

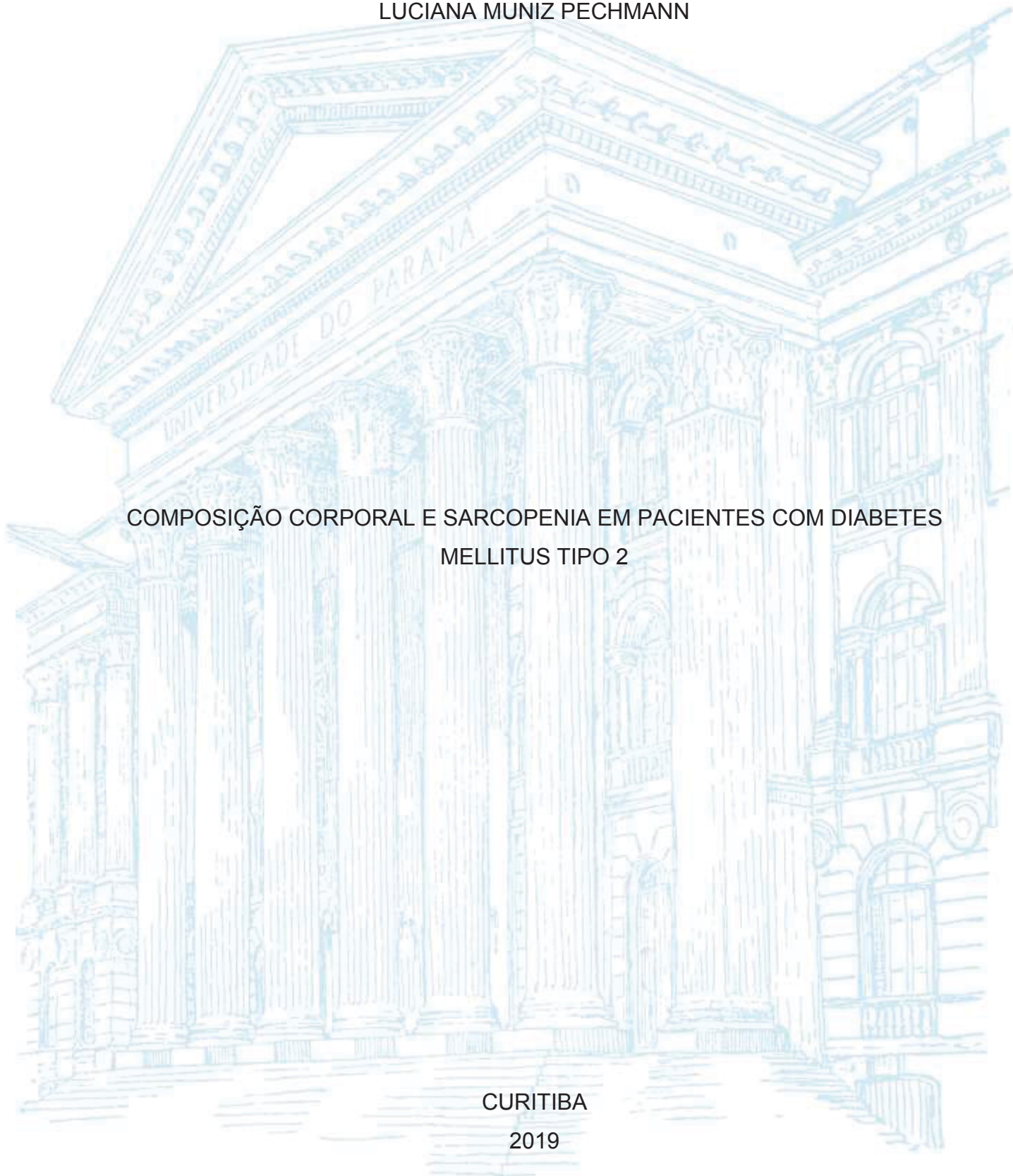
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LUCIANA MUNIZ PECHMANN

COMPOSIÇÃO CORPORAL E SARCOPENIA EM PACIENTES COM DIABETES
MELLITUS TIPO 2

CURITIBA

2019



LUCIANA MUNIZ PECHMANN

COMPOSIÇÃO CORPORAL E SARCOPENIA EM PACIENTES COM DIABETES
MELLITUS TIPO 2

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do grau acadêmico de mestre ao Programa de Pós-graduação em Medicina Interna setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Profa. Dra. Victoria Zeghbi Cochenski Borba

Co-orientadora: Profa. Dra. Carolina Aguiar Moreira

CURITIBA

2019

P365 Pechmann, Luciana Muniz

Composição corporal e sarcopenia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 [recurso eletrônico] / Luciana Muniz Pechmann. – Curitiba, 2019.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Victoria Zeghbi Cochenski Borba

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Carolina Aguiar Moreira

1. Sarcopenia. 2. Diabetes mellitus tipo 2. 3. Debilidade muscular.
4. Albuminúria. I. Borba, Victoria Zeghbi Cochenski. II. Moreira, Carolina Aguiar. III. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título

NLMC: WE 550

TERMO DE APROVAÇÃO



MINISTERIO DA EDUCAÇÃO
SETOR SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de LUCIANA MUNIZ PECHMANN intitulada: **COMPOSIÇÃO CORPORAL E SARCOPENIA EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2**, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 25 de Fevereiro de 2019.

VICTÓRIA ZEGHBI COCHENSKI BORBA
Presidente da Banca Examinadora (UFPR)

ANDRÉ GUSTAVO DAHER VIANNA
Avaliador Externo (HNSG-PR)

ANNA RAQUEL SILVEIRA GOMES
Avaliador Externo (UFPR)

Dedico este trabalho aos meus queridos pais, Vera e Rogério e minha tia Eliane que me ensinaram os bons valores, não pouparam esforços para me formar e sempre me incentivaram a continuar a estudar. Dedico também aos meus amados Ernani, Felipe e Maria Fernanda que tanto me incentivaram nesta jornada e a todos os pacientes que pude ajudar e que tanto me ensinaram. À memória do meu querido professor e amigo Dr. Edgard DÁvila Niclewicz por tanto me aproximar da endocrinologia e em especial do amor que tenho em tratar o diabetes.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Victoria Zeghbi Cochenski Borba pela oportunidade de aprendizado, apoio, ensinamento, incentivo e por ser fonte maior de inspiração, dedicação, amabilidade, paciência e inteligência

À Profa. Dra. Carolina Aguiar Moreira pelo exemplo de competência, inspiração, apoio e confiança.

A todos os funcionários do SEMPR, residentes e professores de endocrinologia pelo auxílio, cordialidade e apoio, especialmente aos funcionários Solange, Mari e Beti

Aos meus queridos funcionários e colegas do Centro de Diabetes Curitiba.

Ao meu marido Emani, por toda a dedicação, paciência incentivo e amor.

Ao Departamento de Pós-graduação em Medicina Interna, especialmente à Profa. Dra. Iara Messias-Reason, Prof. Dr. Odery Ramos, Profa. Marise Bueno Zonta e Sra. Valéria.

Ao estatístico Ricardo Rasmussen Petterle pela grande ajuda.

A todos os amigos e familiares que participaram desta fase de minha vida

RESUMO

Sarcopenia e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) são doenças em crescente aumento de prevalência nas últimas décadas relacionado ao envelhecimento populacional. O estudo da relação entre estas duas doenças é recente. O DM2 pode acelerar o desenvolvimento da sarcopenia. O diagnóstico de sarcopenia em pacientes com DM2 deve ser realizado precocemente para que medidas preventivas sejam adotadas. O rastreamento para sarcopenia deve fazer parte dos procedimentos de rotina no exame físico nas consultas médicas. O estudo avaliou a prevalência de pré-sarcopenia e sarcopenia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (GDM) acima de 50 anos de ambos os sexos (n= 177,114 mulheres). Avaliou a associação da sarcopenia com a presença de comorbidades e complicações crônicas, comparados a um grupo controle saudável (GC n=146,80 mulheres). Estudo transversal, amostra por conveniência de pacientes com GDM que responderam a um questionário sobre hábitos de vida, informações sobre o tipo de tratamento e complicações relacionados ao DM2. As complicações associadas ao DM2 foram avaliadas como presença de neuropatia, retinopatia, nefropatia e complicação cardiovascular. Neuropatia diabética foi definida com perda do reflexo Aquileu ou presença de sintomas neuropáticos, a retinopatia diabética foi caracterizada através do exame de fundo de olho com pupila dilatada realizado por oftalmologista experiente, nefropatia diabética foi definida como presença de albuminúria maior que 30 mg/g. A complicação cardiovascular foi definida por captura de dados de prontuário caracterizado por presença de infarto de miocárdio, realização de revascularização miocárdica, realização de angioplastia coronariana, histórico de acidente vascular cerebral isquêmico e presença de doença arterial periférica aterosclerótica. Realizaram densitometria de corpo total para avaliação da composição corporal (CC) realizado com a densitometria de corpo total (DEXA), avaliação de força muscular com dinamômetro de preensão manual e o teste de velocidade da marcha para avaliação de desempenho físico. O diagnóstico de pré- sarcopenia e sarcopenia foram realizados de acordo com as definições do European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) utilizando os critérios do Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) e do critério de Baumgartner. Os prontuários foram avaliados com análise dos dados mais recentes sobre a doença. Os dados foram apresentados como média \pm e desvio padrão, através de medianas (mínimo e máximo) e frequências absolutas ou relativas. Os testes foram estratificados por sexo. Teste de Kolmogorov-Smirnov avaliou a normalidade de distribuição das variáveis. Teste T de Student avaliou a comparação entre variáveis quantitativas entre dois grupos para amostras independentes ou através do teste de Mann-Whitney. Usamos o teste exato de Fischer e o teste do qui-quadrado para avaliar associação entre duas variáveis qualitativas. Resultados: O GDM foi comparado a um grupo controle (GC) de indivíduos saudáveis sem DM2 que realizaram as mesmas avaliações. O GDM apresentou idade de 65,6 \pm 8,6 anos e o GC = 65,0 \pm 9,1 anos (p= 0,52). O IMC do GDM foi de 29,2 \pm 4,8 kg/m² e do GC foi 26,2 \pm 3,1kg/m² (p<0,001). Não houve diferença na prevalência de pré-sarcopenia entre o GDM e GC. A fraqueza muscular encontrada foi de 46 (25,9%) no GDM e de 10 (9 %) no GC (p<0,001). No GDM sarcopenia foi diagnosticada em 23 (12,9 %) e no GC em 8 (5,4%) (p<0,03). Encontramos maior prevalência da presença de albuminúria nos pacientes GDM com sarcopenia (GDMS+). Pacientes de ambos os sexos com sarcopenia apresentaram maior porcentagem de gordura total e gordura andróide se

comparados com os não sarcopênicos. A presença de sarcopenia no GDM mostrou associação com hábitos alimentares não saudáveis ($p = 0.01$), baixo desempenho físico ($p < 0.01$), albuminúria ($p = 0.02$), e fraturas de punho ($p = 0.03$). Em homens e mulheres encontramos associação da sarcopenia com percentual de gordura total ($p < 0.05$) e associação de aumento de gordura visceral ($p = 0.02$). A diminuição de massa magra total ($p = 0.03$) foi encontrada apenas nas mulheres. O tempo que o paciente apresentou o DM2 e a suplementação com cálcio e vitamina D tendeu a ser maior nos pacientes com DM2 e sarcopenia (DMGS+) ($p = 0.06$). Não encontramos associação da sarcopenia com hipertensão, dislipidemia, hipotireoidismo, nível de hemoglobina glicada, tempo de doença, níveis de vitamina D, PTH e taxa de filtração glomerular. Após seleção das variáveis, as seguintes foram usadas na análise de regressão logística usando a sarcopenia como variável dependente associado presença de albuminúria OR 2,70 (95% CI 1,04-7,02 $p = 0,03$). Nas mulheres, OR 1,31 para percentual de gordura total (95% CI -1,10- 1,75 $p = 0,01$) e nos homens OR 1,18 para percentual de gordura total (95 % CI 1,03- 1,43 $p = 0,03$). Pacientes GDM apresentaram maior prevalência de sarcopenia que GC. A avaliação da força foi mais importante para o diagnóstico de sarcopenia do que a avaliação da massa muscular. Encontramos uma diferença significativa na composição muscular de mulheres GDMS+ quando comparadas a GDMS-. Mulheres GDMS+ apresentaram menor massa magra apendicular ($p < 0,01$), menor massa magra total ($p = 0,03$) e aumento do percentual de gordura total ($p = 0,01$) e de gordura andróide ($p = 0,002$) quando comparadas com a GDMS-. Encontramos um risco significativo de sarcopenia em pacientes que apresentaram albuminúria e aumento da porcentagem de gordura corporal. Existe alta probabilidade de pacientes DM2 adultos, de ambos os sexos desenvolverem sarcopenia quando a albuminúria está presente.

Palavras-chave: Pré-sarcopenia. Sarcopenia. Diabetes mellitus tipo 2. Fraqueza muscular. Albuminúria.

ABSTRACT

Sarcopenia and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are diseases in increasing prevalence in recent decades related to population aging. The study of the relationship between these two diseases is recent. T2DM can accelerate the development of sarcopenia. The diagnosis of sarcopenia in patients with T2DM should be performed early for preventive measures to be adopted. Screening for sarcopenia should be part of routine physical examination procedures at the doctor's office. The study evaluated the prevalence of pre-sarcopenia and sarcopenia in patients with type 2 diabetes mellitus (GDM) over 50 years of both sexes (n = 177,114 women). It evaluated the association of sarcopenia with the presence of comorbidities and chronic complications, compared to a healthy control group (CG n = 146,80 women). Cross-sectional study, convenience sample of patients with GDM who answered a questionnaire about life habits, information about the type of treatment and complications related to T2DM. The complications associated with T2DM were evaluated as the presence of neuropathy, retinopathy, nephropathy and cardiovascular complications. Diabetic neuropathy was defined as loss of the Aquileu reflex or presence of neuropathic symptoms; diabetic retinopathy was characterized by dilated pupil fundus examination performed by an experienced ophthalmologist; diabetic nephropathy was defined as the presence of albuminuria greater than 30 mg / g. The cardiovascular complication was defined as the capture of data from a chart characterized by the presence of myocardial infarction, myocardial revascularization, coronary angioplasty, a history of ischemic cerebral vascular accident and the presence of atherosclerotic peripheral arterial disease. They performed total body densitometry to evaluate body composition (CC) performed with total body densitometry (DEXA), muscle strength evaluation with hand grip dynamometer and gait velocity test to evaluate physical performance. The diagnosis of pre-sarcopenia and sarcopenia was performed according to the definitions of the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) using the criteria of the Foundation for the National Institutions of Health (FNIH) and the criteria of Baumgartner. The medical records were evaluated with the most recent data on the disease. Data were presented as mean \pm standard deviation, through medians (minimum and maximum) and absolute or relative frequencies. The tests were stratified by sex. Kolmogorov-Smirnov test assessed the normal distribution of the variables. Student's t-test evaluated the comparison between quantitative variables between two groups for independent samples or through the Mann-Whitney test. We used Fisher's exact test and the chi-square test to evaluate the association between two qualitative variables. Results: GDM was compared to a control group (CG) of healthy individuals without T2DM who performed the same evaluations. GDM age was 65.6 ± 8.6 years and GC 65.0 ± 9.1 years ($p = 0.52$). The BMI of GDM was 29.2 ± 4.8 kg / m² and the GC was 26.2 ± 3.1 kg / m² ($p < 0.001$). There was no difference in the prevalence of pre-sarcopenia between GDM and GC. Muscle weakness was found in 46 (25.9%) in the GDM and 10 (9%) in the CG ($p < 0.001$). In GDM sarcopenia was diagnosed in 23 (12.9%) and GC in 8 (5.4%) ($p < 0.02$). We found a higher prevalence of albuminuria in GDM patients with sarcopenia (GDMS +). Patients of both sexes with

sarcopenia presented higher percentage of total fat and android fat when compared to non sarcopenic ones. The presence of sarcopenia in GDM showed association with unhealthy eating habits ($p = 0.01$), low physical performance ($p < 0.01$), albuminuria ($p = 0.02$), and wrist fractures ($p = 0.03$). In men and women we found association of sarcopenia with total fat percentage ($p < 0.05$) and visceral fat ($p = 0.02$). The decrease in total lean mass ($p = 0.03$) was found only in women. The mean time of T2DM and calcium and vitamin D supplementation tended to be higher in patients with T2DM and sarcopenia (GDMS +) ($p = 0.06$). We found no association of sarcopenia with hypertension, dyslipidemia, hypothyroidism, glycosylated hemoglobin level, disease time, vitamin D levels, PTH and glomerular filtration rate. After selection of variables, the following variables were used in the logistic regression analysis using sarcopenia as a dependent variable associated. We found an OR 2.70 for sarcopenia with the presence of albuminuria (95% CI 1.04-7.02 $p = 0.03$). In women, OR 1.31 for percentage of total fat (95% CI -1.10 -1.75 $p = 0.01$) and in men OR 1.18 for percentage of total fat (95% CI 1.03- 1.43 $p = 0.03$). GDM patients had a higher prevalence of sarcopenia than GC. Strength assessment was more important for the diagnosis of sarcopenia than the evaluation of muscle mass. We found a significant difference in the muscle composition of GDMS + women when compared to GDMS-. GDMS + women presented lower appendicular lean mass ($p < 0.01$), lower total lean mass ($p = 0.03$) and increased percentage of total fat ($p = 0.01$) and android fat ($p = 0.002$) when compared to GDMS-. We found a significant risk of sarcopenia in patients who presented albuminuria and increased percentage of body fat. There is a high probability of adult T2DM patients, of both sexes developing sarcopenia when albuminuria is present.

Keywords: Pre-sarcopenia. Sarcopenia. Type 2 diabetes mellitus. Muscle weakness. Albuminuria.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - FISIOPATOLOGIA DA RESISTÊNCIA INSULÍNICA.....	19
FIGURA 2 - EFEITOS DA RESISTÊNCIA INSULÍNICA E OBESIDADE NOS MÚSCULOS	21

LISTA DE SIGLAS

%GA	- Percentual de gordura em região androide
%GC	- Percentual de gordura corporal total
%GT	- Percentual de gordura no tronco
%MM	- Percentual de massa magra
AGES	- Produtos finais de glicação avançada
ALM	- Appendicular Lean Mass
CA	- Circunferência abdominal
CC	- Composição corporal
CID	- Código internacional de doenças
DM	- Diabetes Mellitus
DXA	- Dual-energy X Ray Absorptiometry
EWGSOP	- European Working Group on Sarcopenia in Older People
FNIH	- Foundation for the National Institutes of Health
GC	- Grupo controle
GDM	- Grupo Diabetes Mellitus
GDMS	- Grupo Diabetes Mellitus sem sarcopenia
GDMS+	- Grupo Diabetes Mellitus com sarcopenia
GLUT-4	- Transportador de glicose número 4
HBA1C	- Subtipo1c da forma glicada da hemoglobina A
HC/UFPR	- Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
HDL	- High Density Lipoprotein
HOMA IR	- Homeostatic model assessment
IDF	- International Diabetes Federation
IFCC	- International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
IL1	- Interleucina 1
IL6	- Interleucina 6
IMC	- Índice de Massa Corporal
LDL	- Low Density Lipoprotein
M/S	- metros por segundo
MDRD	- Modification of diet in renal disease
MM	- Massa magra
MMII	- Membros inferiores

MMSS	- Membros superiores
MSD	- Membro superior direito
MSE	- Membro superior esquerdo
OMS	- Organização Mundial da Saúde
OR	- Odds Ratio
PCR	- Proteína C reativa
PTH	- Paratohormônio
RSMI	- Índice relativo de musculatura esquelética
SEMPR	- Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Paraná
TCLE	- Termo de consentimento livre e esclarecido
TNF	- Fator de necrose tumoral

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	15
3	REVISÃO DA LITERATURA	16
4	ARTIGO CIENTÍFICO	22
	REFERÊNCIAS	46
5	CONCLUSÕES	49
	APÊNDICE	50
	QUESTIONÁRIO DE COLETA DE DADOS	50
	TCLE TERMO CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	54
	PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA HC/UFPR	56
	PLANILHAS DO ESTUDO	60

1 INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica altamente prevalente. A *International Diabetes Federation (IDF)* estimou uma incidência mundial de 425 milhões de pessoas em 2017 e muitos pacientes convivem com a doença sem diagnóstico. Até a pouco tempo a sarcopenia era considerada uma síndrome geriátrica, porém recentemente recebeu o reconhecimento de uma condição independente pelo Código Internacional de Doenças, décima revisão (CID-10CM) código (M62.84) (ANKER et al. 2016) e tem sido relacionada a diversas doenças crônicas.

A partir dos 30 anos há perda de 1 % ao ano de massa muscular e redução de desempenho físico. A sarcopenia ocorre quando há perda excessiva e acelerada com deterioração funcional (MORLEY; MALMSTROM; et al. 2014), que é caracterizada pela falência muscular. Em 2018, o *“European Working Group on Sarcopenia in Older People” (EWGSOP2)* atualizou suas recomendações e sugeriu escalonamento para o diagnóstico de sarcopenia. A primeira etapa é a busca dos casos realizada pela suspeita clínica ou pelo questionário SARC-F (MALMSTROM et al. 2016), seguida pela avaliação de força, quantidade e qualidade muscular, e finalmente com a avaliação do desempenho físico, que quando alterado, caracteriza sarcopenia grave. Nesta recomendação a medida da força muscular passa a ser o parâmetro mais importante da avaliação (CRUZ-JENTOFT, et al. 2018).

O DM2 apresenta vários mecanismos que podem predispor à sarcopenia e esta relação entre as duas doenças ainda é pouco estudada e diagnosticada. Parece existir uma relação do controle glicêmico inadequado e comorbidades associadas ao diabetes com maior prevalência de alterações de mobilidade (KALYANI, et al. 2010). A sarcopenia pode se desenvolver de maneira crônica com o progredir do diabetes ou de forma aguda, durante hospitalizações ou imobilizações prolongadas (MARZETTI et al. 2017). O tecido muscular esquelético, além de gerar força é crucial para manter a homeostase glicêmica (UMEGAKI et al, 2015), apresenta importante papel na mobilidade e no metabolismo e qualquer deterioração em suas propriedades contráteis, mecânicas ou metabólicas leva a importantes alterações (LANG et al. 2010).

A sarcopenia ocorre precocemente nos pacientes com DM2 devido a glicotoxicidade, resistência insulínica e fatores genéticos associados ao diabetes. Os produtos de glicação avançada (*Advanced glycation end products -AGEs*) são marcadores de toxicidade glicêmica de longo prazo e se acumulam na musculatura esquelética em

peças com diabetes. As AGEs estão associadas com menor força palmar em idosos e também com menor velocidade de marcha (MORLEY; MALMSTROM; et al. 2014). Estudos recentes a partir de 2015 começaram a relatar a associação entre a resistência insulínica com a albuminúria, achado precoce da nefropatia diabética e a presença de sarcopenia(BOUCHI et al. 2017; MOON et al. 2015 e NYUN KIM et al. 2016).

A redução de massa muscular e força foi observada com maior frequência nos pacientes com longa duração do DM2 e altos níveis de hemoglobina glicada (A1c) (BIANCHI; VOLPATO 2016). Sugere-se que a sarcopenia possa ser considerada uma nova complicação crônica do diabetes tipo 2 além das conhecidas complicações micro e macro vasculares (TRIERWEILER ET AL, 2018).

Como a relação entre a sarcopenia e o diabetes ainda é pouco estudada e diagnosticada são necessários mais estudos de prevalência com estas duas patologias. Apesar dos esforços dos consensos para padronização dos critérios diagnósticos ainda há heterogeneidade em seu uso. Utilizamos critérios diagnósticos adequados para nossa amostra de pacientes com DM2 de ambos os sexos acima de 50 anos e avaliamos a composição corporal, prevalência de pré sarcopenia e sarcopenia comparados a um grupo controle.

Nosso estudo avaliou a prevalência de sarcopenia em uma população relativamente mais jovem do que outros estudos realizados nesta área, a justificativa é que a sarcopenia ocorre precocemente nos pacientes com DM2.A falta de conhecimento sobre a importância da perda de massa muscular pode retardar a prevenção e o diagnóstico precoce que até o momento são as melhores ferramentas para o manejo da sarcopenia(MORLEY; ANKER; et al. 2014). É de extrema importância informar aos pacientes sobre seu estado pré-sarcopênico ou sarcopênico principalmente se houver presença de albuminúria durante suas consultas por ser uma complicação grave e mal reconhecida por médicos e profissionais de saúde(CEDERHOLM; MORLEY 2015).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL: Avaliar a prevalência de pré-sarcopenia, sarcopenia e a composição corporal em pacientes adultos de ambos os sexos portadores de DM2 comparados a um grupo controle saudável.

2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO: Conferir a associação de sarcopenia com a presença de comorbidades e complicações crônicas do Diabetes Mellitus tipo 2

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO

Sarcopenia é uma síndrome caracterizada por progressiva e generalizada perda de massa e força muscular, com risco de complicações como incapacidade física, pobre qualidade de vida e até morte. As categorias sarcopenia primária e secundária podem ser usadas na prática clínica. Na sarcopenia primária ou relacionada ao envelhecimento nenhuma outra causa é evidenciada. A secundária pode estar relacionada à inatividade física, repouso prolongado, sedentarismo, descondicionamento ou condições de gravidade zero, doenças inflamatórias, endocrinológicas, malignas, cardíacas, pulmonares, hepáticas, renais ou cerebrais e relacionada à nutrição com ingestão inadequada de proteínas, quantidade menor de calorias necessárias e doenças de má-absorção (CRUZ-JENTOFT AJ, 2010).

O conceito de sarcopenia foi primeiramente descrito por Rosenberg (ROSENBERG et al,1997) em 1997 que observou que o mais dramático e significativo declínio físico relacionado à idade é a perda de massa magra corporal, ele observou que este fenômeno era sub diagnosticado e deveria ser classificado com objetivo de ganhar reconhecimento clínico. Em 1998, Baumgartner e col. (BAUMGARTNER et al,1998) foram os primeiros a propor um método para diagnóstico de sarcopenia baseado na medida de massa magra realizada por densitometria por dupla emissão de raio X (DXA). Estes investigadores calcularam o índice relativo de musculatura esquelética ($RSMI = ALM/ALT^2$). Os autores definiram sarcopenia como RSMI com - 2 DP abaixo do padrão de referência da população sexo –específica. Baumgartner e cols. foram os primeiros a ressaltar a importância da sarcopenia no impacto da saúde pública,

O conceito de sarcopenia baseado na DXA foi usado em vários estudos epidemiológicos nos anos seguintes (KIM TN et al,2010) (PARK SW et al, 2007). A densitometria de corpo total é não invasivo, tem baixa radiação e boa acurácia. É considerada o método diagnóstico “padrão-ouro” de composição corporal em estudos clínicos(GUGLIELMI et al, 2016).Outros exames como a ressonância magnética e tomografia computadorizada são métodos diretos e precisos, porém, restritivos devido ao custo elevado (GOING S Bet al,1993). Bioimpedância e antropometria são métodos indiretos da avaliação corporal, que dependem das características da população de origem e da equação desenvolvida.

A análise da impedância análise bioelétrico (BIA) mede a impedância ou oposição ao

fluxo de uma corrente elétrica através dos fluidos corporais contidos principalmente nos tecidos magro e adiposo. A impedância é baixa no tecido magro, onde os fluidos intracelulares e eletrolíticos são encontrados principalmente, e elevados no tecido adiposo, sendo proporcionais à água corporal total. A BIA é, assim como a antropometria, um procedimento rápido, portátil, não invasivo, com pouca dificuldade técnica e baixo custo. Também é seguro, pois utiliza corrente alternada constante de 800 A e frequência de 50 kHz, sem capacidade de estimular tecidos eletricamente excitáveis. (TOVAR-GALVEZ et al,2017).

O DXA tem uma história de desenvolvimento e evolução nos últimos 30 anos, desde os primeiros antecessores que eram incômodos e limitados em suas aplicações clínicas aos atuais instrumentos elegantes com uma ampla gama de usos. O DXA é usado para diagnosticar a osteoporose, avaliar o risco de fraturas e monitorar mudanças na densidade mineral óssea (DMO). Outras aplicações incluem avaliação de fratura vertebral, medição da geometria do quadril, medição da massa de tecido corporal total (ou seja, osso, gordura e massa magra) (LEWIECKI et al, 2016).

Apesar do DXA ter sido usada em vários estudos para avaliação de massa magra, ela apresenta algumas limitações. O envelhecimento está associado com acúmulo de água e deposição de tecido fibrosos dentro do músculo, ambos podem fazer com que a massa magra seja superestimada em pessoas idosas(CHEN et a., 2007).

Uma definição de sarcopenia baseada apenas na massa muscular é insuficiente para identificar idosos com alterações significantes da massa muscular, por isto nos últimos anos um grupo de pesquisadores desenvolveu um consórcio chamado FNIH - *The Foundantion for the National Institutes of Health Sarcopenia Project* em 2014 (STUDENSKI et al, 2014). O objetivo deste projeto era reunir dados de estudos prévios realizados em idosos, tanto observacionais como randomizados que apresentavam medidas da massa magra e função para estabelecer um consenso de fraqueza muscular e baixa massa magra que fosse baseado em evidências e não apenas baseado em opiniões de especialistas como estabelecido pelo EWGSOP(European Working Group of Sarcopenia in Older People) (CRUZ-JENTOFT et al,2010).Foram analisados 26.625 indivíduos(11.427 homens e 15.198 mulheres) cujos dados foram provenientes de nove estudos. A média de idade foi de 75,2 (\pm 6,1 DP) e 78,6 (\pm 5,9) anos para homens e mulheres, respectivamente. O FNIH observou que a obesidade influencia a relação entre massa e força muscular, por isto pontos de corte foram determinados usando a massa magra apendicular (ALM) / Índice de Massa Corporal -IMC) medida por DXA como um discriminador de massa magra e

considerado critério primário. O FNIH diagnostica pré-sarcopenia quando a ALM, indexado pelo índice de massa corporal (ALM / IMC), é $<0,789$ para homens e $<0,512$ para mulheres (STUDENSKI et al, 2014). O critério do EWGSOP ou Baumgartner considera pré-sarcopenia quando o RSMI (ALM/ALT^2 é $<7,26$ kg / m² para homens e $<5,45$ kg / m² para mulheres (CRUZ-JENTOFT et al. 2018). A diminuição concomitante na ALM / IMC e no desempenho físico e / ou na força muscular diagnostica a sarcopenia. Todos os três parâmetros alterados diagnosticam sarcopenia grave.

Os pontos de corte foram encontrados com base em população grande e diversificada reforçando a fidedignidade dos resultados. O critério de diagnóstico proposto pelo FNIH apresentou definição mais conservadora para o diagnóstico de sarcopenia quando comparado ao EWGSOP (CRUZ-JENTOFT et al, 2010). A prevalência do diagnóstico de sarcopenia foi inferior, 1,3% em homens e 2,3% em mulheres e 5,3% em homens e 13,3% em mulheres, respectivamente (DAM et al, 2014).

Os pesquisadores do FNIH recomendam o uso dos critérios acima para a identificação de participantes de estudos clínicos e de intervenção para tratamento e prevenção de limitações de mobilidade em adultos idosos com fraqueza e baixa massa muscular (STUDENSKI et al, 2014).

3.2 EPIDEMIOLOGIA DA SARCOPENIA NO DIABETES MELLITUS TIPO 2

Estudos tem mostrado o envolvimento muscular esquelético associado ao DM2 em que há diminuição da qualidade muscular (força em relação a massa) de pernas e braços quando comparados aos controles (KALYANI et al, 2010) (GUERRERO et al, 2016) (LEENDERS et al. 2013). Num estudo de coorte de três anos houve maior perda de massa, força e qualidade dos músculos extensores dos joelhos em pacientes DM2 comparados a controles (PARK et al. 2007). A diminuição de massa apendicular em pacientes idosos com DM2 é observada em vários estudos (KIM et al, 2010) (KALYANI et al, 2010). A perda de massa muscular e força foi observada com maior frequência nos pacientes com longa duração da doença e altos níveis de hemoglobina glicada (A1c) (BIANCHI; VOLPATO 2016).

A obesidade associada ao diabetes pode ser considerada não apenas a causa da doença mas também uma consequência da mesma que tipicamente apresenta mudanças na distribuição de gordura e massa muscular. Há uma maior distribuição de gordura visceral e no tronco com redução de gordura em MMII por apresentar diminuição do tecido

subcutâneo(PARK et al. 2007).Na região de MMII há maior depósito de gordura intramuscular e intermuscular(NEWMAN et al. 2003). Este conceito tem ganhado bastante atenção nos últimos anos e corresponde a um estado extremo de alteração da composição corporal.

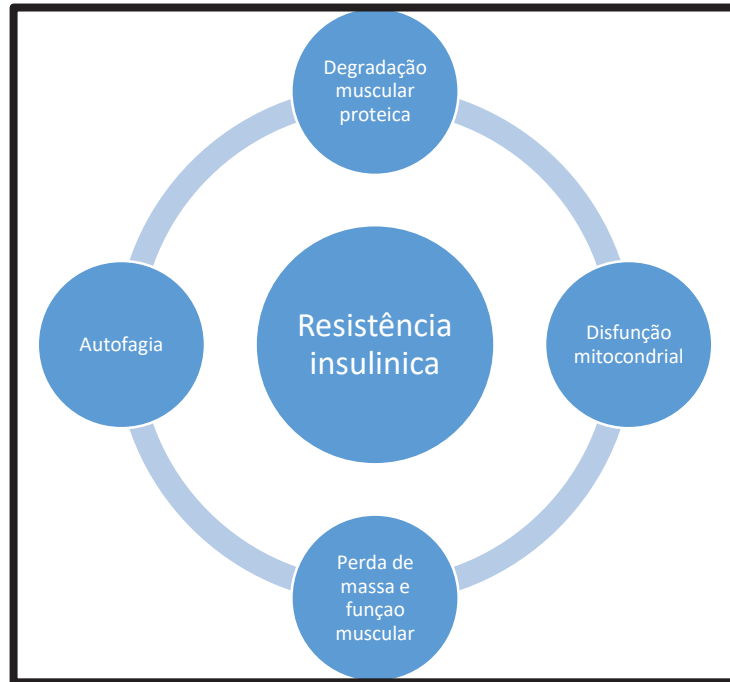
3.3 FISIOPATOLOGIA DA SARCOPENIA NO DIABETES MELLITUS TIPO 2

Um dos mecanismos fisiopatológicos da sarcopenia no diabetes; a hiperglicemia é um dos fatores mais importantes para o desenvolvimento do stress oxidativo o que causa lesão celular. O stress oxidativo e a inflamação celular sozinhos ou combinados com a Resistência insulínica (RI) desempenham papel muito importante na atrofia muscular (MENG et al,2010).

A insulina atua na função muscular por promover a captação e participar do metabolismo intracelular de glicose. Além de ser importante hormônio anabólico, estimula a síntese proteica por meio do aumento da viabilidade dos aminoácidos que são necessários para a síntese proteica dentro do músculo(MENG et al,2010).

Na RI há ativação da via da ubiquitina-proteasoma com alteração do aproveitamento da glicose pelo músculo esquelético e da produção de energia intracelular por modificação da função mitocondrial e contração muscular. A RI causa efeito negativo sobre a síntese proteica resultando numa atividade proteolítica maior com perda de massa muscular, força ou ambas. Um ciclo é criado onde a perda de massa e força muscular levam a diminuição da área de transporte de glicose com potencial exacerbação da resistência insulínica. A progressão da disfunção mitocondrial também pode piorar a RI. A medida que a RI se agrava isto ativa as vias que aceleram a perda muscular e o ciclo inicia-se novamente(KALYANI et al. 2014). Figura 1

FIGURA 1 – FISIOPATOLOGIA DA RI NO MÚSCULO



Adaptado de KALYANI et al

Esta resistência do músculo à insulina é um dos primeiros passos para o desenvolvimento da sarcopenia. Após a instalação da RI, há um aumento da secreção de insulina pós prandial, isto reduz a gliconeogênese hepática e permite que o músculo capte o excesso de glicose do plasma para manter as concentrações de glicose normais. A perda de massa muscular leva a uma diminuição da área do corpo que transporta glicose o que exacerba a RI(KAUSHIK et al,2010). Estes fatores podem causar disfunção mitocondrial e induzir apoptose levando a atrofia da fibra muscular, perda das fibras musculares culminando com o aparecimento da sarcopenia no diabetes(MENG ET AL,2010). Neste estágio já se verifica uma diminuição de força muscular principalmente de membros inferiores onde a força do quadríceps por kg de músculo está inversamente associado ao *HOMA-IR (Homeostatic model assessment on Insulin Resistant)*, independente de outros fatores que sabidamente influenciam a força muscular como idade, sexo feminino, baixo nível de atividade física, intolerância à glicose e aumento de gordura corporal total(BARZILAY et al. 2009).

Além disso, pacientes com DM2 apresentam quadro crônico de inflamação (“*inflammaging*”), em que há aumento de até quatro vezes dos níveis circulantes de citocinas inflamatórias. Esses marcadores (TNF- α , IL1 e IL6 e PCR) estão relacionados com RI e outras condições associadas a RI como obesidade, hipertensão e dislipidemia. O TNF- α atua na RI diminuindo a ação dos GLUT-4 (transportador de glicose-4) O transporte de glicose é o primeiro passo para a utilização periférica de glicose, a captação

de glicose é realizada pelos transportadores de glicose, o GLUT4 é o principal transportador de glicose no músculo. A insulina e a contração da fibra muscular induzem a translocação do GLUT4 das vesículas de depósito do intracelular para a membrana plasmática onde eles realizam suas ações(GASTER M et al,2002).Também ocorre alteração do transporte da cadeia de elétrons nas mitocôndrias, gerando uma insuficiência no metabolismo energético(HOTAMISLIGIL et al, 1999).

Há maior síntese dos produtos finais de glicação avançada (*Advanced glycation end products- AGEs*) que são marcadores de toxicidade glicêmica de longo prazo, eles se acumulam na musculatura esquelética em pacientes com DM2. As AGEs estão associados a menor força palmar em idosos e também com menor velocidade da marcha. A IR também pode aumentar a expressão gênica da miostatina que é um inibidor do crescimento da musculatura esquelética (MORLEY et al,2014).

Pacientes com DM 2 frequentemente são orientados a perder peso por meio de estilo de vida saudável, a perda de peso que ocorre subitamente na hiperglicemia por perda muscular e perda de força. Quando a perda de peso é acompanhada de exercícios, principalmente os de resistência, estes efeitos negativos sobre os músculos são atenuados(MORLEY; MALMSTROM; et al, 2014).

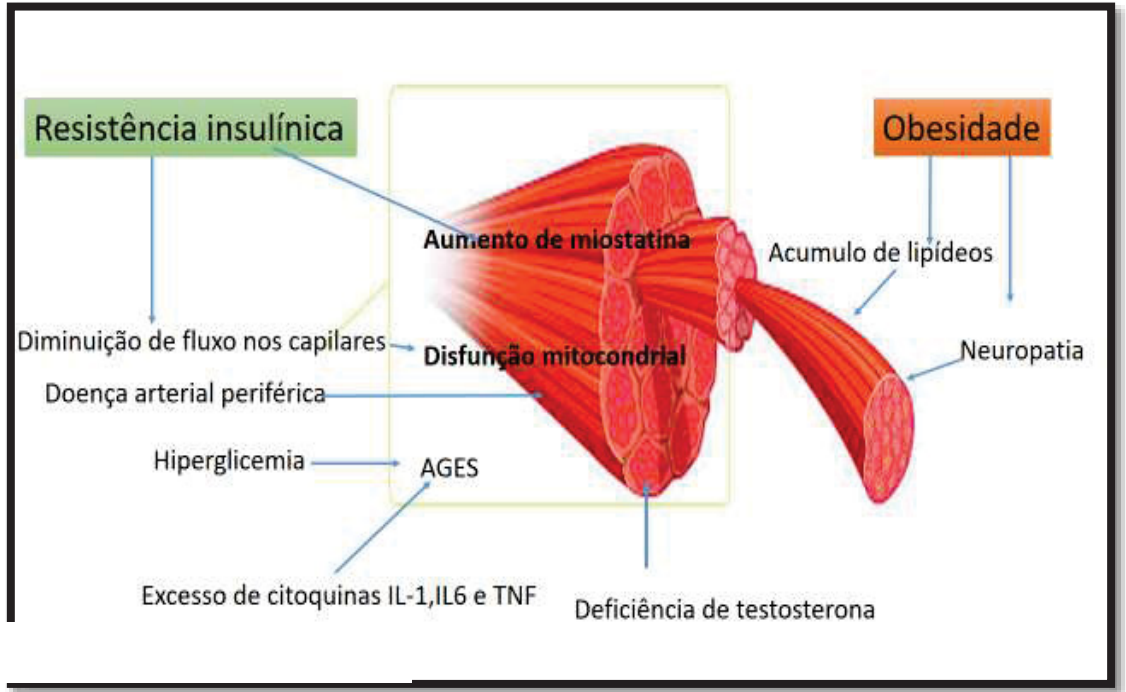
O declínio de hormônios anabólicos com a idade é umas das principais causas da sarcopenia, além da insulina os níveis de testosterona estão diminuídos em pacientes com diabetes e obesidade, esta deficiência leva a um declínio na síntese de proteínas musculares(MORLEY; ANKER et al, 2014).

O Sistema vascular regula a dispensação de vários nutrientes e hormônios aos músculos. A doença vascular periférica leva a diminuição do fluxo sanguíneo aos músculos. No diabetes há alteração dos capilares para aumentar a distribuição de nutrientes, insulina e oxigênio aos músculos durante o exercício. Este mecanismo é oxido nítrico e insulino dependente, e com ele acontece a vasodilatação. O recrutamento alterado deste capilares pode levar a diminuição da captação de glicose com piora da hiperglicemia já existente e diminuição marcante na perfusão e na extração de oxigênio pelo músculo(PERKISAS; VANDEWOUDE et al, 2016).

Sabe-se que a neuropatia diabética causa alterações de mobilidade e perda de função muscular com aumento de fraqueza muscular nas extremidades. Alteração da função do sistema neuromuscular é observada e pacientes e modelos animais com sarcopenia. O stress oxidativo, inflamação crônica, disfunção mitocondrial e alteração da capacidade

regenerativa ocorrem no DM2 e contribuem para o aparecimento da sarcopenia. (CHENG Q et al,2017). Figura 2

FIGURA 2 - EFEITOS DA RI E DA OBESIDADE NO MÚSCULO



Adaptado de Morley et al, 2014

4 ARTIGO CIENTÍFICO

Albuminuria as an alert for sarcopenia in adults with type 2 diabetes.

Pechmann.L.M¹, Jonasson.T.H², Canossa.V³, Trierweiler.H⁴, Kisielewicz.G⁵, Petterle.R.R⁶, Moreira.A.C⁷, Borba.V.Z.C^{8*}

*Corresponding author: Victoria Z. Cochenski Borba (vzcborba@gmail.com). Endocrine Division, Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (SEMPR), Avenida Agostinho Leão Júnior, 285, Alto da Glória, Curitiba, PR 80030- 110, Brazil

Authors' details:

1.Postgraduate Student, Internal Medicine Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brazil. Centro de Diabetes Curitiba - Curitiba, PR, Brazil <https://orcid.org/0000-0002-2965-5268>

6. Sector of Health Sciences, Medical School, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brazil

2.7.8 Endocrine Division, Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (SEMPR), Avenida Agostinho Leão Júnior, 285, Alto da Glória, Curitiba, PR 80030- 110, Brazil

3.4.5. Medical Student, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brazil

ABSTRACT

Aims: To evaluate the prevalence of pre-sarcopenia and sarcopenia in patients with DM2 (DMG) and the association of sarcopenia with the presence of chronic complications compared to a paired control group (CG).

Methods: We recruited men and women ≥ 50 years with DM2 during their appointment to the endocrinology clinic. They answered a questionnaire about demographics, and disease aspects and underwent total body densitometry, strength, and performance evaluation. The control group realized the same evaluations except for performance.

Results: 177 subjects were included in the DMG (65.1 ± 8.2 years), with 114 women, and 146 subjects (68.8 ± 11.0 years) were included in the CG, with 80 women. There was no difference in the prevalence of pre-sarcopenia between groups. The DMG had more muscle weakness and sarcopenia compared to the CG. A positive correlation was found between albuminuria and sarcopenia, and the presence of albuminuria increased the possibility to develop sarcopenia (OR 2.70 (95% CI 1.04-7.02, $p = 0.03$)).

Conclusion: DMG patients had a higher prevalence of sarcopenia than the CG. The strength evaluation was better than the assessment of muscle mass for the diagnosis of sarcopenia in DM2 patients. Albuminuria seems to be a good marker for the development of sarcopenia.

Keywords: pre-sarcopenia, sarcopenia, diabetes mellitus, type 2, muscle weakness, albuminuria

1. INTRODUCTION

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a highly prevalent chronic disease with a worldwide incidence estimated by the International Diabetes Federation (IDF) of 425 million people in 2017 (1).

With aging and from the age of 30, there is a decrease of up to 1% per year of muscle mass; sarcopenia occurs when this loss is excessive and accelerated and leads to functional deterioration (2), characterized by muscle function impairment. In 2018, the "European Working Group on Sarcopenia in Older People" (EWGSOP2) updated its recommendations and suggested a systematic method for the diagnosis of sarcopenia. The first step is the search of cases, followed by the evaluation of strength, quantity and muscular quality and physical performance, when the three conditions are present, characterizes severe sarcopenia (3) (4). T2DM presents several mechanisms that can lead to sarcopenia like inadequate glycemic control, diabetes-associated comorbidities, long illness duration, and high levels of glycated hemoglobin (HBA1c) which are associated with changes in mobility and loss of muscle mass and

strength (5) (6). Sarcopenia develops chronically with the progression of diabetes or acutely during hospitalizations or prolonged immobilization. (10).

Both diseases, sarcopenia and T2DM, have become more prevalent with ageing, predisposing to long-term complications and also frailty, hospitalizations, and premature death. Sarcopenia may be considered as a new complication of diabetes (7).

Sarcopenia occurs prematurely in patients with T2DM due to glycototoxicity, insulin resistance, and possibly genetic factors associated with diabetes (8) (9). Skeletal muscle tissue, in addition to mobility, plays an important role in metabolism and is crucial for maintaining glycemic homeostasis. Any deterioration in its contractile, mechanical, or metabolic properties leads to important changes in the health of the human being (10). Advanced glycation products (AGEs) are markers of long-term glycemic toxicity, accumulate in the skeletal muscle and are associated with lower strength and walking speed in the elderly(2). The impact of sarcopenia in the T2DM complications and vice-versa is less defined.

This study evaluated the prevalence of pre-sarcopenia and sarcopenia in patients T2DM and the association of sarcopenia with the presence of comorbidities and chronic complications of T2DM compared to a healthy control group.

2 - METHODOLOGY

2.1 - STUDY SAMPLE AND DATA COLLECTION

This cross-sectional study evaluated patients diagnosed with T2DM (DMG) treated at the outpatient clinic of Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clinicas da Universidade Federal of Paraná (SEMPR) from March to October 2017, recruited by convenience during their routine visit. We included men and women over 50 years old, with T2DM diagnosed for at least 1 year and undergoing treatment in SEMPR. Patients with other chronic diseases (including type 1 diabetes, any severe or uncontrolled disease), those who used drugs that could directly modify body composition (except for T2DM), illicit drug users, patients with body mass index (BMI) > 40 kg/m² or BMI < 18 kg/m², patients on nutritional or hormonal supplementation, professional athletes, and immobilized or disabled patients were excluded.

After signing the informed consent form, patients answered standardized questionnaires, including demographic data, information on the disease, presence of comorbidities, history of fractures, and a questionnaire on lifestyle habits (past and present history of smoking and alcohol consumption and food intake). Dietary habits were classified according to the

recommendations of the World Health Organization (WHO) present in the food guide of the Brazilian population, and were considered unhealthy when the number of servings of fruits and vegetables consumed was between 0 and 6 servings per day and healthy if it was more than 6 servings per day (11). Calcium intake was classified as sufficient if daily intake was greater than 1200 mg based on the Dietary Ingestion Reference (DRI). Data discordant or not obtained at the time of the interview were captured from the medical records (11).

The T2DM complications were classified in cardiovascular, retinopathy, peripheral neuropathy and nephropathy.

ANTHROPOMETRIC MEASURES

Body weight was measured on a scale weighing 0.1 kg, with a capacity of up to 150 kg, using light clothing and without shoes (Filizola® scale); height was measured with the Tonelli® stadiometer (0.1 cm precision). The BMI was calculated and classified as recommended by the WHO. Abdominal circumference was measured with a non-extensible tape at the umbilical scar level with the patient standing after expiration. Normal values were considered below 88.0 cm for women and 102.0 cm for men (12).

2.2 - BODY COMPOSITION EVALUATION

All participants underwent total body densitometry to evaluate body composition (BC) by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) in a Lunar Prodigy device (GE Medical Systems, Madison, WI, USA) equipped with the Encore software. This software provides data on lean mass (LM), fat mass (FM), and bone mass (BM). The parameters analyzed were percentage of total fat (% TF), percentage of android fat (% AF), and total lean mass (TLM), analyzed by gender separately. The LM of the upper and lower limbs was used to calculate the appendicular lean mass (ALM); the relative skeletal muscle mass index (RSMI), which is the ALM divided by the squared height ($ALM/height^2$) (13); and the ALM/IMC recommended by the Foundation for the National Institute of Health (FNIH) (14), were calculated. Eight DMG patients did not perform the BC.

2.3 – HAND GRIP STRENGTH

Measurement of handgrip strength in the dominant member was made three times in a CharderR MG 4800 Medical Handgrip digital dynamometer, FDA no: D072477 / 3007074192, and the average of the 3 measurements was used. Weakness was defined according to FNIH cut points, when the muscle strength was lower than 26 kg in men and lower than 16 kg in women (14).

2.4 - PERFORMANCE ASSESSMENT

Physical performance was assessed through gait speed test after proper orientation. Patients walked ten meters as fast as possible in a hallway; the individual walked without assistance for

10 meters, and the time was measured at the intermediate 6 meters to allow acceleration and deceleration. To quantify the time related to the distance walked, a digital timer triggered when one of the lower limbs crossed the second meter, and when one of the lower limbs crossed the eighth meter the investigator interrupted the test. DMG did three measures, and in case of disparity, fourth test was carried out, using the average of the measures; a gait speed ≤ 0.8 m/s was considered as low physical performance (15) (4).

2.5 - PRE-SARCOPENIA AND SARCOPENIA DIAGNOSIS

The diagnosis of pre-sarcopenia and sarcopenia was performed according to the definitions of the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) (16) using the FNIH and the Baumgartner criteria. The FNIH diagnoses pre-sarcopenia when the ALM, indexed for body mass index (ALM/BMI) is < 0.789 for men and < 0.512 for women (14). Baumgartner's criterion considers pre-sarcopenia when the RSMI is < 7.26 kg/m² for men and < 5.45 kg/m² for women (13). The concomitant decrease in ALM/BMI or in RSMI, and physical performance or muscle strength diagnoses sarcopenia, and when all three parameters are altered characterize severe sarcopenia. (4).

2.6 - BIOCHEMICAL EVALUATION

The laboratory tests closest to the clinical evaluation were captured from medical records and were performed in the routine clinical pathology laboratory of Hospital de Clinicas da UFPR. The following tests were evaluated: fasting plasma glucose serum [Hexokinase / G-6- PD, reference value (RV) <100 mg/dl]; serum calcium [Arzenazo III, RV = 8.5-10.2 mg/dl]; serum creatinine [Japaf, NV = 0.8-1.3 mg/day]; mean of the last 3 glycated hemoglobin levels [NBSP RV $<5.8\%$ (IFCC = 68mmol/mol)], serum total cholesterol [colorimetric analysis, RV <200 mg/dl], serum low-density lipoprotein (LDL) [Friedwald equation RV = 85-125mg/dl]; serum high-density lipoprotein (HDL), serum triglycerides [glycerol-phosphate oxidase, RV = <150 mg/dl]; albuminuria [turbidimetric assay, RV <30 mg/g], calculated by the albumin/creatinine ratio in a morning urine sample and classified as present when ≥ 30 mg/g (17); and serum parathyroid hormone(PTH)[chemiluminescence RV=15 to 68pg/ml]. The glomerular filtration rate (GFR) was calculated by the MDRD (Modification of diet in renal disease) formula (18); serum 25-hydroxyvitamin D was classified as deficient when <20 ng/ml, insufficient when $<21-29$ ng/ml, and normal when ≥ 30 ng/ml according to the Endocrine Society (immunochemiluminescence - LIAISON®) (19).

The control group (CG) was composed of healthy, non-athlete individuals, recruited from the community, belonging to the SEMPR database, matched by age and gender with the DMG, excluding those with chronic non-controlled diseases, T2DM, glucose intolerance as either impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance and the use of any medication that affects

bone metabolism or muscle mass. The CG answered the same questionnaires and evaluations as the DMG, performed by the same technician in the same equipment, between the years 2013 and 2015, except for the evaluation of the physical performance.

2.7 STATISTICAL ANALYSIS

All statistical analysis was performed with R software. Data are presented as mean \pm standard deviation (SD) or median (minimum and maximum) or absolute and relative frequency as appropriate. Kolmogorov-Smirnov test evaluated the normality of the distribution of the variables. Comparisons between quantitative variables were done with Student's t test for independent samples, or nonparametric Mann-Whitney test. Fisher's exact test and the chi-square test were used to compare qualitative variables. Univariate analysis was performed with a logistic regression model considering sarcopenia as the dependent variable and all significant variables as explanatory. For each variable and for the presence of each variable included in the model, we tested the null hypothesis that the probability of sarcopenia was equal to any classification of the variable (lack of association between the variable and sarcopenia), versus the alternative hypothesis of different probabilities. The significance (p) values of the statistical tests and the odds ratios (ORs) with a 95% confidence interval were calculated. The agreement coefficient (kappa) was applied between the palmar grip test and mean gait speed. Based on the results obtained in the multivariate analysis (logistic regression), probabilities of developing sarcopenia were calculated. p values below 0.05 were considered statistically significant.

3.0 RESULTS

Out of 442 subjects diagnosed with T2DM recruited during routine consultations, 177 patients, mean age 65.6 ± 8.6 years (114 women), met the inclusion criteria, did not have the exclusion criteria and were included in the study, constituting the DMG; 146 individuals composed the CG, 65.0 ± 9.1 years old, matched by age and sex (80 women). Age was similar between groups ($p = 0.52$), and more than 70% was older than 60 years. In the DMG, the number of black individuals was higher, as was the BMI and waist circumference ($p < 0.01$). The dietary habits of DMG were worse than the CG; 78 (44%) of the DMG had an unhealthy diet, whereas in the CG, only 43 (29.4%) had this type of diet ($p = 0.02$). The DMG also consumed less calcium compared to controls ($p < 0.01$) Table 1. The mean time of DM diagnosis was 15.4 ± 8.2 years in the DMG, with a mean HBA1C of $8.5 \pm 5.7\%$; 66.6% presented with HBA1C above 7%, considered off target by the Brazilian Society of Diabetes (20)

TABLE 1 -CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS (DMG) AND CONTROLS (CG)

	DMG n (%) (177)	CG n (%) (146)	p value
Age (years)	65.6 ± 8.6	65.0 ± 9.1	0.520
Gender			0.070
Female	114 (64.4%)	80 (54.7%)	
Male	63 (35.5%)	66 (45.2%)	
Ethnicity			
Caucasians	149 (84.2%)	139 (95.2%)	0.440
Mulatto/Black	26 (14.6%)	5 (3.42%)	<0.010
BMI (kg/m²)	29.2 ± 4.89	26.2 ± 3.10	<0.010
Waist circumference (cm)	99.7 ± 11.0	89.3 ± 10.0	<0.010
Menopause	111 (95.6%)	69 (86.2%)	0.090
Current smoking	12 (6.77%)	6 (4.10%)	0.720
Alcohol intake	9 (5.08%)	NA	NA
Calcium intake (mg/day)	403 ± 3.5	651 ± 3.8	<0.010
Unhealthy diet	78(44%)	43(29.4%)	0.020
Comorbidities			
Dyslipidemia	154 (87.0%)	35 (27.7%)	<0.001
Hypertension	145 (82.0%)	39 (30.3%)	<0.010
Hypothyroidism	50 (28.2%)	16 (12.4%)	<0.001
Complications			
Any complications	107(60.4%)	NA	
Cardiovascular disease	53(29.9%)	NA	
Retinopathy	52(29.3%)	NA	
Peripheral neuropathy	50(28.2%)	NA	
Nephropathy	45.0(25.4%)	NA	
Treatment of diabetes			
Metformin	153(86.4%)	NA	
Insulin plus oral agent	98(55.3%)	NA	
Oral agent only	56(31.5%)	NA	
Insulin only	22(12.4%)	NA	

Legend: DMG: diabetes meliitus group, CG: control group, BMI: body mass index, Unhealthy dietary habits: < 6 servings of fruits and vegetables/daily, p statistically significant < 0.05. The data are described as absolute and relative (%) frequency or mean± standard deviation.

3.1 - BIOCHEMICAL ANALYSIS

Mean fasting plasma glucose and serum creatinine were higher in the DMG compared to the CG (p <0.01), but the calculated GFR of the DMG was lower in 52 (29.3%) patients and below 60 ml/min (Stage 3A) compared to the CG (p <0.001). Albuminuria was detected in 49 (36.1%) of the DMG, and 16 (9.0%) patients presented with albuminuria concomitantly with GFR <60 ml/min. Hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism were observed in 80 (45.1%) and 46 (41.4%) patients, respectively (Table 2).

TABLE 2 – BIOCHEMICAL ANALYSIS

	DMG	CG	p value
Glucose mg/dl	162 ± 68.4	93 ± 18.5	<0.001
Creatinine mg/dl	1.18 ± 1.1	0.92 ± 0.23	<0.001
Glomerular filtration rate (MDRD) ml/min/1.73m²	71.0 ± 19.0	78.0 ± 15.0	<0.010
Calcium mg/dl	9.41 ± 0.9	9.38 ± 0.47	<0.001
Total cholesterol mg/dl	171.6 ± 50.2	NA	NA
Triglycerides mg/dl	154.1±103.4	NA	NA
LDL cholesterol mg/dl	96.8 ± 39.1	NA	NA
PTH pg/ml	72.7 ± 50.5	NA	NA
Vitamin D (ng/ml)	29.6 ± 13.3	NA	NA
Deficienct (<20 ng/ml)	80(45.1%)	NA	NA
Insufficient (21 a 29 ng/ml)	47(26.6%)	NA	NA
Normal (≥30 ng/ml)	50(28.2%)	NA	NA
HBA1C (NGSP)	8.5% ± 5.7	NA	NA
Albuminuria mg/g	49(36.1%)	NA	NA

DMG, Diabetes mellitus group; CG, control group; PTH, parathormone NGSP, National Glycohemoglobin Standardization Program., MDRD, modification of diet in renal disease, p statistically significant < 0.05.

3.2 - BODY COMPOSITION

The DMG presented higher FM (kg) in women and lower %AF in men compared to the matched CG (p = 0.02), the %TF was not different between groups. (Table 3).

TABLE 3 – BODY COMPOSITION (BC) STRATIFIED BY SEX

	Women			Men		
	DMG (n=114)	CG (n=80)	p value	DMG (n=63)	CG (n=66)	p value
TLM (kg)	40.3 ± 6.3	36.1 ± 4.9	<0.001	54.9 ± 5.4	49.5 ± 5.6	<0.001
LM arms (kg)	4.32 ± 1.2	3.88 ± 7.3	<0.001	7.19 ± 5.7	5.69 ± 8.8	<0.001
LM legs (kg)	13.0 ± 3.2	11.2 ± 1.8	<0.001	18.2 ± 3.4	15.8 ± 2.2	<0.001
TF (%)	39.7 ± 6.4	40.2 ± 6.2	0.350	30.0 ± 6.6	30.6 ± 5.9	0.580
FM (kg)	27.7 ± 8.7	25.2 ± 6.5	0.030	23.9 ± 8.4	22.6 ± 5.7	0.320

AF (%)	46.1 ± 7.4	45.7 ± 7.4	0.640	38.3 ± 8.4	41.5 ± 6.9	0.020
---------------	------------	------------	-------	------------	------------	-------

TLM, total lean mass; LM, lean mass; TF, total fat FM, fat mass; AF, android fat; kg, kilograms; p statistical significance < 0.05; %, percentage; DMG,T2DM group; CG, control group.

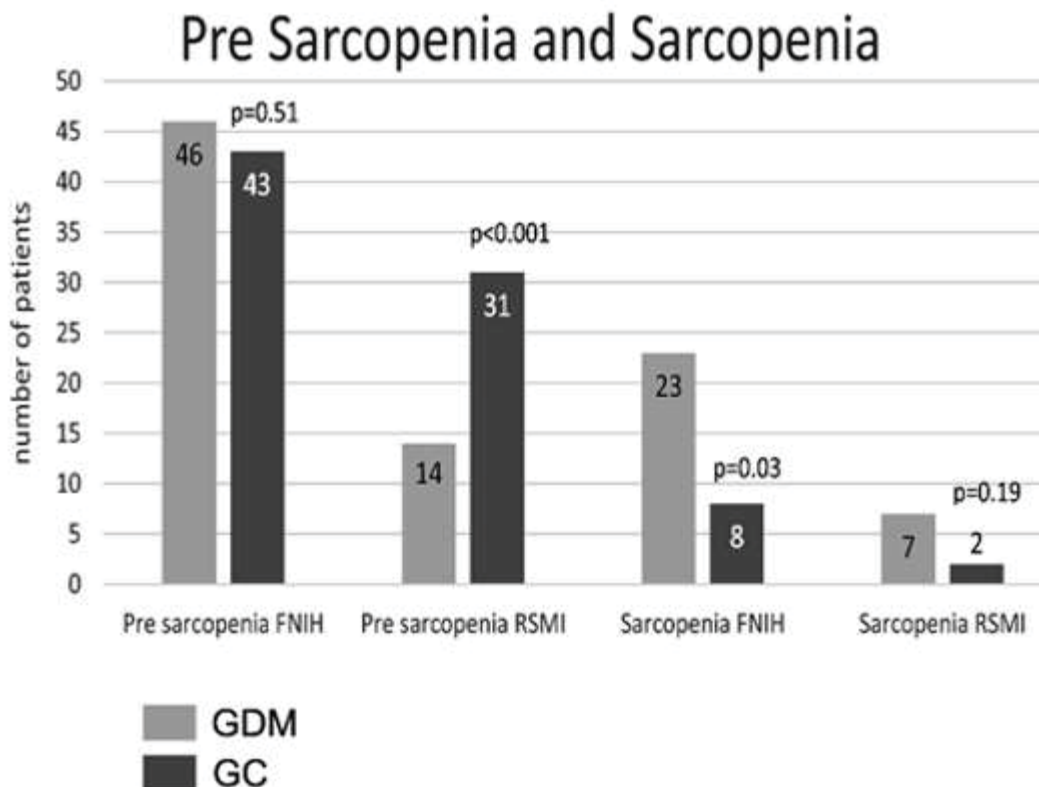
3.3 - EVALUATION OF STRENGTH AND PERFORMANCE

DMG had lower strength (24.4 ± 10.3 kg) than CG (30.9 ± 9.15 kg) ($p < 0.001$), and weakness was present in 46 (25.9%) of the DMG and in 10 (9%) of the CG ($p < 0.001$). The mean gait speed was 1.17 ± 0.27 m/s in the DMG; of these, 14 (15.0%) had values < 0.8 m/s. The agreement coefficient (kappa) was applied between the palmar grip test and mean gait speed, which was 0.5603 ($p < 0.001$)

3.4 - PRE-SARCOPENIA

The DMG presented with greater ALM than the CG ($p < 0.001$), and only 8,6% of the DMG compared to 27,1% of the CG reached the cut-off point for a diagnosis of pre-sarcopenia according to RSMI. Although DMG presented with higher MM, ALM and RSMI compared to the CG, the differences between groups were not confirmed after correction by BMI, when FNIH criterion was applied ($p = 0.51$) Figure 1

FIGURE 1: PREVALENCE OF PRE-SARCOPENIA AND SARCOPENIA IN BOTH GROUPS USING FNIH AND RSMI CRITERIA



DMG, T2DM group; CG, control group; FNIH, The Foundation for the National Institutes of Health Sarcopenia Project; RSMI, Relative skeletal muscle mass index; p statistically significant < 0.05

3.5 – SARCOPENIA

The prevalence of sarcopenia according to the FNIH criteria was higher in the DMG (23, 12.9%) than in the CG (8, 5.4%) ($p < 0.03$) with no difference between genders. When RSMI criterion was applied there was no difference between groups ($p = 0.19$). Severe sarcopenia was found in 5 (2.82%) DMG. (Figure 1)

TABLE 4 - BODY COMPOSITION IN DMG PATIENTS WITH (DMGS+) AND WITHOUT (DMGS-) SARCOPENIA

Total (n =177)	MEN (n=63)			WOMEN (n=114)		
	DMGS+ (n = 6)	DMGS- (n=57)	p value	DMGS+ (N = 17)	DMGS - (n=97)	p value
TLM (kg)	55.1 ± 6.0	54.9 ± 5.4	0.95	35.7 ± 6.4	41.2 ± 5.9	0.030
ARMS LM (kg)	7.3 ± 6.0	6.0 ± 7.3	0.40	3.4 ± 8.1	4.4 ± 12.0	<0.001
LEGS LM (kg)	16.9 ± 2.6	18.3 ± 3.6	0.43	10.4 ± 2.2	13.5 ± 3.1	<0.001
TF (%)	35.9 ± 4.4	29.3 ± 6.5	0.01	43.6 ± 5.4	39.0 ± 6.2	0.010
AF (%)	45.1 ± 5.6	37.6 ± 8.3	0.05	50.2 ± 6.2	45.4 ± 7.4	0.002
FM (kg)	27.1 ± 4.9	23.5 ± 8.7	0.20	26.3 ± 10.4	27.9 ± 8.4	0.570

TF, total fat; AF, android fat; TLM, total lean mass; LM, lean mass; FM, fat mass; %, percentage; p statistical significance < 0.05

When the DMG was analyzed separately, showed a lower mean gait speed in the DMG with sarcopenia (DMGS+) 0.79 ± 0.12 m/s, compared to the DMG without sarcopenia (DMGS-) 1.22 ± 0.31 ($p < 0.001$). The women with DMGS+ presented with lower TLM and ALM than the DMGS-; interestingly, men did not have this difference in body composition. Patients of both genders with DMGS+ presented with a higher percentage of TF and AF when compared to DMGS-. (Table 4)

The univariate analysis showed that DMGS+ presented more patients with unhealthy diet, low performance, positive albuminuria and wrist fractures ($p < 0.05$, for all). In men and women, there was an association of sarcopenia with %TF ($p < 0.05$), but only in women an association with AF ($p = 0.02$) and TLM ($p = 0.03$) was observed. The time of diagnosis of T2DM and calcium plus vitamin D supplementation, tended to be higher in DMGS+ ($p = 0.06$). (Table 5)

TABLE 5 -VARIABLES ASSOCIATED WITH THE PRESENCE OR ABSENCE OF SARCOPENIA IN GDM

Total = 177	GDMS+(n=23)	GDMS-(n=154)	P
Age (years)	68.8±11.0	65.1 ± 8.2	0.12
Mean time diagnosis for DM	18.7± 9.9	14.9 ± 7.7	0.06
BMI (kg/m ²)	30.0 ± 4.7	29.1 ± 4.8	0.39
Abnormal waist circumference	14 (60.8%)	8 (35.7%)	0.54
Unhealthy diet	15(65.2%)	63(41.9%)	0.01
Calcium and Vitamin D supplementation	12(52.1%)	50(32.4%)	0.06
Polivitamin supplementation	4(17.3%)	19(82.6%)	0.08
Calcium intake (mg/day)	508.48	388.36	0.47
Current smoking	8 (35,7%)	15 (65.2%)	0.84
Hypertension	18 (78.2%)	5(21.7%)	0.62
Hypothyroidism	9 (39.1%)	14 (26.6%)	0.21
Dyslipidemia	18 (78.2%)	5 (88.3%)	0.18
Depression	3(13.0%)	20(86.9%)	0.70
Arthrosis	7(30.4%)	16(69.5%)	0.11
COPD	2 (8.69%)	21(91.3%)	1.00
Myocardial infarction	4 (18.1%)	18(1.29%)	0.50
Retinopathy	8 (35.7%)	15(65.2%)	0.54
Albuminuria	11 (50%)	38(26.3%)	0.02
Glomerular filtration rate (MDRD)ml/min/1,73m ²	71.49	68.40	0.19
Vitamin D (ng/ml)	27.6 ±10.6	29.7±13.4	0.51
HBA1C (%)	7.9% ± 1.5	8.5% ± 6.1	0.41
Gait speed (m/s)	0,79±0,1	1,22±0,3	<0,010

BMI, body mass index; MDRD, modification of diet in renal disease, m/s meters per second

The multivariate analysis considered sarcopenia as a dependent variable, and all variables with a significant difference in the univariate analysis, as independent variables. After binary logistic regression the risk of sarcopenia was increased by the diagnosis of osteoporosis OR 3.77 (95% CI 1.31-10.44 p = 0.01), presence of albuminuria OR 2.70 (95% CI 1.04-7.02 p = 0.03). In females only the %TF OR 1.18 (95% CI 1.03 - 1.43 p = 0.03), and muscle weakness OR 24.4 (95% CI - 3.94-270, p = 0.02), and in male only the %TF OR 1.31 (95% CI - 1.10 - 1.75 p = 0.017), increased

the risk.

4-DISCUSSION

In our study the prevalence of pre-sarcopenia between patients with T2DM was similar to controls, but the prevalence of sarcopenia was higher. The evaluation of strength was decisive for the diagnosis of sarcopenia in T2DM, and the presence of albuminuria and osteoporosis increased the possibility to develop sarcopenia.

The study group, mostly white individuals, reflects the ethnic profile of southern Brazil, although there was a difference in the percentage of ethnic subgroups; there was no association between ethnicity and pre-sarcopenia or sarcopenia. The lifestyle could have contributed to the higher prevalence of sarcopenia in the DMG, which showed a worse quality of diet with a lower intake of fruits, vegetables, and calcium, which is similar to the diet of individuals with diabetes living in the southern region of Brazil (21). The ethnical, cultural, and social habits may explain these findings, besides the characteristics of patients with long-term T2DM with multiple complications. Even though we did not evaluate the protein intake, studies have shown that poor dietetic habits, especially low protein intake, are associated with an increased risk of sarcopenia in the elderly (10). The demographic profile of our sample reflected the characteristics of elderly patients with long-term T2DM and inadequate glycemic control, despite the use of insulin in most cases. Patients with sarcopenia had a tendency to have diabetes for a longer time—around 15 years—and high mean HBA1C different from the recommended goal, but similar to the national average (22).

Often, diabetes is associated with other morbidities, combined or not, in a variable prevalence. The high number of chronic complications related to diabetes (60.4%), could also contribute to sarcopenia. Our patients had a high occurrence of comorbidities commonly seen in patients with diabetes such as dyslipidemia and hypertension (23). Hypertension was four times higher in the DMG than in the CG, agreeing with the Brazilian data that shows 2.4 times more hypertension in T2DM. However, the hypertension treatment with beta-blockers and renin angiotensin inhibitors could have prevented muscle loss in these patients, and may have interfered with the rates of sarcopenia (24) (25) (26) (27).

Patients with T2DM have obesity and insulin resistance (IR) for decades, even before the T2DM diagnosis. Both have several effects on muscles, since the onset of the disease until advanced stages. With severe insulin deficiency, there is a decrease of mTOR protein and in protein synthesis, culminating with altered expression of proteins involved in myogenesis (28), such as myostatin, an inhibitor of skeletal muscle growth (29). IR and hyperglycemia, by increasing free fatty acids in the circulation, increase the deposition of lipids and adipocytes within and around the muscle, leading to "myosteatorsis", a possible cause of the decline in muscle strength in

patients with DM2, and which could explain the non-linear relationship between the decrease in muscle mass and function/strength (30). Our study showed that strength loss was more prevalent than the decrease in muscle mass, since DMG presented a 4.6-fold lower grip strength but higher muscle mass, compared to the control group. Leenders et al. observed that in T2DM patients, muscular atrophy occurs with greater severity in type II muscle fibers and consequent greater loss of strength (31). With aging, loss of strength exceeds the deterioration of muscle mass, causing functional decline and greater probability of falls and fractures in T2DM patients; this decline is even greater, considering the possible interference of concomitant chronic complications. The changes in quality (myosteatosis) and muscle function early in these patients justify the observed divergence between the criteria for assessing pre-sarcopenia, which suggests that in this group of patients, the ALM should be corrected by BMI and not only by squared height.

This study demonstrated a higher prevalence of sarcopenia in patients with T2DM compared to controls and similar to other studies that showed 9.25% to 18% of sarcopenia, depending on the method used (32) (33)(34). Diabetic sarcopenic patients of both sexes in this study had a higher %TF and AF compared to non-sarcopenic diabetics; this difference was not evident when we compared the DMG with the CG, suggesting that the modification in body composition, mainly the accumulation of visceral fat and its association with insulin resistance, accompanies sarcopenia (35) (36).

Women with upper limb muscle weakness were 24 times more likely to have sarcopenia, showing that the initial evaluation of strength, suggested by EWGSOP2, appears to be suitable for this population (4). A possible explanation for the low strength may be the presence of AGEs, markers of long-term glycemic toxicity that accumulate in the skeletal muscles and are associated with lower grip strength and gait speed in elderly (2). Women with diabetes once again appear to be a high-risk group for this new complication of diabetes, in addition to the already known macrovascular complications (23), suggesting the need for early assessment of muscle strength in these individuals and preventive measures.

The observed association of sarcopenia with wrist fractures is in accordance with the literature that has demonstrated an increased risk of falls and fractures; besides, bone fragility is associated with high levels of HBA1c, duration of DM2, and its complications and comorbidities (37).

An important finding of our study was the association of sarcopenia with the presence of albuminuria. One-third of our sample of patients had some impairment of renal function associated with albuminuria, and there was an approximately 2.5-fold greater chance of sarcopenia in the presence of albuminuria. The interplay between albuminuria and sarcopenia is

not fully understood. A possible explanation could again be the insulin resistance, which even in people without diabetes can cause glomerular hyperfiltration, endothelial dysfunction, increased vascular permeability and albuminuria (38) (39). In addition, the altered renin-angiotensin-aldosterone system also influences this process. Albuminuria is associated with abdominal obesity and visceral fat increase, similar to our findings (40); also, it is an early indicator of renal damage and a key factor for the development of sarcopenia in patients with T2DM (38) (39) (40).

Studies of patients with chronic end-stage renal disease have shown a relationship between worsening of renal function and sarcopenia, but there are few reports of the association between sarcopenia and the early stages of chronic kidney disease. Although we did not find an association of sarcopenia and GFR, the association with albuminuria indicates that an early evaluation of body composition and of the risk of sarcopenia in diabetic patients with initial and intermediate chronic kidney disease is justified by their high prevalence in this specific group of patients (39) (41) (42).

The high levels of vitamin D deficiency found in this study are justified by the unfavorable geographic location (25° 25 '40 "S) where the study was performed and by the diabetes itself, which, like other chronic diseases, has a high prevalence of vitamin D deficiency (43). However, we found no association between vitamin D levels or their classification with the presence of sarcopenia. Vitamin D plays a role in the differentiation and metabolism of skeletal muscle and, possibly, adipose tissue. Relationship between vitamin D status and lean body mass (LBM) in adults have yielded inconsistent results, with some showing positive associations, and others showing null associations with muscle. Obese individuals tend to have lower vitamin D levels than those who are lean, and an inverse relationship between the body mass index (BMI) and serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] is well-established (44).

This study has some limitations as transversal and retrospective characteristics, which did not allowed a causal evaluation; albuminuria and the amount of protein consumed were not quantified. The absence of a physical performance test in the control group was entirely justified by the inclusion only of individuals who were healthy, walking without any help and without risk factors for sarcopenia. In addition, the strengths of the study were the acquisition of body composition through DXA, the evaluation of performance and strength in patients with diabetes, and the fact that this sample reflects the profile of the most part of the Brazilian population.

This study showed that patients with diabetes had a higher prevalence of sarcopenia than controls, and it was better diagnosed by strength evaluation. The 2.5-fold increased chance of sarcopenia in the presence of albuminuria in a population with minor decrease in GRF, and the major body composition changes observed in GDMS+ women alert for the impact of sarcopenia

in diabetes.

Lack of knowledge about the importance of muscle loss may delay preventive measures and treatment, which might contribute to acceleration of the process and the onset of adverse effects such as metabolic disorders, falls, and fractures. It is of utmost importance to evaluate and inform patients about their pre-sarcopenic or sarcopenic status during their consultations, mainly in the presence of albuminuria, (38) (40) (45).

Authors' contributions: LMP collected, analyzed, and interpreted the patient data and wrote the manuscript; VC, HT, and GK collected, analyzed, and interpreted the patient data; THJ collected the control group data; RRP did all the statistical analyses; CAM contributed to the paper, writing corrections; VZCB conceived the study, corrected the paper, and was a major contributor in writing the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Availability of data and materials the datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Consent for publication not applicable. No individual information is present in the paper. Ethics approval and consent to participate: This study was approved by the Ethics Committee of Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná under the Number 53569116.7.0000.0096.

REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas - 8th Edition ISBN: 978-2-930229-87
2. Morley JE, Anker SD, von Haehling S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology-update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014 Dec ;5(4):253–9. DOI: 10.1016/j.jamda.2014.10.0013.
3. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE. SARC-F: A symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(1):28–36. DOI:
4. Cruz-Jentoft, Gülistan Bahat AJ, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* . 2018;0:1–16. DOI: 10.1093/cercor/bhw393
5. Kalyani RR, Saudek CD, Brancati FL, Selvin E. Association of diabetes, comorbidities, and A1C with functional disability in older adults: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2006. *Diabetes Care*. 2010;33(5):1055–60. DOI: 10.2337/dc09-1597
6. Bianchi L, Volpato S. Muscle dysfunction in type 2 diabetes: a major threat to patient's mobility and independence. *Acta Diabetol [Internet]*. 2016 Dec;53(6):879–89. DOI: 10.1007/s00592-016-0880-y

7. Trierweiler H, Kisielewicz G, Jonasson TH, Petterle RR, Moreira CA, Borba VZC. Sarcopenia: A chronic complication of type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2008 ;10(1):25.DOI:

- 10.1186/s13098-018-0326-
8. Umegaki H. Sarcopenia and diabetes: Hyperglycemia is a risk factor for age-associated muscle mass and functional reduction. *J fo diabetes Investig* . 2015 ;6(6):623–4. DOI: 10.1111/jdi.12365
 9. Lang T, Streeper T, Cawthon P, Baldwin K, Taaffe DR, Harris TB. Sarcopenia: Etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. Vol. 21, *Osteoporosis International*. 2010. p. 543–59. DOI: 10.1007/s00198-009-1059-y
 10. Marzetti E, Calvani R, Tosato M, Cesari M, Mauro , Bari D, et al. Sarcopenia: an overview · on behalf of the SPRINTT Consortium. *Aging Clin Exp Res* . 2017 ;1(29):11–7. DOI: 10.1007/s40520-016-0704-5
 11. Brasil. Guia alimentar para a população brasileira. Guia Aliment para a Popul. 2014 ;2 edição:210. Available from: www.saude.gov.br/bvs
 12. Grundy SM, Becker D, Clark LT, Cooper RS, Denke MA, Howard WJ, et al. Executive Summary of the Third Report (NCEP) Expert Panel on Detection , Evaluation , and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA - J Am Med Assoc*. 2001;285(19):2486–97.
 13. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymstleld SB, Ross RR, et al. Epidemiology of Sarcopenia among the Elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998;147(8):755–63.
 14. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, et al. The FNIH sarcopenia project: Rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2014;69 A(5):547–58. DOI: : 10.1093/gerona/flu010DOI:
 15. Martinez BP, Batista AKMS, Ramos IR, Dantas JC, Gomes IB, Forgiarini Júnior LA, et al. Viability of gait speed test in hospitalized elderly patients. *J Bras Pneumol*. 2016 Jun;42(3):196–202.DOI: 10.1590/S1806-37562015000000058
 16. 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 Ageing* 2010;39(4):412–23. DOI:10.1093/ageing/afq034
 17. Official Journal Of the international Society Of nephrology KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *KDIGO* 2017 ;3(1).
 18. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. *Annals of Internal Medicine* A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation . Vol. 130. 1999 .
 19. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency and Insufficiency Revisited. *J Clin Endocrinol Metab* . 2012 ;97(4):1153–8. DOI: 10.1210/jc.2011-2601
 20. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018 DOI: 10.1086/345100
 21. Ozcariz SG, De O Bernardo C, Cembranel F, Peres MA, González-Chica DA. Dietary practices among individuals with diabetes and hypertension are similar to those of healthy people: A population-based study *Health behavior, health promotion and society*. *BMC Public Health* . 2015 ;15(1)DOI:. 10.1186/s12889-015-1801-7
 22. Mendes ABV, Fittipaldi JAS, Neves RCS, Chacra AR, Moreira ED. Prevalence and correlates of

- inadequate glycaemic control: Results from a nationwide survey in 6,671 adults with diabetes in Brazil. *Acta Diabetol* . 2010 ;47(2):137–45. DOI: 10.1007/s00592-009-0138-
23. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. ;DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3
 24. Bertoluci MC, Moreira RO, Faludi A, Izar MC, Schaan BD, Valerio CM, et al. Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM). *Diabetol Metab Syndr* 2017;9(1):53.DOI: 10.1186/s13098-017-0251-z
 25. Oktay AA, Akturk HK, Jahangir E. Diabetes mellitus and hypertension: A dual threat. *Curr Opin Cardiol*. 2016;31(4):402–9. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000297
 26. Collamati A, Marzetti E, Calvani R, Tosato M, D’Angelo E, Sisto AN, et al. Sarcopenia in heart failure: Mechanisms and therapeutic strategies. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(7):615–24.DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.07.00430.
 27. Carter CS, Groban L. Role of the renin-angiotensin system in age-related sarcopenia and diastolic dysfunction *Aging health*. 2008 ;4(1):37–46. DOI: 10.2217/1745509X.4.1.37
 28. McKee A, Morley JE, Matsumoto AM, Vinik A. Sarcopenia: an Endocrine Disorder? *Endocr Pract* . 2017; DOI: 10.4158/EP171795.RA
 29. Morley JE, Malmstrom TK, Rodriguez-Mañas L, Sinclair AJ. Frailty, sarcopenia and diabetes. *J Am Med Dir Assoc* . 2014 Dec ;15(12):853–9.DOI: 10.1016/j.jamda.2014.10.001
 30. Perkisas S, Vandewoude M. Where frailty meets diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016 Jan ;32:261–7. DOI: 10.1002/dmrr.2743DOI: 10.1002/dmrr.2743
 31. Leenders M, Verdijk LB, van der Hoeven L, Adam JJ, van Kranenburg J, Nilwik R, et al. Patients with type 2 diabetes show a greater decline in muscle mass, muscle strength, and functional capacity with aging. *J Am Med Dir Assoc* . 2013 ;14(8):585–92. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.02.006
 32. Kim TN, Park MS, Yang SJ, Yoo HJ, Kang HJ, Song W, et al. Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes: The Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes Care* . 2010 Jul 1 ;33(7):1497–9.DOI: 10.2337/dc09-2310
 33. Beudart, C,Reginster, J-y,Slomian, J,Buckinx, F,Locquetet al. Prevalence of sarcopenia : the impact of different diagnostic cut-off limits. *Musculoskelet Neuronal Interact* 2014; 14(4):425-431
 34. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, Kuller LH, Broudeau R, Kammerer C, et al. Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. *Diabetes Care* . 2007;30(6):1507–12.DOI: 10.2337/dc06-2537 .
 35. Murai J, Nishizawa H, Otsuka A, Fukuda S, Tanaka Y, Nagao H, et al. Low muscle quality in Japanese type 2 diabetic patients with visceral fat accumulation. *Cardiovasc Diabetol* . 2018 ;17:112.DOI: 10.1186/s12933-018-0755-3
 36. Kim TN, Choi KM. The implications of sarcopenia and sarcopenic obesity on cardiometabolic disease. *J Cell Biochem* . 2015 ;116(7):1171–8.DOI: 10.1002/jcb.2507738.
 37. Sarodnik C, Bours SPG, Schaper NC, Van Den Bergh JP, Van Geel TACM. The risks of sarcopenia, falls and fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *Maturitas*. 2018

;109:70–7.DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.12.011

38. Nyun Kim T, Ju Lee E, Won Hong J, Min Kim J, Chul Won J, Kyung Kim M, et al. Relationship DOI:Between Sarcopenia and Albuminuria The 2011 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Medicine (Baltimore)*. 2016 ;95. DOI: 10.1097/MD.0000000000002500
39. Yang R, Zhang Y, Shen X, Yan S. Sarcopenia associated with renal function in the patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* . 2016 ;118:121–9.DOI: 0.1016/j.diabres.2016.06.023
40. Bouchi R, Fukuda T, Takeuchi T, Minami I, Yoshimoto T, Ogawa Y. Sarcopenia is associated with incident albuminuria in patients with type 2 diabetes: A retrospective observational study. *J Diabetes Investig* 2017 ;8:783–7 DOI:10.1111/jdi.12636
41. Moon SJ, Kim TH, Yoon SY, Chung JH, Hwang HJ. Relationship between stage of chronic kidney disease and sarcopenia in Korean aged 40 years and older using the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES IV-2, 3, and V-1, 2), 2008-2011. *PLoS One*.2015 DOI10.1371/journal.pone.0130740
42. Foley RN, Wang C, Ishani A, Collins AJ, Murray AM. Kidney function and sarcopenia in the United States general population: NHANES III. *Am J Nephrol*. 2007;27(3):279–86.DOI: 10.1159/000101827
43. Vanherwegen AS, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D and Diabetes. *Vitam D Fourth Ed* 2017;2(2):969–87. DOI10.1016/j.ecl.2010.02.013:
44. Zhu K,Oddy W,Holt P,Chan She Ping-Delfos W,McVeigh Jet. al. Relationship Between Vitamin D Status From Childhood to Early Adulthood With Body Composition in Young Australian Adults *J Endocr Soc*. 2019 Mar 1; 3(3): 563–576doi: 10.1210/js.2018-00349
45. Cederholm T, Morley J.Sarcopenia:the new definitions.*Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015, 18:1–4 DOI:10.1097/MCO.0000000000001191363-1950

REFERÊNCIAS

- ANKER, S. D.; MORLEY, J. E.; VON HAEHLING, S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 7, n. 5, p. 512–514, 2016. 8.
- BARZILAY, J. I.; COTSONIS, G. A.; WALSTON, J.; et al. Insulin resistance is associated with decreased quadriceps muscle strength in nondiabetic adults aged >or=70 years. **Diabetes care**, v. 32, n. 4, p. 736–8, 2009.
- BAUMGARTNER, R. N.; KOEHLER, K. M.; GALLAGHER, D.; et al. Epidemiology of Sarcopenia among the Elderly in New Mexico. **Am J Epidemiol**, v. 147, n. 8, p. 755–763, 1998.
- BIANCHI, L.; VOLPATO, S. Muscle dysfunction in type 2 diabetes: a major threat to patient's mobility and independence. **Acta Diabetologica**, v. 53, n. 6, p. 879–889, 2016..
- BOUCHI, R.; FUKUDA, T.; TAKEUCHI, T.; et al. Sarcopenia is associated with incident albuminuria in patients with type 2 diabetes: A retrospective observational study. **J Diabetes Investig**, v. 8, p. 783–787, 2017.
- CEDERHOLM, T.; MORLEY, J. E. Sarcopenia. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 18, n. 1, p. 1–4, 2015.
- CHEN, Z.; WANG, Z.; LOHMAN, T.; et al. Dual-energy X-ray absorptiometry is a valid tool for assessing skeletal muscle mass in older women. **The Journal of nutrition**, v. 137, n. 12, p. 2775–80, 2007.
- CHENG,Q; HU, J ;YANG,P;et al. Sarcopenia is independently associated with diabetic foot disease. **Scientific Reports**. v.7,n.1,p.1-7,2017
- CRUZ-JENTOFT, GÜLISTAN BAHAT, A. J.; BAUER, J.; BOIRIE, Y.; et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**, v. 0, p. 1–16, 2018.
- CRUZ-JENTOFT, A. J.; BAEYENS, J. P.; BAUER, J. M.; et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. **Age and ageing**, v. 39, n. 4, p. 412–23, 2010.
- DAM, T. T.; PETERS, K. W.; FRAGALA, M.; et al. An evidence-based comparison of operational criteria for the presence of sarcopenia. **Journals of Gerontology -**

Series A Biological Sciences and Medical Sciences, v. 69 A, n. 5, p. 584–590, 2014.

GASTER ,M;VACH,W;SCHRODER,H et al .GLUT4 expression at the plasma membrane is related to fibre volume in human skeletal muscle fibres.**APMIS**,v.110,n.8,p.611-619,2002

GOING SB, MASSETT MP, HALL MC, BARE LA, ROOT PA, WILLIAMS DP, L. T. Detection of small changes in body by dual-energy composition. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 57, n. May, p. 845–850, 1993.

GUERRERO,N;BUNOUT,D;HIRSCH et al. Premature loss of muscle mass and function in type 2 diabetes. **Diabetes research and clinical practice** v.117,p.32-8,2016

GUGLIELMI G, PONTI F,AGOSTINI;et al The role of DXA in sarcopenia. **Aging Clin Exp Res** (2016) 28:1047–1060

HOTAMISLIGIL, G. S. The role of TNF α and TNF receptors in obesity and insulin resistance. **Journal of Internal Medicine**, v. 245, n. 6, p. 621–625, 1999. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111).

KALYANI, R. R.; CORRIERE, M.; FERRUCCI, L. Age-related and disease-related muscle loss: The effect of diabetes, obesity, and other diseases. **The Lancet Diabetes and Endocrinology**, 2014.

KALYANI, R. R.; SAUDEK, C. D.; BRANCATI, F. L.; SELVIN, E. Association of diabetes, comorbidities, and A1C with functional disability in older adults: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2006. **Diabetes Care**, v. 33, n. 5, p. 1055–1060, 2010.

KAUSHIK, S.; SINGH, R.; CUERVO, A. M. Autophagic pathways and metabolic stress. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 12, n. SUPPL. 2, p. 4–14, 2010.

KIM, T. N.; PARK, M. S.; YANG, S. J.; et al. Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes: The Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). **Diabetes Care**, v. 33, n. 7, p. 1497–1499, 2010.

LANG, T.; STREPPER, T.; CAWTHON, P.; et al. Sarcopenia: Etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. **Osteoporosis International**, 2010.

MALMSTROM, T. K.; MILLER, D. K.; SIMONSICK, E. M.; FERRUCCI, L.; MORLEY, J. E. SARC-F: A symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 7, n. 1, p. 28–36, 2016.

- MARZETTI, E.; CALVANI, R.; TOSATO, M.; et al. Sarcopenia: an overview · on behalf of the SPRINTT Consortium. **Aging Clin Exp Res**, v. 1, n. 29, p. 11–17, 2017.
- MENG, S. J.; YU, L. J. Oxidative stress, molecular inflammation and sarcopenia. **International Journal of Molecular Sciences**, 2010.
- MOON, S. J.; KIM, T. H.; YOON, S. Y.; CHUNG, J. H.; HWANG, H. J. Relationship between stage of chronic kidney disease and sarcopenia in Korean aged 40 years and older using the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES IV-2, 3, and V-1, 2), 2008-2011. **PLoS ONE**, v. 10, n. 6, 2015.
- MORLEY, J. E.; ANKER, S. D.; VON HAEHLING, S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology-update 2014. **Journal of cachexia, sarcopenia and muscle**, v. 5, n. 4, p. 253–9, 2014. Wiley-Blackwell.
- MORLEY, J. E.; MALMSTROM, T. K.; RODRIGUEZ-MAÑAS, L.; SINCLAIR, A. J. Frailty, sarcopenia and diabetes. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 15, n. 12, p. 853–9, 2014.
- NEWMAN, A. B.; KUPELIAN, Æ. V.; VISSER, Æ. M.; et al. Sarcopenia: Alternative Definitions and Associations with Lower Extremity Function. **JAGS**, v. 51, p. 1602–1609, 2003.
- NYUN KIM, T.; JU LEE, E.; WON HONG, J.; et al. Relationship Between Sarcopenia and Albuminuria The 2011 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. **Medicine**, v. 95, 2016.
- PARK, S. W.; GOODPASTER, B. H.; STROTMEYER, E. S.; et al. Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. **Diabetes Care**, v. 30, n. 6, p. 1507–1512, 2007.
- PERKISAS, S.; VANDEWOUDE, M. Where frailty meets diabetes. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 32, p. 261–267, 2016.
- ROSENBERG, I. H. Symposium: Sarcopenia: Diagnosis and Mechanisms Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance 1. **The Journal of Nutrition**, v. 127, p. 990–991, 1997.
- STUDENSKI, S. A.; PETERS, K. W.; ALLEY, D. E.; et al. The FNIH sarcopenia project: Rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. **Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 69 A, n. 5, p. 547–558, 2014.
- TOVAR-GALVEZ, M.; GONZALEZ-JIMENEZ E.; MARTI-GARCIA C; et al.

Endocrinología , Diabetes y Nutrición Composición corporal en escolares : comparación entre métodos antropométricos simples e impedancia bioeléctrica.

Endocrinol Diabetes Nutr. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2017.05.011>

TRIERWEILER, H.; KISIELEWICZ, G.; HOFFMANN JONASSON, T.; et al.

Sarcopenia: a chronic complication of type 2 diabetes mellitus *Diabetology & Metabolic Syndrome*. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 10, n. 10, 2018.

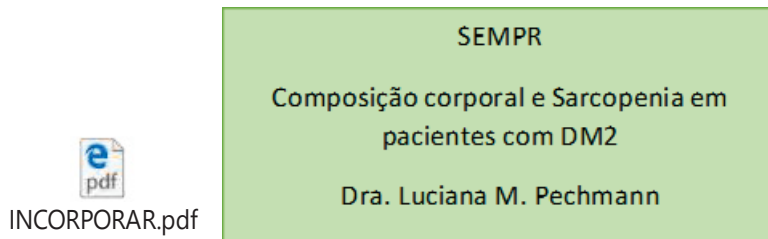
UMEGAKI, H. Sarcopenia and diabetes: Hyperglycemia is a risk factor for age-associated muscle mass and functional reduction. **Journal fo diabetes**

investigation, v. 6, n. 6, p. 623–624, 2015.

5 CONCLUSÕES

- O diagnóstico de pré -sarcopenia foi semelhante entre os grupos utilizando o ponto de corte do FNIH.
- Prevalência de fraqueza muscular 4,6 maior nos diabéticos.
- A Sarcopenia foi mais prevalente no GDM 23(12,9%) em relação ao GC 8 (5,4%).
- Encontramos uma diferença significativa na composição muscular das mulheres GDMS+ quando comparadas com GDMS-. Esta diferença de composição muscular não foi encontrada entre o homens.
- Pacientes de ambos os sexos GDMS+ apresentaram maior porcentagem de gordura total e gordura andróide se comparados com aos GDMS-.
- Associação da sarcopenia com presença de albuminúria, aporte nutricional inadequado, menor velocidade da marcha, fraturas de punho, porcentual de gordura total em ambos os sexos e porcentual de gordura andróide nas mulheres.
- Não foi estabelecida associação entre sarcopenia, controle glicêmico ou tempo de doença.
- O porcentual de gordura aumentado elevou o risco de sarcopenia em homens e mulheres.
- As mulheres mostraram ser um grupo que exige uma avaliação mais precoce e cuidadosa por apresentarem força muscular bastante diminuída.
- A presença de albuminúria aumentou em 2,7 vezes o risco de desenvolvimento da sarcopenia.
- A avaliação da força muscular foi mais importante do que a mensuração da massa no diagnóstico da sarcopenia.
- É de extrema importância avaliar e informar os pacientes sobre seu estado pré -sarcopênico ou sarcopênico durante suas consultas principalmente na presença de alteração renal.

APÊNDICE



INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS CLÍNICO-DEMOGRÁFICOS, LABORATORIAIS, DENSIDADE MINERAL ÓSSEA, AVALIAÇÃO DE FORÇA E DESEMPENHO

Nome: _____

Registro hospital: _____

Gênero: Masculino

Feminino

Idade: ____ anos

Data de nascimento ____ / ____ / ____

Etnia: branca

parda

negra

asiática

Estado Conjugal Casado

Viúvo

Divorciado/desquitado/separado

Solteiro

É alfabetizado? Sim Não

Grau de escolaridade: 1º grau 2º grau 3º grau

É aposentado ou pensionista? Sim Não

Com quem mora? (Assinalar todas que se aplicam)

- () Com o cônjuge ou companheiro () Com filhos solteiros
 () Com netos () Com bisnetos () Com a família de um filho ou filha
 () Com outros parentes () Com amigos

Outro: _____

EXAME FÍSICO

PESO: _____ kg

ALTURA: _____ cm

CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL: _____ cm

Dinamometria

1ª medida _____ kg

2ª medida _____ kg

3ª medida _____ kg

Teste da velocidade de marcha (tempos em segundos para percorrer 6m)

1ª medida _____ segundos 4ª medida _____ segundos (se necessário)

2ª medida _____ segundos

3ª medida _____ segundos

Menopausa: () Sim () Não

Data do diagnóstico de DM: ____/____/____

Tempo de diagnóstico de DM: _____ ANOS

Fratura: () Sim () Não
 () por queda () sem queda

Fx punho() Fx ombro() Fx pelve() Fx fêmur() Fx tornozelo()

Fx antebraço() Fx perna() Fx hallux() Fx cotovelo()

Tabagismo atual: () Sim () Não _____ maços/ano

Hx de tabagismo: () Sim () Não

Etilismo atual: () Sim () Não _____ Doses/dia

Alimentação saudável: () Sim () Não

Ingestão de cálcio /dia: _____ mg/dia

Exposição solar: _____ horas/dia

COMORBIDADES

DPOC () Hipertensão () Hipotireoidismo () Dislipidemia ()
 Catarata () Artrose () IAM () DRGE ()
 Hepatopatia () Câncer () AVC () Depressão ()
 Cardiomiopatia () Sacroileite () Doença autoimune () AR ()
 Síndrome de Sjogren () Hashimoto () LES () Doença de Chron ()

COMPLICAÇÕES DM

Renal: () Sim () Não
 Neuropatia Periférica: () Sim () Não
 Neuropatia autonômica: () Sim () Não
 Retinopatia: () Sim () Não
 Cardiovascular : () Sim () Não

TIPO DE TRATAMENTO

Estatina () Metformina () Sulfonilureia () Betabloqueador ()
 Insulina () Cálcio+vitamina D () Polivitaminico () apenas cálcio ()
 apenas vitamina D ()

AVALIAÇÃO COMPOSIÇÃO CORPORAL

Osteoporose: () Sim () Não
 L1-L4 (g/cm²) _____
 DMO Tscore-L1-L4 _____
 DMO Zscore-L1-L4 _____
 Colo (g/cm²) _____
 Tscore-Colo _____
 Z score-Colo _____
 Fêmur Total (g/cm²) _____
 DMO T score-Fêmur Total _____
 DMO Z score-Fêmur Total _____
 Braços MM (g) _____
 Pernas MM (g) _____
 % Gordura total _____

% Gordura andróide _____

Total MM (g) _____

ALM (g) _____

ALM (kg) _____

EXAMES:

Glicemia jejum mais próxima consulta (mg/dl) _____

Hemoglobina glicada 1ª medida _____%

Hemoglobina glicada 2ª medida _____%

Hemoglobina glicada 3ª medida _____%

Creatinina (mg/dl) _____

Colesterol total (mg/dl) _____

LDL (mg/dl) _____

HDL_(mg/dl) _____

Triglicerídeos (mg/dl) _____

Albuminúria (mg/g) (amostra – 1 urina) acima de 30 () menor que 30 ()


Cálcio sérico (mg/dl) _____

Vit D sérica _____

Hb _____

PTH _____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) PARA PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Prof.^a Dra. Victória Zeghbi Cochenski Borba, Dra. Luciana Muniz Prehmann e Vanessa Carossa, pesquisadores da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando o Senhor (a) que apresenta Diabetes Mellitus tipo 2 a participar de um estudo intitulado "Avaliação da sarcopenia em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2". A Sarcopenia é uma diminuição e enfraquecimento dos músculos, que ocorre com o envelhecimento e na presença de algumas doenças. O diagnóstico precoce de sarcopenia, através da análise da composição corporal, pode resultar em medidas preventivas para evitar que o enfraquecimento muscular com melhora da qualidade de vida para pacientes com diabetes mellitus tipo 2. O objetivo desta pesquisa é avaliar a presença de sarcopenia em pacientes diabéticos do tipo 2 e estabelecer e qualificar a correlação entre estas duas doenças.

Caso você participe da pesquisa, será necessário responder a um questionário sobre sua doença e hábitos de vida e realizar um exame de densitometria óssea que já é realizado para pacientes em risco, neste exame você deitará em um aparelho que emite feixes de RX (radiação mínima) e fará o cálculo de sua composição corporal. Você irá participar de um teste para avaliar a força de suas mãos e também uma avaliação de sua caminhada. O pesquisador lhe poderá para andar num corredor na unidade de endocrinologia e contará o tempo que você levará para andar 8 metros. Estes exames serão realizados durante sua consulta de rotina.

Para tanto você deverá comparecer no Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Paraná (SMPR), localizado na Avenida Agostinho de Leão Jr, 285, Centro, para o preenchimento de um questionário e realização dos testes acima (no dia de sua consulta de rotina) e para realização de uma densitometria óssea, no dia que for agendado, conforme disponibilidade de ambas as partes.

Durante estes procedimentos o desconforto é mínimo, somente relacionado ao deitar na maca e não há exposição à radiação nociva (a radiação é equivalente a uma viagem de avião). Não há riscos relacionados ao estudo.

Os benefícios esperados com essa pesquisa são: agir preventivamente para você ou mesmo para outros pacientes diabéticos com medidas preventivas mais precoces que possibilitem evitar ou até mesmo recuperar a massa magra e força perdidas, evitando assim quedas e fraturas. No entanto, nem sempre você será diretamente beneficiado com os resultados da pesquisa, mas poderá contribuir para o avanço científico.

Os pesquisadores Doutora Prof.^a Dra. Victória Zeghbi Cochenski Borba, Professora de Endocrinologia da UFPR fone (41) 21411730 - horário com, Dra. Luciana Muniz Prehmann, endocrinologista, mestrandia em medicina interna de telefone - (41) 995165006 e e-mail lucianapehmann@gmail.com e Vanessa Carossa, acadêmica de medicina da Universidade Federal do Paraná de telefone (41) 987570404, por este estudo e poderão ser contatados (e-mail, telefone) para esclarecer eventuais dúvidas que o (a) senhor (a) possa ter e fornecer-lhes as informações que queira, antes, durante, ou depois de encerrado o estudo.


Se o Sr (a) tiver dúvidas sobre seus direitos como participantes de pesquisa, você pode contatar o comitê de ética em pesquisa em seres humanos - CEP/HC/UFPR pelo telefone 3360-1041. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científico e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

A sua participação neste estudo é voluntária e se o senhor (a) não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado. A sua recusa não implicará na interrupção de seu atendimento. Seu tratamento está garantido.

As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas. (Orientador e seu médico). No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e mantida sua confidencialidade.

As despesas necessárias para a realização da pesquisa, (exames) não são de sua responsabilidade e o senhor (a) não receberá qualquer valor em dinheiro pela sua participação.

O senhor (a) terá a garantia de que não haverá problemas decorrentes do estudo: pois não faremos intervenção direta, quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome e sim um código.


 MARIA ZULE MUCELINI
 Membro do Comitê de Ética em Pesquisa
 do Hospital de Clínicas da UFPR
 em 14 de Março de 2017

Participante da Pesquisa e/ou Responsável Legal [rubrica] _____
 Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE [rubrica] _____

Termo de Consentimento Livre e esclarecido - TCLE - Versão 2.0 datado de 14 de Março de 2017 Página 1

Eu, _____ li esse Termo de Consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem qualquer prejuízo para mim e sem que esta decisão afete meu tratamento/atendimento. Eu entendi o que não posso fazer durante a pesquisa. Fui informado que não será realizada intervenção ou tratamento que possa ocasionar algum problema relacionado à pesquisa.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Nome do Participante da pesquisa:

_____ (a ser preenchido pelo paciente, testemunha ou representante legal, conforme aplicável)

Assinatura do Participante da pesquisa:

_____ **Data:** _____

Nome do Representante legal:

_____ (a ser preenchido pelo representante legal, se aplicável)

Assinatura do Representante legal:

_____ **Data:** _____ (se aplicável)

Pesquisador Responsável/ Pessoa por ele delegada que conduziu a discussão sobre o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Confirmo que expliquei pessoalmente a natureza, propósito, duração, efeitos e riscos previsíveis do estudo ao paciente acima mencionado, bem como sublinhei todas as páginas deste consentimento.

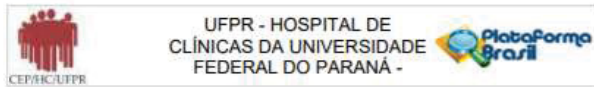
Nome: _____

Assinatura: _____

Data: _____


MARIA JOSÉ BOCELLIN
 Membro do Comitê de Ética em Pesquisa
 em São Francisco do Sul/RS
 Matrícula 7462

PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA HC/UFPR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: „Avaliação da sarcopenia em pacientes com Diabetes Mellitus tipo II„

Pesquisador: Victoria Zeghibi Cochenski Borba

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 53569116.7.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.803.554

Apresentação do Projeto:

Adequada.

Objetivo da Pesquisa:

Adequado ao desenho do estudo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Adequada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de relevância clínica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos foram adequadamente apresentados.

Recomendações:

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica, o mesmo deve estar em formatação adequada e com as caixas de rubricas no rodapé das páginas que não contenham assinatura. Após, fazer cópia fiel do TCLE aprovado e rubricado em duas vias: uma ficará com o pesquisador e outra com o participante da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A emenda para inclusão de novos pesquisadores e atualização do TCLE foi aprovada.

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br



UFPR - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 2.803.954

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da Emenda.

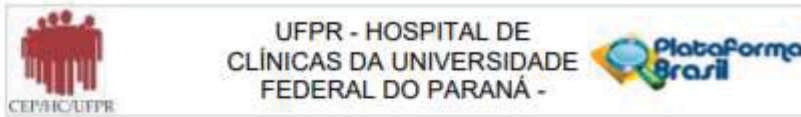
Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivados.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1172539_E3.pdf	09/07/2018 19:14:39		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_IC.docx	09/07/2018 19:11:58	BEATRIZ GIOPPO BETINI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	09/07/2018 19:10:19	BEATRIZ GIOPPO BETINI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	cartaaoccepcontinuacao.pdf	06/07/2018 21:24:32	BEATRIZ GIOPPO BETINI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	cartaaoccep.pdf	06/07/2018 21:24:22	BEATRIZ GIOPPO BETINI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termoresponsabilidadecontinuacao.pdf	06/07/2018 21:23:48	BEATRIZ GIOPPO BETINI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termoresponsabilidade.pdf	06/07/2018 21:23:35	BEATRIZ GIOPPO BETINI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termoconfidencialidade.pdf	06/07/2018 21:23:15	BEATRIZ GIOPPO BETINI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaorientadoraluno.pdf	06/07/2018 21:22:42	BEATRIZ GIOPPO BETINI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	Termo de consentimento livre e escla recido_TCLE_V2_0_datado_de_14mar2017.docx	30/05/2017 11:03:28	luciana muniz pechmann	Aceito

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
UF: PR Município: CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 2.803.554

Outros	termodecompromisso.jpg	10:06:09	Heloisa Trierweiler	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaopesquisadores.jpg	17/12/2015 10:04:08	Heloisa Trierweiler	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	concordancia.jpg	17/12/2015 10:02:21	Heloisa Trierweiler	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

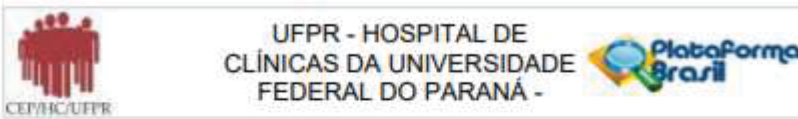
Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 06 de Agosto de 2018

Assinado por:
maria cristina sartor
(Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
UF: PR Município: CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: csp@hc.ufpr.br



Continuação do Fluxo: 2.803.554

Ausência	Termo de consentimento livre e esclarecido_TCLE_V2_0_datado_de_14mar2017.docx	30/05/2017 11:03:28	luciana muniz pechmann	Aceito
Declaração de Pesquisadores	justificativa_da_emenda.docx	15/03/2017 15:35:03	luciana muniz pechmann	Aceito
Declaração de Pesquisadores	justificativa_da_emenda_12out2016.pdf	15/03/2017 15:22:21	luciana muniz pechmann	Aceito
Declaração de Pesquisadores	qualificacao001.jpg	26/02/2016 08:32:59	Heloisa Trierweiler	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termoderesponsabilidade2.jpg	26/02/2016 08:32:29	Heloisa Trierweiler	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termoderesponsabilidade.bmp	26/02/2016 08:32:07	Heloisa Trierweiler	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaodecompromisso.jpg	26/02/2016 08:31:29	Heloisa Trierweiler	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaodeusoesspecificodomaterial.jpg	26/02/2016 08:30:32	Heloisa Trierweiler	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaodetomarpublicos.jpg	26/02/2016 08:29:38	Heloisa Trierweiler	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Cartadeencaminhamento001.jpg	26/02/2016 08:25:45	Heloisa Trierweiler	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	12/02/2016 10:58:17	Gabrielle Kisielewicz	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	12/02/2016 10:56:35	Gabrielle Kisielewicz	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	concordanciaomrealizacaodedmo.pdf	01/02/2016 23:14:27	Gabrielle Kisielewicz	Aceito
Outros	formulariopararealizaçãodetrabalhocientifico.pdf	01/02/2016 23:11:37	Gabrielle Kisielewicz	Aceito
Outros	declaracaodaunidadeapoiodiagnostico.pdf	01/02/2016 23:09:37	Gabrielle Kisielewicz	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracaoinstituicaoinfraestrutura.pdf	01/02/2016 23:07:04	Gabrielle Kisielewicz	Aceito
Orçamento	orcamentodensitometria.pdf	01/02/2016 23:05:20	Gabrielle Kisielewicz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termodeconsentimento.pdf	17/12/2015 10:19:25	Heloisa Trierweiler	Aceito
Orçamento	orcamento.jpg	17/12/2015 10:08:28	Heloisa Trierweiler	Aceito
Outros	termodeconfidencialidade.jpg	17/12/2015 10:06:51	Heloisa Trierweiler	Aceito
Outros	termodecompromisso.jpg	17/12/2015	Heloisa Trierweiler	Aceito

Endereço: Rua Gal. Camero, 181
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: ccep@hc.ufrpr.br

24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197	198	199	200	201	202	203	204	205	206	207	208	209	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219	220	221	222	223	224	225	226	227	228	229	230	231	232	233	234	235	236	237	238	239	240	241	242	243	244	245	246	247	248	249	250	251	252	253	254	255	256	257	258	259	260	261	262	263	264	265	266	267	268	269	270	271	272	273	274	275	276	277	278	279	280	281	282	283	284	285	286	287	288	289	290	291	292	293	294	295	296	297	298	299	300	301	302	303	304	305	306	307	308	309	310	311	312	313	314	315	316	317	318	319	320	321	322	323	324	325	326	327	328	329	330	331	332	333	334	335	336	337	338	339	340	341	342	343	344	345	346	347	348	349	350	351	352	353	354	355	356	357	358	359	360	361	362	363	364	365	366	367	368	369	370	371	372	373	374	375	376	377	378	379	380	381	382	383	384	385	386	387	388	389	390	391	392	393	394	395	396	397	398	399	400	401	402	403	404	405	406	407	408	409	410	411	412	413	414	415	416	417	418	419	420	421	422	423	424	425	426	427	428	429	430	431	432	433	434	435	436	437	438	439	440	441	442	443	444	445	446	447	448	449	450	451	452	453	454	455	456	457	458	459	460	461	462	463	464	465	466	467	468	469	470	471	472	473	474	475	476	477	478	479	480	481	482	483	484	485	486	487	488	489	490	491	492	493	494	495	496	497	498	499	500	501	502	503	504	505	506	507	508	509	510	511	512	513	514	515	516	517	518	519	520	521	522	523	524	525	526	527	528	529	530	531	532	533	534	535	536	537	538	539	540	541	542	543	544	545	546	547	548	549	550	551	552	553	554	555	556	557	558	559	560	561	562	563	564	565	566	567	568	569	570	571	572	573	574	575	576	577	578	579	580	581	582	583	584	585	586	587	588	589	590	591	592	593	594	595	596	597	598	599	600	601	602	603	604	605	606	607	608	609	610	611	612	613	614	615	616	617	618	619	620	621	622	623	624	625	626	627	628	629	630	631	632	633	634	635	636	637	638	639	640	641	642	643	644	645	646	647	648	649	650	651	652	653	654	655	656	657	658	659	660	661	662	663	664	665	666	667	668	669	670	671	672	673	674	675	676	677	678	679	680	681	682	683	684	685	686	687	688	689	690	691	692	693	694	695	696	697	698	699	700	701	702	703	704	705	706	707	708	709	710	711	712	713	714	715	716	717	718	719	720	721	722	723	724	725	726	727	728	729	730	731	732	733	734	735	736	737	738	739	740	741	742	743	744	745	746	747	748	749	750	751	752	753	754	755	756	757	758	759	760	761	762	763	764	765	766	767	768	769	770	771	772	773	774	775	776	777	778	779	780	781	782	783	784	785	786	787	788	789	790	791	792	793	794	795	796	797	798	799	800	801	802	803	804	805	806	807	808	809	810	811	812	813	814	815	816	817	818	819	820	821	822	823	824	825	826	827	828	829	830	831	832	833	834	835	836	837	838	839	840	841	842	843	844	845	846	847	848	849	850	851	852	853	854	855	856	857	858	859	860	861	862	863	864	865	866	867	868	869	870	871	872	873	874	875	876	877	878	879	880	881	882	883	884	885	886	887	888	889	890	891	892	893	894	895	896	897	898	899	900	901	902	903	904	905	906	907	908	909	910	911	912	913	914	915	916	917	918	919	920	921	922	923	924	925	926	927	928	929	930	931	932	933	934	935	936	937	938	939	940	941	942	943	944	945	946	947	948	949	950	951	952	953	954	955	956	957	958	959	960	961	962	963	964	965	966	967	968	969	970	971	972	973	974	975	976	977	978	979	980	981	982	983	984	985	986	987	988	989	990	991	992	993	994	995	996	997	998	999	1000
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------

