpha is associated with dementia in centenarians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999; 54(7):M357–M364.
- Jamurtas AZ, Theocharis V, Tofas T et al. Comparison between leg and arm eccentric exercises of the same relative intensity on indices of muscle damage. *Eur J Appl Physiol* 2005; 95(2–3):179–185.
- Buford TW, Cooke MB, Willoughby DS. Resistance exercise-induced changes of inflammatory gene expression within human skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol* 2009; 107(4):463–471.
- Scott JP, Sale C, Greeves JP. Cytokine response to acute running in recreationally-active and endurance-trained men. *Eur J Appl Physiol* 2013; 113(7):1871–1882.

ANEXO J – ARTIGO 5 DECREASED FUNCTIONAL CAPACITY AND MUSCLE STRENGTH IN ELDERLY WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME. PUBLICADO NO GRUPO DE TRABALHO

Clinical Interventions in Aging

Dovepress

open access to scientific and medical research

 Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

Decreased functional capacity and muscle strength in elderly women with metabolic syndrome

This article was published in the following Dove Press journal:
Clinical Interventions in Aging
8 October 2013
Number of times this article has been viewed

Denis Cesar Leite Vieira¹
Ramires Alsamir Tibana¹
Vitor Tajra¹
Dahan da Cunha Nascimento¹
Darlan Lopes de Farias¹
Alessandro de Oliveira Silva¹
Tatiane Gomes Teixeira¹
Romulo Maia Carlos Fonseca²
Ricardo Jacó de Oliveira²
Felipe Augusto dos Santos Mendes²
Wagner Rodrigues Martins²
Silvana Schwerz Funghetto²
Margo Gomes de Oliveira Karnikowski²
James Wilfred Navalta³
Jonato Prestes¹

¹Graduate Program on Physical Education, Catholic University of Brasilia, Brasilia, Brazil; ²University of Brasilia, UnB, Brasilia, Brazil; ³Department of Kinesiology and Nutrition Sciences of the University of Nevada, Las Vegas, NV, USA

Correspondence: Jonato Prestes
Graduate Program on Physical Education,
Catholic University of Brasilia, Brasilia,
Brazil, QS 07, Lote 01, EPTC – Bloco G,
71966-700, Aguas Claras,
Taguatinga, DF, Brazil
Tel +55 61 3356 9350
Email jonatop@gmail.com

Purpose: To compare the metabolic parameters, flexibility, muscle strength, functional capacity, and lower limb muscle power of elderly women with and without the metabolic syndrome (MetS).

Methods: This cross-sectional study included 28 older women divided into two groups: with the MetS ($n = 14$; 67.3 ± 5.5 years; 67.5 ± 16.7 kg; 1.45 ± 0.35 m; 28.0 ± 7.6 kg/m²), and without the MetS ($n = 14$; 68.7 ± 5.3 years; 58.2 ± 9.9 kg; 1.55 ± 0.10 m; 24.3 ± 3.8 kg/m²). Body composition was evaluated by dual-energy X-ray absorptiometry and dynamic muscle strength was assessed by one-maximum repetition (1RM) tests in leg press, bench press and biceps curl exercises. Six-minute walk test, Timed Up and Go (TUG); 30-second sitting-rising; arm curl using a 2-kg dumbbell, sit-and-reach (flexibility), and vertical jump tests were performed.

Results: There was no difference between groups regarding age ($P = 0.49$), height ($P = 0.46$), body fat (%) ($P = 0.19$), systolic ($P = 0.64$), diastolic ($P = 0.41$) and mean blood pressure ($P = 0.86$), 30-second sitting-rising ($P = 0.57$), 30-s arm curl ($P = 0.73$), leg press 1RM ($P = 0.51$), bench press 1RM ($P = 0.77$), and biceps curl 1RM ($P = 0.85$). However, women without the MetS presented lower body mass ($P = 0.001$), body mass index (BMI) ($P = 0.0001$), waist circumference ($P = 0.02$), waist-to-height ratio ($P = 0.02$), fat body mass (kg) ($P = 0.05$), lean body mass (kg) ($P = 0.02$), blood glucose ($P = 0.05$), triglycerides ($P = 0.03$), Z-score for the MetS ($P = 0.05$), higher high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) ($P = 0.002$), better performance on TUG ($P = 0.01$), flexibility ($P = 0.03$), six-minute walk test ($P = 0.04$), vertical jump ($P = 0.05$) and relative muscle strength for leg press ($P = 0.03$), bench press ($P = 0.04$) and biceps curl ($P = 0.002$) exercises as compared to women with the MetS.

Conclusion: Elderly women with the MetS have higher metabolic risk profile and lower functional capacity, muscle strength, lower limb power and flexibility as compared to women without the MetS. The evaluation of functional capacity may help to determine the degree of physical decline in older persons with the MetS, while exercise interventions should be encouraged.

Keywords: metabolic syndrome, functional capacity, muscle performance, aging

Introduction

The term metabolic syndrome (MetS) describes a collection of risk factors that includes obesity, insulin resistance, hypertension, and an abnormal lipid profile. These risk factors are associated with an increased risk of gastrointestinal cancer, diabetes mellitus, cardiovascular disease,³ and premature mortality.¹⁻⁵ The prevalence of the MetS has increased worldwide, in parallel with the increasing prevalence of obesity; data have revealed an alarming 32.0% prevalence of the MetS in the central region of Brazil.⁶ The prevalence of most individual consequences of the MetS increases with age. For example, in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)

submit your manuscript | www.dovepress.com

Dovepress

<http://dx.doi.org/10.2147/CI.A.50333>

Clinical Interventions in Aging 2013:8 | 1377-1386

1377



© 2013 Vieira et al. This work is published by Dove Medical Press Ltd, and licensed under Creative Commons Attribution – Non Commercial (unported, v3.0) License. The full terms of the License are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>. Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission from Dove Medical Press Ltd, provided the work is properly attributed. Permissions beyond the scope of the License are administered by Dove Medical Press Ltd. Information on how to request permission may be found at: <http://www.dovepress.com/permissions.php>

performed in the United States, the prevalence of the MetS was 6.7% in persons 20 to 29 years old, 43.5% in those 60 to 69 years old, and 42.0% in individuals 70 years or older.⁷

Importantly, the decline in physical function that occurs with aging often represents the early stage of a continuous process that leads to disability and other important adverse outcomes. The decline in functional capacity is associated with decreases in levels of flexibility, performance of activities of daily living, muscle power, and lower and upper limb strength. Simple objective measures of physical performance (walking speed, sitting to rising, and standing balance time) and muscle strength have been used to predict the onset of disability in older community-dwelling populations.⁸ In this sense, an understanding of the factors that contribute to increased disability and functional declines in an aging population has an important public health value.

Studies have linked the MetS to physical decline in older persons.^{9,10} Penninx et al⁹ revealed that older persons with the MetS displayed a 50% greater chance of developing mobility limitations compared with those without the MetS. Similarly, Everson-Rose et al demonstrated that elderly men with the MetS had an approximately 1-point lower performance score and a 0.04 m/s slower walking speed than men without the MetS.¹⁰ Moreover, several investigations in the current literature have shown that individuals with the MetS display lower muscle strength and cardiorespiratory fitness.^{11–14} Additionally, it has been shown that elderly women with the MetS presented lower high-density lipoprotein (HDL), higher glucose, creatine kinase, C-reactive protein, and triglycerides as compared with elderly women without the MetS, reinforcing the findings of metabolic disturbance in older people with the MetS.¹³ However, to the best of our knowledge, no previous study has been designed to compare the physical performance and metabolic parameters in elderly women with and without the MetS.

The aim of the present study was to compare the metabolic parameters, flexibility, muscle strength, functional capacity and lower limb muscle power between elderly women with and without the MetS. The initial hypothesis was that women with the MetS could present more metabolic risk factors and reduced physical capacity as compared with those without the MetS.

Methods

Participants

Participants were recruited on a voluntary basis from the Taguatinga community through posters and lectures about the study. Forty sedentary elderly women older

than 60 years were selected by convenience and were not necessarily representative of the Brazilian female population. They were considered sedentary by accruing less than 2 hours per week of physical activity during the past year. Participants completed a recall form and physical activity questionnaire and were subjected to anthropometric measures. Twelve subjects were excluded from the analysis because of malignancy, immunosuppressive therapy, known inflammatory disease (eg, arthritis, inflammatory bowel disease, psoriasis), acute infection, or invasive procedures (eg, surgery, catheterization) during the last 6 months as evaluated in the medical history questionnaire. Following these exclusions, the study group comprised 28 older women assigned into two groups: with the MetS ($n = 14$; 67.3 ± 5.5 years; 67.5 ± 16.7 kg; 1.45 ± 0.35 m; 28.0 ± 7.6 kg/m²), and without the MetS ($n = 14$; 68.7 ± 5.3 years; 58.2 ± 9.9 kg; 1.55 ± 0.10 m; 24.3 ± 3.8 kg/m²). The MetS was defined according to the criteria of the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)¹⁵: waist circumference (WC) > 88 cm; triglycerides >150 mg/dL; high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) < 50 mg/dL; fasting glucose >110 mg/dL; systolic blood pressure (SBP) >130 mmHg; or diastolic blood pressure (DBP) >85 mmHg. A Z-score was calculated for each variable using individual subject data following the ATP III criteria. The equation used to calculate the MetS Z-score was as follows: $Z\text{-score} = ([50 - \text{HDL-C mg/dL}]/11.8) + ([\text{triglycerides mg/dL} - 150]/66.2) + ([\text{fasting blood glucose mg/dL} - 110]/10.4) + ([\text{WC cm} - 88]/9.2) + ([\text{mean arterial pressure mmHg} - 100]/8.7)/100$.¹⁶ The Catholic University of Brasilia Ethics Committee for Human Research approved the methods of the present study, and all participants signed an informed consent document.

Blood pressure measurement

SBP, DBP, and mean blood pressure (MBP) were measured with an oscillometric device (BP 3AC1-1 PC; Microlife AG, Widnau, Switzerland) according to the recommendations of the Brazilian Society of Cardiology.¹⁷ The cuff size was adapted to the circumference of the arm of each participant according to the manufacturer's recommendations. SBP and DBP values were used to determine MBP according to the following equation: $\text{MBP} = \text{DBP} + ([\text{SBP} - \text{DBP}]/3)$.

Anthropometric measures

The body mass measurement was taken with the individual wearing light clothes and bare feet, using digital scales (W110H, Welmy, São Paulo, Brazil) with a capacity of

150 kg, and 100-gram divisions. Height was measured by a wall stadiometer (Sanny, American Medical do Brasil, São Paulo, Brazil), with capacity of 2,200 mm and 1-mm divisions. Height and body mass were measured for the calculation of the body mass index (BMI). The waist circumference was obtained using a nonelastic tape; measurements were obtained in triplicate and then averaged. Waist circumference was measured at the midpoint between the lower rib margin and the iliac crest. Percent body fat and lean body mass were determined by dual-energy X-ray absorptiometry (General Electric-GE model 8548 BX1 L, Lunar DPX type, Encore 2005 software; Madison, WI, USA).

Functional capacity tests

Physical function was examined using a battery of tests as follows. A 30-second chair-stand test that measured the number of times that a subject was able to stand from a standard chair and sit down again during 30 seconds was evaluated.¹⁸ The 30-second arm curl test measured upper-body muscle function and was assessed by the number of arm curl repetitions performed with a 2-kg dumbbell during 30 seconds.¹⁸ A Timed Up and Go (TUG) test was used to determine the amount of time required for the subject to rise from a standard armchair, walk 3 meters away, turn, return, and sit down again.¹⁸

Flexibility

The sit-and-reach test was used to evaluate flexibility as previously described.¹⁹ Briefly, individuals sat on the floor with legs stretched out straight ahead while the soles of the feet were placed flat against the box with knees locked and pressed. With the palms facing downward and the hands on top of each other, the subjects were advised to reach forward along the measuring line as far as possible and to hold that position for 1 to 2 seconds while the distance was being recorded.

Six-minute walk test

The six-minute walk test has been used as a one-time measure of functional status and has a high correlation with peak oxygen uptake.²⁰ The test was performed as recommended by the American Thoracic Society.²⁰ The six-minute walk test was performed in a 30-meter long indoor hallway free of obstacles. The length of the corridor was marked every 1 meter. Participants were instructed to walk at a self-selected regular pace to cover as much distance as they were able during the allotted time. If necessary, slowing down and stopping to rest were allowed. Feedback regarding the elapsed time was provided at the end of each minute, and standardized encouragement was

expressed by statements such as “you are doing well, keep it up” and “do your best.”²¹

One-repetition maximum muscle strength test (1RM)

All participants completed a familiarization protocol on the equipment before the test procedures took place.²² During this period, standard instructions and explanations about the procedures of the test protocols and the proper execution of exercise technique were given to participants. To enhance reliability, testing procedures were administered by the same investigator. Two tests on two different days with a minimum of 48 hours of rest were conducted (test-retest). The 1RM test was used to determine the dynamic muscle strength of upper and lower limbs using conventional isoinertial weight training machines (Righetto, São Paulo, Brazil). The heaviest weight that can be lifted once is the most common measure of weight lifting strength.²²

The 1RM protocol was conducted according to the method of Brown and Weir,²³ including load standardization, exercise range of motion, and lifting technique during the performance of each exercise. Prior to the 1RM tests, two light warm-up sets were interspersed with 2-minute rest periods. Then, the participants had up to five attempts to achieve the 1RM load (ie, maximum weight that could be lifted once with proper technique), with a 5-minute interval between attempts and 10-minute interval between exercises. The tests were conducted for leg press, bench press, and biceps-curl exercises. The strength tests were performed on two different days interspaced by a 48 to 72 hour period, allowing for the determination of test-retest reliability (ie, intraclass coefficient) for both groups, $r = 0.97$, $r = 0.99$, $r = 0.99$ for leg press, bench press, and biceps-curl, respectively. Both testing sessions took place between 2 pm to 3 pm after lunch and under a controlled standardized temperature.

Relative muscle strength was determined by the division of absolute values by body mass. Moreover, relative muscle strength has been recommended as a more accurate method to compare muscle strength between individuals of differing physical condition.²⁴

Vertical jump test

A contact mat (Pro Model; Cefise Sports Biotechnology, Nova Odessa, Brazil) was connected to a computer running Windows XP. The height of the vertical jump was calculated using JUMPING PRO software (Sports Timing Systems, <http://www.sportstimingssystems.co.uk/>) from the flight time measured in each attempt. Individuals stepped on the contact

mat and put their feet in a lateral position aligned with their hips, hands around the waist.²⁵ Volunteers were asked to perform four attempts of a countermovement vertical jump with rest intervals of 40 seconds between trials. This procedure was repeated 5 to 7 days after the initial testing period. Individuals were asked to perform a maximal countermovement jump to the greatest height possible after a signal from the evaluator. The joint angle of knee flexion was self-selected by the volunteers. Additionally, participants were advised to avoid knee flexion during the landing phase of the movement. This procedure could overestimate the height of the jump with an artificial increment of flight time. If this maneuver occurred, the jump was not validated, and the individual was required to perform another attempt. Both testing sessions took place between 2 pm to 3 pm after lunch and under a controlled standardized temperature.

Biochemical measures

Individuals reported to the laboratory between 8 am to 10 am after an overnight fast, for blood withdrawal from the antecubital vein. Plasmatic triglycerides and glucose levels were measured by enzymatic cholesterol esterase/peroxidase (CHOP-POD) and hexokinase methods, respectively. High-density lipoprotein was measured by the Automation Method

(Autohumalyzer, HUMAN Diagnostics GMBH, Wiesbaden, Germany).

Statistical analysis

The significance level for all studied variables was fixed at $P \leq 0.05$. Initially a descriptive analysis of the variables was carried out with central trend and dispersion data. Next, the Kolmogorov-Smirnov test and Levene's test were conducted to assess data normalcy and homoscedasticity, respectively. Individuals were separated as having ($n = 14$) or not having the MetS ($n = 14$). Differences between groups for anthropometric data, body composition parameters, blood pressure, biochemical, and physical function were evaluated by the unpaired Student's *t*-test. In addition, the correlation between the MetS Z-score and physical performance parameters was evaluated by the Pearson's correlation coefficient. Correlation coefficient values between ± 0.1 and ± 0.3 , ± 0.4 and ± 0.6 , and > 0.7 were considered weak, moderate, and strong, respectively. Data were analyzed using SPSS® version 19 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

Results

Table 1 presents the anthropometric, biochemical, and hemodynamic variables of the groups with and without the MetS.

Table 1 Anthropometric, biochemical and hemodynamic parameters of the study population

Variable	MetS (n = 14)	Without MetS (n = 14)	Difference between means (95% CI)	P-value
Anthropometric parameters				
Age (years)	67.3 ± 5.5	68.7 ± 5.3	1.42 (-2.8; 5.6)	0.49
Body mass (kg)	65.5 ± 16.7*	58.2 ± 9.9	-12.9 (-20.2; -5.6)	0.001
Height (m)	1.45 ± 0.35	1.55 ± 0.10	0.02 (-0.04; -0.08)	0.46
Waist circumference (cm)	82.7 ± 21.3*	79.0 ± 8.6	-9.3 (-17.2; -1.5)	0.02
Waist-to-height ratio	0.54 ± 0.15*	0.51 ± 0.06	-0.07 (-0.12; -0.01)	0.02
Body composition				
Body mass index (kg/m ²)	28.0 ± 7.6*	24.3 ± 3.8	-6.38 (-9.5; -3.3)	0.0001
Body fat (%)	42.6 ± 5.1	39.3 ± 6.8	-3.24 (-8.3; 1.8)	0.19
Fat body mass (kg)	28.6 ± 7.1*	22.7 ± 7.1	-5.97 (-12.0; 0.07)	0.05
Lean body mass (kg)	37.6 ± 4.6*	33.8 ± 2.8	-3.85 (-7.15; -0.54)	0.02
Leg lean body mass (kg)	11.5 ± 1.6	10.5 ± 1.2	-0.99 (-2.19; 0.21)	0.10
Relative leg lean body mass	0.16 ± 0.02*	0.18 ± 0.02	0.02 (-0.01; -0.04)	0.01
Biochemical parameters				
Glucose (mg/dL)	93.2 ± 28.0*	90.1 ± 9.6	-10.2 (-22.0; 1.6)	0.05
Triglycerides (mg/dL)	185.4 ± 95.3*	137.4 ± 66.7	-69.3 (-132.6; -5.9)	0.03
HDL-C (mg/dL)	40.6 ± 10.2*	50.6 ± 7.7	9.1 (3.7; 14.6)	0.002
Z-score of MetS	1.29 ± 0.06*	1.25 ± 0.03	-0.04 (-0.07; 0.01)	0.05
Hemodynamic variables				
Systolic blood pressure (mmHg)	117.7 ± 29.7	121.8 ± 7.7	-1.78 (-9.7; 6.1)	0.64
Diastolic blood pressure (mmHg)	74.0 ± 18.5	79.3 ± 2.7	1.42 (-2.1; 4.9)	0.41
Mean blood pressure (mmHg)	88.5 ± 22.25	93.5 ± 3.2	0.35 (-3.8; 4.6)	0.86

Note: *Significant difference between groups.

Abbreviations: MetS, metabolic syndrome; n, number of subjects; CI, confidence interval; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol.

There was no difference between groups with respect to age ($P = 0.49$), height ($P = 0.46$), body fat percentage ($P = 0.19$), leg lean body mass ($P = 0.10$), SBP ($P = 0.64$), DBP ($P = 0.41$), and MBP ($P = 0.86$). However, women without the MetS had lower body mass ($P = 0.001$), BMI ($P = 0.0001$), WC ($P = 0.02$), waist-to-height ratio ($P = 0.02$), fat body mass ($P = 0.05$), lean body mass ($P = 0.02$), blood glucose ($P = 0.05$), triglycerides ($P = 0.03$), and Z-score of MetS ($P = 0.05$), higher HDL-C ($P = 0.002$), and relative leg lean body mass ($P = 0.01$) when compared with women with the MetS.

Functional performance and muscle strength tests are presented in Table 2. There was no difference between groups for 30-second chair rise ($P = 0.57$), 30-second arm curl ($P = 0.73$), leg press 1RM ($P = 0.51$), bench press 1RM ($P = 0.77$), and biceps curl 1RM ($P = 0.85$). However, women without the MetS presented a greater performance on TUG ($P = 0.01$), sit-and-reach ($P = 0.03$), the six-minute walk test ($P = 0.04$), vertical jump ($P = 0.05$) and relative muscle strength on the leg press ($P = 0.03$), bench press ($P = 0.04$) and biceps curl ($P = 0.002$) exercises (Figures 1 and 2).

Correlations among the variables of the study are summarized on Figure 3 and Figure 4. There was a moderate correlation of Z-score of MetS with TUG test ($P = 0.001$; $r = 0.55$) and with relative leg lean body mass ($P = 0.01$; $r = -0.46$). Moreover, there were moderate negative correlations for risk factors of the MetS with relative leg lean body mass ($P = 0.001$; $r = -0.55$), six-minute walk test ($P = 0.01$; $r = -0.44$) and vertical jump ($P = 0.01$; $r = -0.44$). Thus, the higher were the risk factors, the lower were muscle capacity and relative lower limb lean mass.

Discussion

The aim of this study was to compare the metabolic parameters, flexibility, functional capacity, lower limb power and muscle strength of older women with and without the MetS. Confirming the initial hypothesis, elderly women without the MetS had greater functional capacity, muscle flexibility, lower limb power, muscle strength, and fewer metabolic risk factors as compared with elderly women with the MetS. Additionally, the Z-score of MetS and risk factors of MetS were correlated with functional capacity tests and relative leg lean mass.

Cardiometabolic parameters of MetS can be associated with several diseases and mortality, and low HDL-C can be correlated with mortality in geriatric individuals.^{26,27} Cabrera et al²⁸ reported, in a 12-year longitudinal study with 800 individuals, that hypertension, diabetes, hypertriglyceridemia, and the MetS increased the risk of cardiovascular events. Additionally, Cabrera et al²⁹ conducted a follow-up study for 6.6 years in 516 women and demonstrated that there are positive associations between the MetS and cardiovascular diseases independent of age and previous cardiovascular disease. Thus, high cardiometabolic parameters can represent a risk to health.

Evidence also suggests that high cardiometabolic parameters of the MetS are related to physical capacity and mobility in elderly individuals.^{9,10,30} In the present study, women with the MetS presented lower functional capacity and muscle strength when compared to women without the MetS. Similarly, Penninx et al reported in a follow-up study of 4.5 years with elderly women and men that there was a strong association between mobility limitations and the number of

Table 2 Functional capacity, flexibility and muscle strength tests of the study population

Variable	MetS (n = 14)	Without MetS (n = 14)	Difference between means (95% CI)	P-value
Functional capacity				
30-second chair timed-stand (repetitions)	17.6 ± 3.2	18.1 ± 4.1	-0.78 (-3.6; 2.0)	0.57
30-second arm curl (repetitions)	20.8 ± 3.2	21.7 ± 3.6	-0.42 (-2.9; 2.1)	0.73
Timed Up and Go (seconds)	6.7 ± 1.2*	6.2 ± 0.9	-1.05 (-1.9; -0.2)	0.017
Flexibility sit and reach (cm)	21.3 ± 5.0*	26.3 ± 5.0	5.93 (2.1; 9.7)	0.03
Six-minute walk test (m)	458.4 ± 80.1*	527.9 ± 33.9	52.3 (2.1; 102.5)	0.04
Vertical Jump (cm)	9.3 ± 2.4*	11.6 ± 2.6	2.56 (0.45; 4.7)	0.05
Muscle strength				
Leg press (kg)	97.3 ± 30.4	105.7 ± 39.2	8.8 (-18.4; 36.2)	0.51
Relative (leg press kg/body mass)	1.44 ± 0.40*	1.78 ± 0.55	0.41 (0.03; 0.78)	0.03
Bench press (kg)	21.7 ± 5.6	22.4 ± 5.1	-0.59 (-4.83; 3.6)	0.77
Relative (bench press kg/body mass)	0.32 ± 0.07*	0.39 ± 0.08	0.61 (0.00; 0.12)	0.04
Biceps curl (kg)	14.6 ± 3.1	15.5 ± 2.8	0.22 (-2.11; 2.55)	0.85
Relative (biceps curl kg/body mass)	0.21 ± 0.04*	0.27 ± 0.04	0.05 (0.02; 0.08)	0.002

Note: *Significant difference between groups.

Abbreviations: MetS, metabolic syndrome; n, number of subjects; CI, confidence interval.

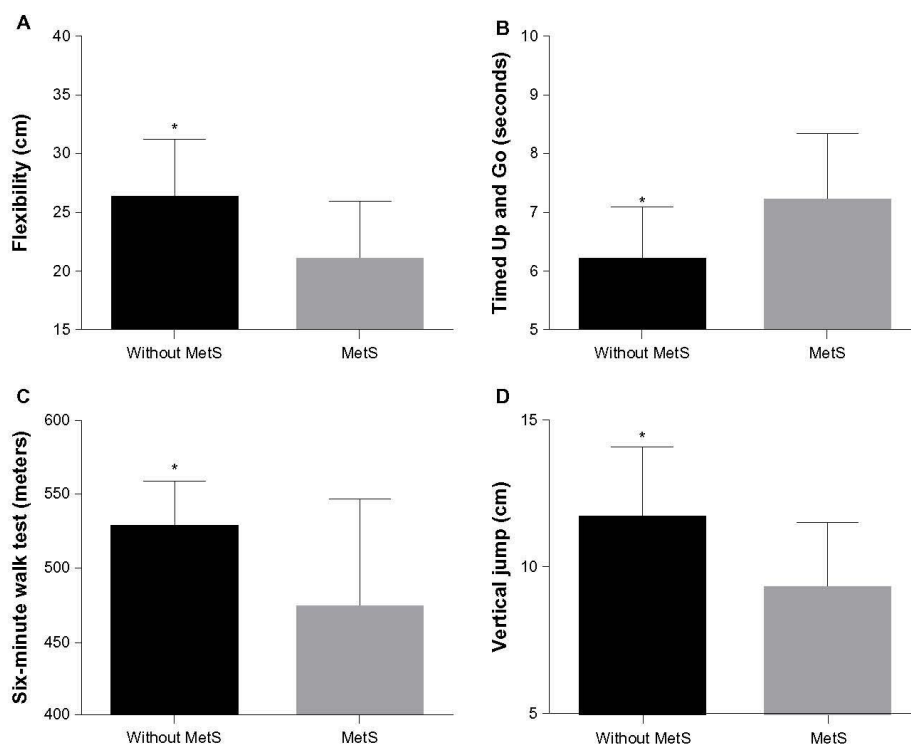


Figure 1 Comparison of the flexibility, functional capacity and vertical jump between elderly women with and without the metabolic syndrome. **Notes:** *Statistically significant difference between women with and without the metabolic syndrome ($P < 0.05$). Panel A, sit-and-reach test; panel B, Time Up and Go test; panel C, six-minute walk test; panel D, vertical jump test. **Abbreviation:** MetS, metabolic syndrome.

MetS components. In addition, elderly subjects with the MetS presented a 50% increased chance for developing mobility limitations than those without the MetS.⁹ Everson-Rose et al reported that high triglycerides, low HDL, hyperglycemia, and higher BMI were associated with poorer performance scores on physical capacity tests. Women without the MetS demonstrated greater performance on a gait speed test (capacity to walk 6 m at a normal pace as fast as possible), balance test (capacity to walk within a 20 cm wide path that extended over 6 m as fast as possible) and chair stands (ability to rise five times off the chair without using arms, as fast as possible).¹⁰

In the present study, elderly women without the MetS also presented lower body mass and BMI when compared with elderly women with the MetS. In this regard, Messier et al reported that weight loss can reduce mechanical stress on the knee-joint during walking. This relationship between weight

loss and patellofemoral compressive force on the knee is 1:4 (ie, for every pound of weight loss there is a 4-fold reduction of mechanical stress on the knee).³¹ In this sense, excess body weight can be related to mechanical stress, pain, reduction of daily living activity, and consequently, the degree of physical mobility.³¹ BMI has also been shown to be an independent predictor of functional capacity, demonstrating an inverse association with functional capacity, which highlights the importance of weight control for preservation of physical mobility.³²

Another important finding is that elderly women without the MetS showed greater relative muscle strength and muscle power. Our study is in accordance with the results of Tibana et al, which demonstrated that middle-age women without the MetS had greater relative muscle strength as assessed by handgrip strength when compared with women with MetS.¹² In a cohort study, Sayer et al evaluated handgrip strength

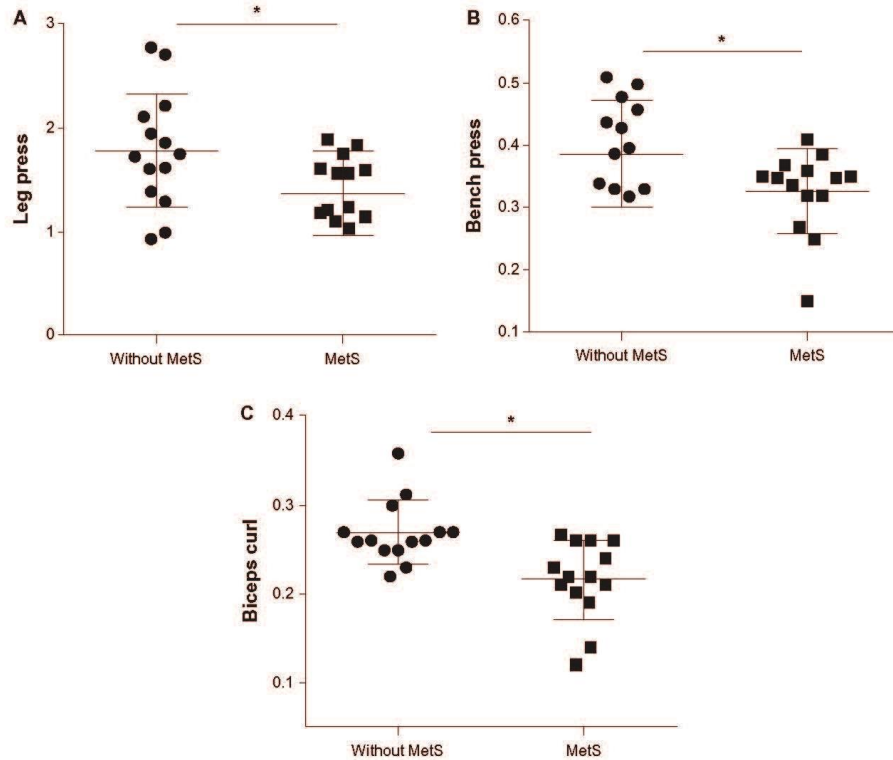


Figure 2 Comparison of relative muscle strength between elderly women with and without metabolic syndrome.

Notes: *Statistically significant difference between women with and without the metabolic syndrome ($P < 0.05$). Panel A, leg press relative muscle strength; panel B, bench press relative muscle strength; panel C, biceps curl relative muscle strength.

Abbreviation: MetS, metabolic syndrome.

in 2,677 men and women aged 59 to 73 years and reported that lower handgrip strength is associated with high fasting triglycerides, blood pressure, waist circumference, insulin resistance, and the MetS.³³ Regarding muscle power, Sartorio et al reported that lean body mass showed a positive linear relationship with muscle power in a stair-climbing test in 1,298 obese women and men.³⁴

Thus, muscle strength and power are important factors that contribute to functional capacity and mobility in the elderly.^{35–37} Hanson et al reported that changes in muscle power, muscle strength, lean body mass, and body fat are predictors of functional test performance, such as the six-minute rapid walk test, five-time chair stand, stair climb, and get up and go (similar to TUG).³⁵ In the present study, we used the vertical jump to estimate jump height, which is a relevant and indirect measure of muscle power of the

lower limbs.^{23,25} Regarding this, our results demonstrated that women without the MetS showed lower values of fat mass and greater values of muscle strength, vertical jump, relative leg lean mass, and physical performance in functional tests when compared with women with the MetS. These results reinforce the evaluation of muscle strength and power as an important tool for determining the degree of compromise in functional capacity for elderly individuals. Also, women with the MetS may require additional health care attention, as they present lower scores for muscle force and mobility as compared with women without the MetS.

Skeletal muscle can play an important role in functional capacity and also in cardiometabolic factors associated with the MetS, as the MetS is associated with muscle strength and power.³⁸ Moreover, skeletal muscle has been shown to be essential for glucose and triglyceride uptake.^{39,40}

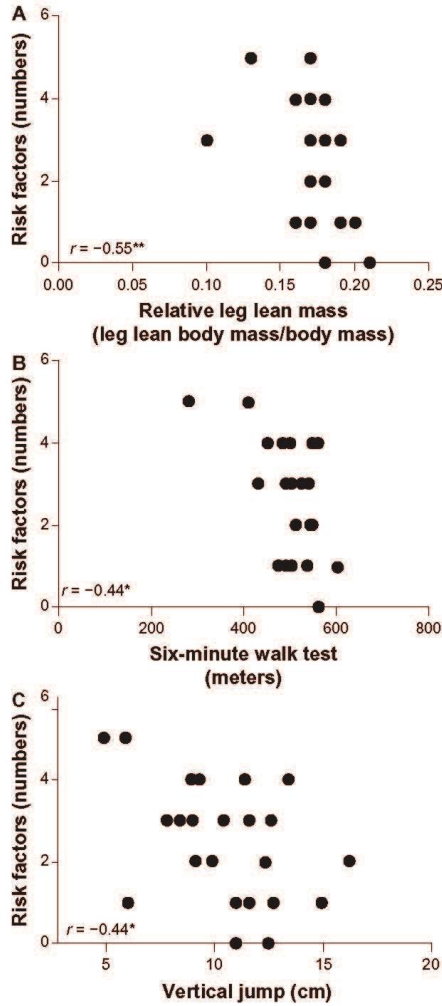


Figure 3 Correlation of relative leg lean mass (A), six-minute walk test (B) and vertical jump (C) with number of metabolic syndrome risk factors.
Notes: * $P \leq 0.05$; ** $P \leq 0.01$.

Additionally, individuals with lower leg lean mass show a greater functional limitation.⁴¹ Regarding this, women without the MetS presented greater relative leg lean mass. Moreover, there were positive correlations between relative leg lean mass and functional performance in the six-minute walk and TUG tests. In addition, negative correlations were found between relative leg lean mass with Z-score of MetS and the number of factors of MetS, which highlights the

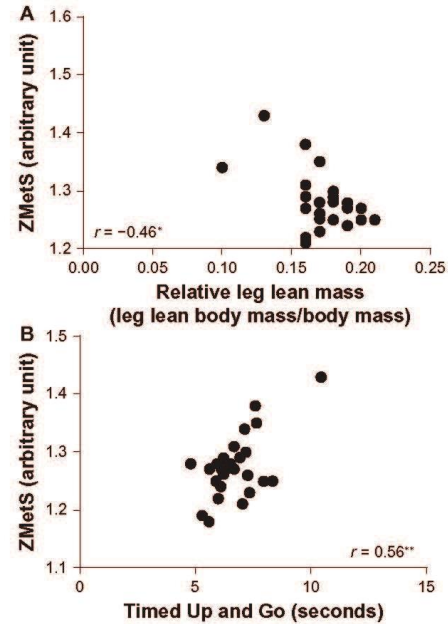


Figure 4 Correlation of relative leg lean mass (A) and Timed Up and Go (B) tests with risk ZMetS.
Abbreviation: ZMetS, Z-score of metabolic syndrome.

importance of lean mass to functional performance and control of cardiometabolic risk factors.

Our results also revealed that women with MetS had lower relative muscle strength and leg lean mass. Hence, nondrug treatments, such as resistance training (RT), have been used in patients with cardiovascular risk factors. Several systematic reviews and meta-analyses have highlighted the effectiveness of RT in improving lipid profile,⁴² SBP, and DBP⁴³ and glucose metabolism.⁴⁴ Recently Tibana et al⁴⁵ analyzed the effects of 8 weeks of RT on MetS risk factors, muscle strength, and muscle thickness in overweight/obese middle-aged women. The study revealed that chronic RT induced an increase in rectus femoris muscle thickness and muscle strength. Therefore, RT can be considered a component in a physical activity program designed to prevent and treat physical decline in patients with the MetS.

Some methodological limitations of the present study are worth mentioning. It is a cross-sectional study, with a reduced number of participants, which hinders the establishment of a cause-effect relation between the MetS, functional capacity, and relative muscle strength. Moreover, additional metabolic

parameters and different types of muscle strength tests, such as isokinetic and isometric tests, could be included. Longitudinal and experimental studies could be required to establish this association between cardiometabolic parameters, lean body mass, muscle strength, muscle power, and functional capacity in elderly individuals with and without the MetS.

Conclusion

The present study has demonstrated that women with the MetS presented greater metabolic risk factors and less functional capacity, lower limb power, muscle strength, and relative leg lean mass. Therefore, physical activity programs with RT should be included for the prevention of physical decline in elderly women with the MetS. Moreover, the decreased muscle strength and power in elderly women with the MetS reinforces the importance of preventive programs, including exercise, in this population. Future studies should focus on correlations between physical capacity and chronic kidney diseases in elderly individuals with the MetS.

Acknowledgment

The authors thank the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq (483549/2011-8) and the Sistema de Gestão Estratégica da Pesquisa – SIGEP/UCB (1683104057204027) for financial support for this research.

Disclosure

The authors declare no conflicts of interest in this work. None of the authors had financial or personal conflicts of interest with regard to this study.

References

1. Matthews CE, Sui X, LaMonte MJ, et al. Metabolic syndrome and risk of death from cancers of the digestive system. *Metab*. 2010;59:1231–1239.
2. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005;112:3066–3072.
3. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24:683–689.
4. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;287:2709–2716.
5. Sundström J, Risérus U, Byberg L, et al. Clinical value of the metabolic syndrome for long term prediction of total and cardiovascular mortality: prospective, population based cohort study. *BMJ*. 2006;15:878–882.
6. Dutra ES, de Carvalho KM, Miyazaki E, et al. Metabolic syndrome in central Brazil: prevalence and correlates in the adult population. *Diabetol Metab Syndr*. 2012;4:20.
7. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;16:356–359.
8. Hardy R, Cooper R, Aihie Sayer A, et al. Body mass index, muscle strength and physical performance in older adults from eight cohort studies: the HALCYON programme. *PLoS One*. 2013;8:e56483.
9. Penninx BW, Nicklas BJ, Newman AB, et al. Metabolic syndrome and physical decline in older persons: results from the Health, Aging and Body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64:96–102.
10. Everson-Rose SA, Paudel M, Taylor BC, et al. Osteoporotic Fractures in Men Research Group. Metabolic syndrome and physical performance in elderly men: the osteoporotic fractures in men study. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:1376–1384.
11. Jurca R, Lamonte MJ, Church TS, et al. Associations of muscle strength and fitness with metabolic syndrome in men. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36:1301–1307.
12. Tibana RA, Tajra V, Cesar D, et al. Comparação da força muscular entre mulheres brasileiras com e sem síndrome metabólica. [Comparison of muscle strength between Brazilian women with and without metabolic syndrome] *ConScientiae Saúde*. 2011;10:708–714 Portuguese.
13. Farias DL, Tibana RA, Teixeira TG, et al. Elderly women with metabolic syndrome presented higher cardiovascular risk and lower relative muscle strength. *Einstein*. 2013;1:174–179.
14. Earnest CP, Artero EG, Sui X, et al. Maximal estimated cardiorespiratory fitness, cardiometabolic risk factors, and metabolic syndrome in the aerobic center longitudinal study. *Mayo Clinic Proc*. 2013;88:259–270.
15. Grundy SM et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004 Jul 13;110(2):227–39.
16. Silva AO, Tibana RA, Karmikowski MG, et al. Inflammatory status in older women with and without metabolic syndrome: is there a correlation with risk factors? *Clin Interv Aging*. 2013;8:361–367.
17. Sociedade Brasileira de Cardiologia. VI Brazilian guidelines on hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95:1–51.
18. Rikli RE, Jones J. The senior fitness test. Defining functional fitness parameters. In: *Senior Fitness Test Manual 2001*. Champaign, IL: Human Kinetics; 2001.
19. Heyward VH. Assessing flexibility. In Heyward, VH. *Advanced fitness assessment 2010*. Champaign, IL: Human Kinetics; 2010.
20. ATS. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111–117.
21. Santana MG, de Lira CA, Passos GS, et al. Is the six-minute walk test appropriate for detecting changes in cardiorespiratory fitness in healthy elderly men? *J Sci Med Sport*. 2012;15:259–265.
22. Ploutz-Snyder LL, Giamis EL. Orientation and familiarization to 1RM strength testing in old and young women. *J Strength Cond Res*. 2001;15:519–523.
23. Brown LE, Weir JP. ASEP procedures recommendation: accurate assessment of muscular strength and power. *J Exerc Physiolonline*. 2001;4:1–21.
24. Prestes J, Tibana RA. Muscular static strength test performance and health: Absolute or relative values? *Rev Assoc Med Bras*. 2013;59:308–309.
25. Farias DL, Teixeira TG, Madrid B, et al. Reliability of Vertical Jump Performance evaluated with contact mat in elderly women. *Clin Physiol Funct Imag*. 2013;33:288–292.
26. Vischer UM, Safar ME, Safar H, Iaria et al. Cardiometabolic determinants of mortality in a geriatric population: Is there a “reverse metabolic syndrome”? *Diabetes Metab*. 2009;35:108–114.
27. Cheng HT, Huang JW, Chiang CK, et al. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance as Risk factors of development of chronic Kidney Disease and Rapid Decline in Renal Function in Elderly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1268–1276.
28. Cabrera MA, de Andrade SM, Mesas AE. A prospective study of risk factors for cardiovascular events among the elderly. *Clin Interv Aging*. 2012;7:463–468.
29. Cabrera MA, Gebara OC, Diamant J, et al. Metabolic syndrome, abdominal obesity, and cardiovascular risk in elderly women. *Int J Cardiol*. 2007;114:224–229.

30. Stenholm S, Koster A, Alley DE, et al. Joint association of obesity and metabolic syndrome with incident mobility limitation in older men and women – results from the Health, Aging, and Body Composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sc.* 2010;65:84–92.
31. Messier SP, Gutekunst DJ, Davis C, DeVita P. Weight loss reduces knee joint loads in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2026–2032.
32. Bouchard DR, Langlois MF, Brochu M, Dionne JJ, et al. Metabolically healthy obese women and functional capacity. *Metab Syndr Relat Disord.* 2011;9:225–229.
33. Sayer AA, Syddall HE, Dennison EM, et al. Hertfordshire Cohort. Grip strength and the metabolic syndrome: findings from the Hertfordshire Cohort Study. *QJM.* 2007;100:707–713.
34. Sartorio A, Proietti M, Marinone PG, et al. Influence of gender, age and BMI on lower limb muscular power output in a large population of obese men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28:91–98.
35. Hanson ED, Srivatsan SR, Agrawal S, et al. Effects of strength training on physical function: influence of power, strength, and body composition. *J Strength Cond Res.* 2009;23:2627–2637.
36. Reid KF, Fielding RA. Skeletal muscle power: a critical determinant of physical functioning in older adults. *Exerc Sports Sci Rev.* 2012;40:4–12.
37. Rantakokko M, Mänty M, Rantanen T. Mobility decline in old age. *Exerc Sports Sci Rev.* 2013;41:19–25.
38. Deschenes MR. Effects of aging on muscle fibre type and size. *Sports Med.* 2004;34:809–824.
39. Koistinen HA, Zierath JR. Regulation of glucose transport in human skeletal muscle. *Ann Med.* 2002;34:410–418.
40. Kelley DE, Goodpaster BH. Skeletal muscle triglyceride. An aspect of regional adiposity and insulin resistance. *Diabetes Care.* 2001;24:933–941.
41. Reid KF, Naumova EN, Carabello RJ, et al. Lower extremity muscle mass predicts functional performance in mobility-limited elders. *J Nutr Health Aging.* 2008;12:493–498.
42. Kelley GA, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prevent Med.* 2009;48:9–19.
43. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension.* 2011;58:950–958.
44. Strasser B, Siebert U, Schobersberger W. Resistance training in the treatment of the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of the effect of resistance training on metabolic clustering in patients with abnormal glucose metabolism. *Sports Med.* 2010;40:397–415.
45. Tibana RA, Navalta J, Bottaro M, et al. Effects of eight weeks of resistance training on the risk factors of metabolic syndrome in overweight/obese women – “A Pilot Study”. *Diabetol Metab Syndr.* 2013;5:11.

Clinical Interventions in Aging

Publish your work in this journal

Clinical Interventions in Aging is an international, peer-reviewed journal focusing on evidence-based reports on the value or lack thereof of treatments intended to prevent or delay the onset of maladaptive correlates of aging in human beings. This journal is indexed on PubMed Central, MedLine, the American Chemical Society's 'Chemical Abstracts

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/clinical-interventions-in-aging-journal>

Service® (CAS), Scopus and the Elsevier Bibliographic databases. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Dovepress

ANEXO L – ARTIGO 6 IDOSAS COM SÍNDROME METABÓLICA APRESENTAM MAIOR RISCO CARDIOVASCULAR E MENOR FORÇA MUSCULAR RELATIVA. PUBLICADO NO GRUPO DE TRABALHO.

ORIGINAL ARTICLE

Idosas com síndrome metabólica apresentam maior risco cardiovascular e menor força muscular relativa

Elderly women with metabolic syndrome present higher cardiovascular risk and lower relative muscle strength

Darlan Lopes Farias¹, Ramires Alsamir Tibana¹, Tatiane Gomes Teixeira¹, Denis César Leite Vieira¹, Vitor Tarja¹, Dahan da Cunha Nascimento¹, Alessandro de Oliveira Silva¹, Silvana Scherz Funghetto², Maritza Alves de Sousa Coura¹, Renato Valduga¹, Margô Gomes de Oliveira Karnikowski², Jonato Prestes¹

RESUMO

Objetivo: Comparar os parâmetros metabólicos, antropométricos, pressão arterial e força muscular de mulheres idosas com síndrome metabólica e sem síndrome metabólica. **Métodos:** Estudo caso-controle com 27 (67,3±4,8 anos 31,0±5,0kg/m²) idosas com síndrome metabólica e 33 (68,8±5,6 anos 27,2±5,3kg/m²) idosas controle sedentárias. As idosas foram submetidas à avaliação de composição por meio da absorciometria de raio X de dupla energia e teste de força muscular de 10 repetições máximas na extensão de joelhos. **Resultados:** Quando comparadas às idosas sem síndrome metabólica, as idosas com síndrome metabólica apresentaram índices maiores para: massa corporal (72,2±13,5 x 63,4±14,6kg; p=0,03), índice de massa corporal (31,0±5,0 x 27,2±5,3kg/m²; p=0,007), massa gorda (30,9±9,9 x 24,4±8,5kg; p=0,01), pressão arterial sistólica (125,1±8,2 x 119,3±8,7mmHg; p=0,01), pressão arterial diastólica (75,5±6,9 x 71,4±6,7mmHg; p=0,03), pressão arterial média (92,5±6,2 x 87,1±6,7mmHg; p=0,004), glicemia (103,8±19,1 x 91,1±5,9mg/dL; p=0,001), triglicerídeos (187,1±70,2 x 116,3±36,7mg/dL; p=0,001) e creatina quinase (122,6±58,6 x 89,8±32,5 U/L; p=0,01); foram menores: massa livre de gordura (55,9±5,8 x 59,3±6,7 %; p=0,05); HDL-C (40,7±5,0 x 50,5±10,1mg/dL p=0,001) e força muscular relativa (0,53±0,14 x 0,62±0,12; p=0,01). **Conclusão:** Idosas com síndrome metabólica apresentam maior risco cardiovascular e menor força muscular relativa, quando comparadas às idosas sem síndrome metabólica. A força muscular relativa pode estar relacionada aos fatores de risco cardiovascular da síndrome metabólica.

Descritores: Síndrome X metabólica/complicações; Fatores de risco/etiologia; Doenças cardiovasculares/prevenção & controle; Força muscular; Envelhecimento

ABSTRACT

Objective: To compare the metabolic, anthropometric, arterial blood pressure, and muscle strength parameters of elderly women with and without metabolic syndrome. **Methods:** A case-control study with 27 (67.3±4.8 years of age, 31.0±5.0kg/m²) elderly women with metabolic syndrome and 33 (68.8±5.6 years of age, 27.2±5.3kg/m²) sedentary control elderly women. They were submitted to an evaluation of body composition by means of dual-energy X-ray absorptiometry and muscle strength testing with 10 maximal repetitions of knee extension. **Results:** When compared to the elderly women without metabolic syndrome, those with the metabolic syndrome had higher levels for body mass (72.2±13.5 versus 63.4±14.6kg, p=0.03), body mass index (31.0±5.0 versus 27.2±5.3kg/m² p=0.007), fat mass (30.9±9.9 versus 24.4±8.5kg, p=0.01), systolic arterial pressure (125.1±8.2 versus 119.3±8.7mmHg, p=0.01), diastolic arterial pressure (75.5±6.9 versus 71.4±6.7mmHg, p=0.03), mean arterial pressure (92.5±6.2 versus 87.1±6.7mmHg, p=0.004), blood glucose (103.8±19.1 versus 91.1±5.9mg/dL, p=0.001), triglycerides (187.1±70.2 versus 116.3±36.7mg/dL, p=0.001), and creatine kinase (122.6±58.6 versus 89.8±32.5U/L, p=0.01); lower levels were found for fat-free mass (55.9±5.8 versus 59.3±6.7%; p=0.05), HDL-C (40.7±5.0 versus 50.5±10.1mg/dL, p=0.001), and relative muscle strength (0.53±0.14 versus 0.62±0.12, p=0.01). **Conclusion:** Elderly women with metabolic syndrome have a higher cardiovascular risk and less relative muscle strength when compared to those without metabolic syndrome. Relative muscle strength may be related to the cardiovascular risk factors of the metabolic syndrome.

Keywords: Metabolic syndrome X/complications; Risk factors/etiologia; Cardiovascular diseases/prevention & control; Muscle strength; Aging

Trabalho realizado na Universidade Católica de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

¹ Universidade Católica de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

² Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

Autor correspondente: Jonato Prestes – Programa de Pós Graduação em Educação Física, Universidade Católica de Brasília – Q.S. 07, Lote 01, Bloco G – Taguatinga – CEP: 71966-700 – Brasília, DF, Brasil – Tel.: (61) 3356-9000 – E-mail: jonatop@gmail.com

Data de submissão: 23/10/2012 – Data de aceite: 9/4/2013

Conflitos de interesse: não há.

INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) é caracterizada por fatores de risco cardiovascular, como alterações lipídicas, hipertensão arterial, adiposidade central e resistência insulínica. Estudos epidemiológicos têm demonstrado fortes associações da SM com o risco de desenvolvimento de câncer no sistema digestivo, diabetes, doenças cardiovasculares e morte precoce⁽¹⁾, além de maior utilização de serviços de saúde e custos médicos⁽²⁾. Dados do *National Health and Nutrition Examination Survey*⁽³⁾ relataram que as taxas de prevalência de SM foram 35,1% em homens e 32,6% em mulheres, respectivamente. Na região central do Brasil, Dutra et al.⁽⁴⁾ reportaram que as taxas de prevalência da SM foram 32%, tanto para os homens como para as mulheres.

Nesse aspecto, modificações do estilo de vida e, especialmente, no nível de atividade física podem auxiliar no tratamento e na prevenção da SM⁽⁵⁾. Ademais, os componentes da aptidão física relacionada à saúde, como a força e a massa muscular desempenham papel importante para a realização de tarefas motoras, diminuindo o risco de quedas, além de repercutirem na saúde, longevidade e qualidade de vida de indivíduos idosos^(6,7). Por conseguinte, estudos têm demonstrado uma associação da força muscular com a diminuição dos fatores de risco cardiovascular⁽⁸⁾, obesidade⁽⁹⁾, pressão arterial elevada⁽¹⁰⁾, SM⁽¹¹⁾ e morte precoce⁽⁷⁾.

Entretanto, os estudos que analisaram a associação da força muscular com SM utilizaram apenas homens e mulheres jovens⁽¹¹⁻¹⁴⁾, e idosos ingleses⁽¹⁵⁾. Vale ressaltar que o envelhecimento também está associado a uma perda progressiva de força e massa muscular⁽¹⁶⁾. Não é de nosso conhecimento um estudo que tenha comparado a força muscular de mulheres idosas brasileiras com e sem SM. A associação do envelhecimento, que é um processo crônico degenerativo⁽¹⁶⁾, com a SM pode aumentar o risco de diversas comorbidades, o que diferencia essa população de indivíduos jovens com SM. Assim, a hipótese inicial do presente estudo era de que mulheres idosas com SM apresentariam menor força muscular relativa e maior risco cardiovascular quando comparadas com as mulheres sem SM.

OBJETIVO

Comparar a força muscular de 10 repetições máximas (10 RM) na extensão dos joelhos de mulheres idosas brasileiras, com e sem SM, bem como analisar se mulheres com baixo fator de risco apresentavam diferenças na força muscular relativa.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo caso-controle no período de agosto de 2011 a julho de 2012, com voluntárias recrutadas por anúncio público em jornais de circulação local e por contato telefônico, a partir de um cadastro existente na Universidade, por meio do Centro de Convivência do Idoso (CCI). As voluntárias foram selecionadas independentemente da raça ou da classe social. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Católica de Brasília (UCB); o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e um questionário de prontidão para a prática de atividade física (PAR-Q) foram obtidos de todas as voluntárias antes da inclusão na pesquisa. A amostra foi constituída por 57 voluntárias divididas em dois grupos: 27 ($67,3 \pm 4,8$ anos; $31,0 \pm 5,0$ kg/m²) mulheres idosas com SM e 33 ($68,8 \pm 5,6$ anos; $27,2 \pm 5,3$ kg/m²) sem SM, que não praticavam atividade física regular e orientada.

Para serem incluídas na pesquisa, as participantes deveriam estar há, pelo menos, 6 meses sem realizar exercícios físicos regularmente (PAR-Q), não deviam estar em terapia de reposição hormonal (autorrelatado) e ter idade superior a 60 anos. Os critérios de exclusão foram: (1) incapacidade de caminhar sem assistência; (2) possuir prótese unilateral ou bilateral de quadril; (3) ser fumante e (4) ter anormalidade de condução ou perfusão cardíaca que contraindicasse as avaliações físicas.

Todas as voluntárias foram submetidas aos seguintes exames antes da avaliação da força muscular: coleta da amostra de sangue, exame de absorciometria de raio X de dupla energia (DEXA) e avaliação da pressão arterial.

Antropometria

Foram realizadas as medidas que possibilitaram estabelecer o perfil antropométrico definido pelo índice de massa corporal (IMC). Para avaliação da composição corporal, foram analisados os percentuais de massa magra e de massa adiposa por meio do DEXA (DEXA, General Electric-GE model 8548 BX1L, 2005, Lunar DPX type, software Encore 2005). Os testes compreenderam uma varredura completa do corpo dos voluntários, em posição de decúbito dorsal, durante aproximadamente 17 minutos, estando o aparelho sempre regulado e operacionalizado por profissional tecnicamente treinado.

Análise bioquímica

Os indivíduos foram submetidos a repouso absoluto de 30 minutos; em seguida, foi realizada a coleta de 20mL de sangue da veia antecubital, por meio de punção ve-

nosa pelo sistema *vacutainer* com anticoagulante EDTA, possibilitando a determinação dos triglicérides pelo método enzimático-colorimétrico (GPO/POD) no equipamento *Autoanalyzer* (Human GMBH, Alemanha). O HDL-C foi determinado por troca iônica seguida de reação colorimétrica, com o *kit* da Linco® Research Inc. (St Louis, USA), e a glicemia, pelo ensaio enzimático por hexoquinase. A proteína C-reativa (PCR) e a creatina quinase (CK) foram determinadas por meio do método de turbidimetria, com intensificação com a reação por partículas por Espectrofotômetro Cobas Mira Plus (Roche Diagnostic, GmBH - ALEMANHA), com calibrador e soro controle Biosystem (Bayer®). A dosagem de cortisol foi realizada pelo método de eletroquimioluminescência, seguindo as especificações do fabricante do *kit*. A técnica foi desenvolvida no aparelho Elecsys 2010 da Roche Diagnóstica.

Pressão arterial em repouso

A determinação da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foi realizada pelo método oscilométrico, adotando-se a metodologia proposta pela V Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial⁽¹⁷⁾ e um medidor oscilométrico (Microlife 3AC1-1, Widnau, Suíça), validado pela *European Society of Hypertension*. Com a idosa na posição sentada, após 10 minutos de repouso, braço direito apoiado e ao nível do coração, braçadeiras apropriadas ao tamanho do braço, colocou-se a braçadeira do aparelho a cerca de 3cm acima da fossa antecubital centralizando a bolsa de borracha sobre a artéria umeral. Os valores das medidas de PAS e PAD foram utilizados para o cálculo da pressão arterial média (PAM) pela equação: $PAM = PAD + [(PAS - PAD) \div 3]$.

Determinação da SM

A SM foi identificada levando-se em consideração os parâmetros definidos pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica⁽¹⁸⁾, que se baseia nos critérios definidos pelo *National Cholesterol Education Program's - Adult Treatment Panel III* (NCEP - ATP III). Segundo o NCEP - ATP III, a SM representa a combinação de, pelo menos, três dos cinco parâmetros usados para definir a SM: circunferência abdominal elevada (no presente estudo utilizamos o critério do $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), aumento de triglicérides ($\geq 150 \text{ mg/dL}$), HDL-colesterol baixo ($< 50 \text{ mg/dL}$), glicemia de jejum elevada ($\geq 110 \text{ mg/dL}$) ou diabetes e aumento da pressão arterial (pressão sistólica $\geq 130 \text{ mmHg}$ e/ou pressão diastólica $\geq 85 \text{ mmHg}$, ou uso de anti-hipertensivos).

Teste de força muscular

As idosas realizaram uma sessão de familiarização na extensão dos joelhos, com três séries de 10 repetições submáximas. Setenta e duas horas depois, foi realizado o teste de 10RM no exercício de cadeira extensora (Cybex International, Medway, MA) seguindo as seguintes recomendações: (1) aquecimento de 5 a 10 repetições com intensidades de 40 a 60% de uma repetição máxima (1RM) estimada; (2) descanso de 1 minuto, seguido de 3 a 5 repetições com 60% de 1RM estimada e descanso de 3 minutos; (3) incremento do peso tentando alcançar as 10RM em 3 a 5 tentativas, usando 5 minutos de intervalo entre uma tentativa e outra e 10 minutos entre os exercícios; (4) o valor registrado foi o de 10 repetições, com o peso máximo levantado na última tentativa bem-sucedida. Para determinar uma confiabilidade do teste de 10RM, foram aplicados dois testes, com um intervalo de 48 horas⁽¹⁹⁾. A força muscular relativa foi calculada por meio da seguinte fórmula:

força relativa = força absoluta (kg)/massa corporal (kg).

Análise estatística

O nível de significância para todas as variáveis estudadas foi de $p \leq 0,05$. Inicialmente, foi realizada a análise descritiva da amostra com medidas de tendência central e dispersão. Em seguida, realizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar a normalidade dos dados e, de acordo com o resultado, utilizou-se o teste *t* de Student não pareado, para os dados paramétricos, ou teste de Mann-Whitney, para os dados não paramétricos. Além disso, foi utilizada a one-way ANOVA com correção de Bonferroni, para comparar a força muscular relativa entre as idosas com nenhum ou um fator de risco para SM, dois fatores de risco para SM e mais de três. Realizou-se, ainda, a correlação entre a força muscular relativa e os fatores de risco cardiovascular, antropométricos e bioquímicos, por meio da correlação de Pearson. Os dados foram analisados por meio do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 17.0. Assumindo um tamanho de efeito de 0,97 entre os grupos (a partir de um estudo piloto), uma amostra mínima de 11 voluntárias para cada grupo foi requerida para providenciar um poder do estudo de 85% para força muscular relativa.

RESULTADOS

Os parâmetros antropométricos, pressóricos, bioquímicos e inflamatórios das idosas, com e sem SM, estão na tabela 1. Não foram observadas diferenças significati-

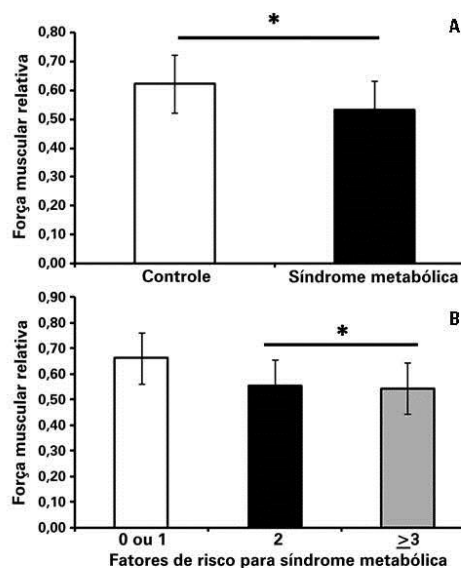
vas para a idade ($p=0,30$), estatura ($p=0,96$) e cortisol ($p=0,57$). Contudo, quando comparadas às idosas sem SM, as idosas com SM apresentaram maiores valores de massa corporal ($p=0,03$), IMC ($p=0,007$), percentual de massa gorda ($p=0,05$), massa gorda ($p=0,01$), massa livre de gordura ($p=0,01$), PAS ($p=0,01$), PAD ($p=0,03$), PAM ($p=0,004$), glicose ($p=0,001$), triglicérides ($p=0,001$), CK ($p=0,01$) e PCR ($p=0,01$); foram menores o percentual de massa livre de gordura ($p=0,05$), o HDL-C ($p=0,001$) e a força muscular relativa ($p=0,01$). Além disso, as idosas que não apresentaram fator de risco ou que apresentaram um fator de risco para SM foram significativamente mais fortes do que as que apresentaram dois ou mais fatores de risco para SM (Figura 1).

Tabela 1. Parâmetros antropométricos, pressóricos e bioquímicos em mulheres com e sem síndrome metabólica

	SM (n=24)	Sem SM (n=33)	Valor de p
Idade (anos)	67,3±4,8	68,8±5,6	0,30
Estatura (m)	1,52±0,06	1,53±0,06	0,96
Massa corporal (kg)	72,2±13,5	63,4±14,6*	0,03
IMC (kg/m ²)	31,0±5,0	27,2±5,3*	0,007
Massa gorda (%)	44,1±5,8	40,7±6,7*	0,05
Massa gorda (kg)	31,9±9,9	24,4±8,5*	0,01
MLG (%)	55,9±5,8	59,3±6,7*	0,05
MLG (kg)	38,0±4,2	35,1±4,1*	0,01
PAS (mmHg)	125,1±8,2*	119,3±8,7*	0,01
PAD (mmHg)	75,5±6,9*	71,4±6,7*	0,03
PAM (mmHg)	92,5±6,2	87,1±6,7*	0,004
TGL (mg/dL)	187,1±70,2	116,3±36,7*	0,001
Glicose (mg/dL)	103,8±19,1	91,1±5,9*	0,001
HDL (mg/dL)	40,7±5,0	50,5±10,1*	0,001
PCR (pg/mL)**	0,30	0,19*	0,01
CK (U/L)	122,6±58,6	89,8±32,5*	0,01
Cortisol (µg/dL)	14,5±4,6	15,3±5,8	0,57

*Diferença significativa entre os grupos; **Dados expressados em mediana
IMC: índice de massa corporal; MLG: massa livre de gordura; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; TGL: triglicérides; HDL: lipoproteína de alta densidade; PCR: proteína C reativa; CK: creatina quinase; SM: síndrome metabólica.

As correlações entre a força muscular relativa e as demais variáveis, em ambos os grupos, estão apresentadas na tabela 2. Foram observadas correlações inversas da força muscular relativa com massa gorda e MLG no grupo sem SM. Já no grupo com SM, a força muscular relativa esteve correlacionada inversamente à massa corporal e ao IMC.



*Diferença significativa entre os grupos ($p=0,05$).

Figura 1. Força muscular relativa para os grupos. (A) Com e sem síndrome metabólica; (B) nenhum ou um ($n=18$) fator de risco para síndrome metabólica; dois ($n=18$) fatores de risco para síndrome metabólica; e três ($n=21$) fatores de risco para síndrome metabólica

Tabela 2. Correlação entre as variáveis e a força muscular relativa em mulheres com e sem síndrome metabólica

	Sem SM		Com SM	
	R	Valor de p	R	Valor de p
Idade (anos)	-0,07	0,10	-0,14	0,58
Massa corporal (Kg)	-0,33	0,11	-0,47	0,05*
Estatura (m)	-0,27	0,19	0,08	0,71
IMC (Kg/m ²)	-0,30	0,15	-0,57	0,01*
Massa gorda (%)	-0,47	0,01*	-0,46	0,06
MLG (%)	0,47	0,01*	0,46	0,06
Massa gorda (kg)	-0,39	0,05*	-0,45	0,06
MLG (kg)	-0,19	0,35	-0,28	0,26
PAS (mmHg)	0,19	0,37	0,03	0,88
PAD (mmHg)	0,15	0,45	0,27	0,29
PAM (mmHg)	0,18	0,39	0,21	0,40
TGL (mg/dL)	-0,21	0,31	0,04	0,88
HDL (mg/dL)	0,15	0,46	0,00	0,98
Glicose (mg/dL)	0,11	0,60	-0,11	0,66
Cortisol (µg/dL)	-0,05	0,80	-0,14	0,58
CK (U/L)	-0,15	0,47	0,24	0,34
PCR (mg/dL)	-0,09	0,64	0,30	0,23

*Correlação significativa ($p < 0,05$).

IMC: índice de massa corporal; MLG: massa livre de gordura; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; TGL: triglicérides; HDL: lipoproteína de alta densidade; CK: creatina quinase; PCR: proteína C reativa; SM: síndrome metabólica.

DISCUSSÃO

Confirmando a hipótese inicial, as idosas que foram diagnosticadas com SM apresentaram maior risco cardiovascular e menor força muscular relativa, quando comparadas às idosas sem SM. Adicionalmente, os resultados demonstraram que mulheres com dois ou mais fatores de risco para SM apresentaram menor força muscular relativa quando comparadas às que não apresentaram fator de risco ou que apresentaram um fator de risco para SM.

O estudo de *Framingham Offspring*⁽²⁰⁾, que incluiu 2.406 homens e 2.569 mulheres, com idade entre 19 a 74 anos, examinou o agrupamento de fatores metabólicos e cardiovasculares em relação ao risco da doença arterial coronariana (DAC). Os fatores de risco considerados foram HDL-C, IMC, PAS, triglicérides, glicose e colesterol total. Os autores demonstram que os participantes que tinham três ou mais fatores de risco aumentaram o risco de desenvolver DAC 2,4 vezes para os homens e 5,9 vezes para as mulheres quando comparados aos voluntários sem nenhum fator. Forti et al.⁽²¹⁾ demonstraram que a probabilidade de todas as causas de mortalidade em idosas com SM (70 a 79 anos) foi aproximadamente duas vezes maior quando comparada as idosas sem SM.

Assim, modificações no estilo de vida, em especial a prática de atividade física, podem auxiliar como ferramenta não medicamentosa no tratamento dos fatores de risco da SM em idosas. Apesar da aptidão cardiorrespiratória estar associada a todas as causas de mortalidade e doenças cardiovasculares⁽⁵⁾, recentes estudos têm demonstrado que a força e massa muscular são aspectos que desempenham papel importante para a realização de tarefas da vida diária, longevidade e qualidade de vida, especialmente em indivíduos idosos^(6,7). Adicionalmente, foi demonstrada uma associação entre a força muscular e a diminuição dos fatores de risco cardiovascular⁽⁸⁾, obesidade⁽⁹⁾, pressão arterial elevada⁽¹⁰⁾, síndrome metabólica⁽¹¹⁾ e morte precoce⁽⁷⁾.

Os resultados do presente estudo estão de acordo com aqueles apresentados por Tibana et al.⁽¹¹⁾, que demonstraram que mulheres brasileiras, de meia idade, com SM, apresentaram menor força muscular relativa quando comparadas às mulheres sem SM. Resultados semelhantes foram apresentados por Miyatake et al.⁽¹³⁾ após analisarem homens japoneses de meia idade com e sem SM. O estudo revelou que os portadores de SM apresentaram menor força muscular relativa de preensão manual e de membros inferiores quando comparados ao grupo controle. Jurca et al.⁽¹²⁾ e Wijndaele et al.⁽¹⁴⁾ encontraram uma associação significativa entre baixos valores de força muscular e o desenvolvimento de SM em mulheres.

No entanto, para nosso conhecimento, apenas o estudo de Sayer et al.⁽¹⁵⁾ foi desenvolvido com idosos portadores ou não de SM. Similarmente aos resultados apresentados no presente estudo, as idosas com SM apresentaram menor força muscular relativa quando comparadas àquelas sem SM. Esses resultados aumentam a preocupação sobre mulheres idosas com SM, visto que o próprio processo de envelhecimento causa redução significativa da força e massa muscular, processo este que compromete realização das atividades diárias⁽¹⁶⁾.

Poucos estudos analisaram os possíveis mecanismos associados entre perda da força e massa muscular com disfunções metabólicas. Sabe-se que o músculo esquelético é um importante determinante da taxa metabólica de repouso⁽²²⁾ e um órgão alvo essencial para o estoque de glicose⁽²³⁾. Além disso, Izumiya et al.⁽²⁴⁾ usaram intervenção genômica para produzir hipertrofia muscular nas fibras musculares de camundongos obesos. Os animais que tiveram as fibras musculares hipertrofiadas pela indução transgênica de Akt1 (mediador da hipertrofia muscular) exibiram reduções no peso corporal, na massa gorda, glicose sanguínea, insulina e leptina. Quando houve inativação transgênica da via Akt1, os animais tiveram perda de massa muscular, que foi associada ao aumento na deposição de gordura corporal e concentração circulante de leptina e insulina, indicando disfunção metabólica. Nesse aspecto, é plausível assumir que as idosas com SM do presente estudo tiveram menor percentual de massa livre gordura quando comparadas às idosas sem SM, o que pode estar associado às disfunções metabólicas e à menor força muscular relativa. Entretanto, o presente estudo é apenas de característica transversal caso-controle, o que impossibilita estabelecer relação de causa e efeito. Assim, estudos longitudinais e de intervenções são necessários para descobrir os possíveis mecanismos de força e da massa muscular relacionados à SM. Outras limitações deste estudo incluem o reduzido número de participantes e o uso de medicamentos que afetam o metabolismo, comumente utilizados para o tratamento da SM.

Ademais, as idosas com SM apresentaram maiores concentrações de CK se comparadas às idosas sem SM. A CK tem sido associada ao desenvolvimento de hipertensão⁽²⁵⁾ e, pelo que é conhecido, nenhum estudo analisou a CK em idosas portadoras de SM. Nesse aspecto, Brewster et al.⁽²⁶⁾ demonstraram que, em ratos espontaneamente hipertensos, os valores de CK no ventrículo esquerdo e aorta são maiores do que em ratos normotensos. Assim, o aumento da CK pode estar associado a vasoconstrição e ao aumento da reatividade vascular e contratilidade cardíaca. No entanto, outros fatores podem ter afetado as concentrações circulantes de CK, como o uso de estatinas para o controle da hipercole-

terolemia, visto que esse medicamento pode causar rhabdomiólise, com falência renal aguda e até a morte⁽²⁷⁾.

Nesse aspecto, a inclusão do treinamento de força em idosas parece ser clinicamente relevante, pois, além de aumentar a força e a capacidade funcional⁽²⁸⁾, induz alterações benéficas no sistema cardiovascular e metabólico⁽²⁹⁾ em idosas. Além disso, dados deste grupo de estudo demonstraram que o treinamento de força não induz aumento sistêmico nas citocinas inflamatórias em mulheres portadoras de SM após uma sessão aguda⁽³⁰⁾, além de diminuir a pressão arterial e a resistência crônica (dados não publicados). Não obstante, uma única sessão de exercício de força é capaz de reduzir a pressão arterial durante 24 horas em mulheres com sobrepeso e obesidade⁽³¹⁾.

CONCLUSÃO

Em conclusão, mulheres idosas com SM apresentam menor força muscular relativa e maior risco cardiovascular. Além disso, idosas com dois ou mais fatores de risco para SM tiveram menor força muscular relativa quando comparadas às idosas com nenhum ou com um fator de risco para SM, o que aumenta a preocupação com os cuidados à saúde. Ademais, os presentes resultados demonstraram que idosas com SM tiveram maior concentração de CK.

REFERÊNCIAS

- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005; 365(9468):1415-28.
- Nichols GA, Moller EJ. Metabolic syndrome components are associated with future medical costs independent of cardiovascular hospitalization and incident diabetes. *Metab Syndr Relat Disord*. 2011;9(2):127-33.
- Ford ES, Li C, Zhao G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. *J Diabetes*. 2010;2(3):180-93.
- Dutra ES, de Carvalho KM, Miyazaki E, Hamann EM, Ito MK. Metabolic syndrome in central Brazil: prevalence and correlates in the adult population. *Diabetol Metab Syndr*. 2012;4(1):20.
- Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med*. 2002;347(10):716-25.
- Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Newman AB, Nevitt M, Rubin SM, et al. Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(3):324-33.
- Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick EM, Goodpaster BH, Kritchevsky SB. Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(1):72-7.
- Braith RW, Stewart KJ. Resistance exercise training: its role in the prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2006;113(22):2642-50.
- Tibana RA, Teixeira TG, De Farias DL, Silva AO, Madrid B, Vieira A, et al. Relação da circunferência do pescoço com a força muscular relativa e os fatores de risco cardiovascular em mulheres sedentárias. *einstein (São Paulo)*. 2012;10(3):329-34.
- Tibana RA, Balsamo S, Prestes J. Associação entre força muscular relativa e pressão arterial de repouso em mulheres sedentárias. *Rev Bras Cardiol*. 2011;24(3):163-8.
- Tibana RA, Tajra V, César D, De Farias DL, Teixeira TG, Prestes J. Comparação da força muscular entre mulheres brasileiras com e sem síndrome metabólica. *ConScientiae Saúde*. 2011;10(4):708-14.
- Jurca R, Lamonte MJ, Church TS, Earnest CP, Fitzgerald SJ, Barlow CE, et al. Associations of muscle strength and fitness with metabolic syndrome in men. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36(8):1301-7.
- Miyatake N, Wada J, Saito T, Nishikawa H, Matsumoto S, Miyachi M, et al. Comparison of muscle strength between Japanese men with and without metabolic syndrome. *Acta Med Okayama*. 2007;61(2):99-102.
- Wijnndaele K, Duvigneaud N, Matton L, Duquet W, Thomis M, Beunen G, et al. Muscular strength, aerobic fitness, and metabolic syndrome risk in Flemish adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(2):233-40.
- Sayer AA, Syddall HE, Dennison EM, Martin HJ, Phillips DL, Cooper C, Byrne CD; Hertfordshire Cohort. Grip strength and the metabolic syndrome: findings from the Hertfordshire Cohort Study. *QJM*. 2007;100(11):707-13.
- Caserotti P, Aagaard P, Larsen JB, Puggaard L. Explosive-heavy resistance training in old and very old adults: changes in rapid muscle force, strength, and power. *Scand J Med Sci Sports*. 2008;18(6):773-82.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia-SBC; Sociedade Brasileira de Hipertensão-SBH; Sociedade Brasileira de Nefrologia-SBN. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2007;69(3):e24-79.
- Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia; Sociedade Brasileira de Diabetes; Sociedade Brasileira de Estudos da Obesidade. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol*. 2005;64(Suppl 1):1-28.
- Tibana RA, Prestes J, Nascimento Dda C, Martins OV, De Santana FS, Balsamo S. Higher muscle performance in adolescents compared with adults after a resistance training session with different rest intervals. *J Strength Cond Res*. 2012;26(4):1027-32.
- Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 1999;159(10):1104-9.
- Forti P, Pirazzoli GL, Maltoni B, Bianchi G, Magalotti D, Muscarì A, et al. Metabolic syndrome and all-cause mortality in older men and women. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(9):1000-9.
- Cunningham JJ. Body composition as a determinant of energy expenditure: a synthetic review and a proposed general prediction equation. *Am J Clin Nutr*. 1991;54(6):963-9.
- Koistinen HA, Zerath JR. Regulation of glucose transport in human skeletal muscle. *Ann Med*. 2002;34(6):410-8.
- Izumiya Y, Hopkins T, Morris C, Sato K, Zeng L, Viereck J, et al. Fast/Glycolytic muscle fiber growth reduces fat mass and improves metabolic parameters in obese mice. *Cell Metab*. 2008;7(2):159-72.
- Pickering TG. Muscular hypertension: is creatine kinase responsible for hypertension in blacks? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(1):73-6.
- Brewster LM, Mairuhu G, Bindraban NR, Koopmans RP, Clark JF, van Montfrans GA. Creatine kinase activity is associated with blood pressure. *Circulation*. 2006;114(19):2034-9.
- Parker BA, Thompson PD. Effect of statins on skeletal muscle: exercise, myopathy, and muscle outcomes. *Exerc Sport Sci Rev*. 2012;40(4):188-94.
- Bottaro M, Machado SN, Nogueira W, Scales R, Veloso J. Effect of high versus low-velocity resistance training on muscular fitness and functional performance in older men. *Eur J Appl Physiol*. 2007;99(3):257-64.
- Hovanec N, Sawant A, Overend TJ, Petrella RJ, Vandervoort AA. Resistance training and older adults with type 2 diabetes mellitus: strength of the evidence. *J Aging Res*. 2012;2012:284635.
- Pereira GB, Tibana RA, Navalta J, Sousa NMF, Córdova C, Souza VC, et al. Acute effects of resistance training on cytokines and osteoprotegerin in women with metabolic syndrome. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2013;33(2):122-30.
- Tibana RA, Pereira GB, Bottaro M, Navalta J, Prestes J. Acute effects of resistance exercise on 24-h blood pressure in middle aged overweight and obese women. *Int J Sports Med*. 2013;34(5):460-4.