



## **TRANSTORNOS MUSCULARES RELACIONADOS AO DIABETES MELLITUS TIPO 2: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Antônio Paulo André de Castro<sup>1</sup>, Aline Aparecida de Souza Ribeiro<sup>1</sup>, Natália Reis<sup>2</sup>,  
Leandro Raider<sup>1</sup> e Mônica Barros Costa<sup>3</sup>

### **RESUMO**

O termo diabetes mellitus inclui um grupo de distúrbios metabólicos caracterizado por hiperglicemia consequente a defeito na secreção e/ou ação da insulina. Em consequência do precário controle metabólico, lesões e disfunções em diferentes tecidos, incluindo o tecido musculoesquelético, fazem parte da história natural da doença. O objetivo do presente estudo é apresentar, com base em revisão da literatura disponível, os recentes avanços no conhecimento dos transtornos musculares relacionados ao diabetes mellitus tipo 2 visando contribuir para a melhora da propedêutica e o adequado tratamento destes transtornos. Foi conduzida revisão sistemática qualitativa da literatura utilizando-se as bases de dados Medline, PubMed, Scielo e LILACS. Foram identificados 124 artigos, dos quais 58 foram selecionados para triagem. Finalmente, de acordo com os critérios adotados, 27 artigos se enquadraram no objetivo do presente estudo.

**Palavras-chave:** Hiperglicemia, força muscular, fisiopatologia, exercício físico, tratamento.

---

1 Centro Universitário de Valença/ Fundação Educacional Dom André Arcoverde, Valença-RJ

2 Faculdade de Educação Física e Desportos da Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora-MG

3 Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora-MG

## MUSCLE DISORDERS RELATED TO DIABETES MELLITUS TYPE 2: SYSTEMATIC REVIEW

### ABSTRACT

The term diabetes mellitus includes a group of metabolic disorders characterized by hyperglycemia, caused by a defect in insulin secretion and/or action. As a result of poor metabolic control, these lesions and dysfunctions in different tissues, including musculoskeletal tissue, are part of the natural history of the disease. The objective of the present study is, based on a review of the available literature; present the recent advances in knowledge of muscular disorders related to type two diabetes mellitus, contributing to improvement in the propaedeutic and appropriate treatment of these disorders. A qualitative systematic review of the literature was conducted using Medline, PubMed, Scielo and LILACS databases. One hundred and twenty-four articles were selected, 58 of which were selected for screening. Finally, 27 articles fit the objective of the present study.

**Keywords:** Hyperglycemia, muscle strength, pathophysiology, physical exercise, treatment.

### INTRODUÇÃO

O termo diabetes mellitus (DM) inclui um grupo de distúrbios metabólicos caracterizado por hiperglicemia consequente a defeito na secreção e/ou ação da insulina (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2012). Segundo a International Diabetes Federation, atualmente existem 351,7 milhões de indivíduos com DM, na faixa etária de 20 a 65 anos, devendo esse número aumentar para 417,3 milhões, em 2030 (ATLAS da IDF, 2019). A prevalência de DM aumenta com a idade e, dessa forma, o crescente número de casos de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) configura uma epidemia que está em curso em diferentes populações, sobretudo nos países com baixa renda per capita (ATLAS da IDF, 2019).

As complicações crônicas relacionadas à doença envolvem diferentes órgãos e sistemas e são responsáveis pela elevada carga de morbimortalidade a ela relacionadas. Em consequência do precário controle metabólico, estas lesões e disfunções em diferentes tecidos, incluindo o tecido musculoesquelético, fazem parte da história natural da doença (HOFF et al., 2008). Dentre estas complicações, a doença cardiovascular, a neuropatia, a nefropatia e a retinopatia têm sido amplamente estudadas. Apesar de sua importância do ponto de vista clínico, as vias etiopatogênicas envolvidas nos transtornos do sistema neuromuscular relacionados

ao DM e seu impacto sobre a capacidade em gerar força muscular ainda permanecem obscuras e pouco reconhecidas (AYDENIZ; CURSOY; GUNEY, 2008; PARK et al., 2007; CENTINUS et al., 2005).

Do ponto de vista morfofuncional, a força muscular pode ser definida como a tensão produzida por um músculo ou grupamento muscular, dependendo sua expressão, essencialmente, da integridade, da preservação e do adequado funcionamento dos sistemas neural, metabólico e estrutural. Além de se correlacionar com a capacidade física e a incidência de doenças crônicas, estudos longitudinais destacam a relação inversa entre baixos níveis de força muscular e a taxa de mortalidade, independentemente da idade, do gênero e da composição corporal (RUIZ et al., 2008; NEWMAN et al., 2006; METTER et al., 2004).

Diversas doenças crônicas podem comprometer a capacidade do aparelho neuromuscular em produzir força em decorrência de alterações em um ou vários dos sistemas envolvidos na sua gênese (SILVENTOINEN et al., 2009; ATLANTIS et al., 2009; RUSU et al., 2009). Dentre as doenças, o DM2 se apresenta como importante fator com impacto negativo sobre a capacidade de gerar força (PARK et al., 2007), conduzindo a elevação do risco para fragilidade física na população diabética (SAYER et al., 2005). Além disso, estudos prévios demonstram que o acometimento do sistema neuromuscular está associado ao declínio gradual da capacidade funcional e a desordens motoras, o que eleva, de modo significativo, o risco para o surgimento e o agravamento de complicações em membros inferiores, culminando na piora da qualidade de vida destes pacientes (VAN SLOTEN et al., 2011; O'NEIL et al., 2010; PARK et al., 2007; ANDERSEN et al., 2004).

As alterações na força muscular relacionadas ao DM2 têm etiopatogenia complexa, sendo consequentes, principalmente, ao estado de resistência insulínica e aos distúrbios no metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas, aliados às complicações crônicas neurais e vasculares (BARZILAY et al., 2009; NOMURA et al., 2007; ANDREASSEN; JAKBOSEN; ANDERSEN, 2006; SAYER et al., 2005; ABBATECOLA et al., 2005; ARKKILA; GUATIER, 2003).

Tendo em vista os efeitos deletérios do DM2 sobre o sistema neuromuscular e a capacidade de gerar força e considerando a relação entre fraqueza muscular, qualidade de vida e comorbidades, o conhecimento e o entendimento das vias patogênicas associadas aos transtornos na força muscular nesta doença se revestem

de grande importância na prática diária de toda a equipe envolvida no tratamento desta doença.

O objetivo do presente estudo é apresentar, através da revisão da literatura disponível, os recentes avanços no conhecimento dos transtornos musculares relacionados ao DM2 visando contribuir para a melhora da propedêutica e o adequado tratamento destes transtornos.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Foi conduzida revisão sistemática qualitativa da literatura, entre janeiro de 2002 e outubro de 2019, utilizando-se as bases de dados Medline, PubMed, Scielo e LILACS. Para busca dos artigos foram utilizados os seguintes descritores, em língua portuguesa e inglesa, respectivamente: Força Muscular/*Muscle Strength*, Resistência à Insulina/*Insulin Resistance*, Músculo Esquelético/*Muscle Skeletal*, Diabetes Mellitus Tipo 2/ *Diabetes Mellitus, Type 2*, Anormalidades Musculoesqueléticas *Musculoskeletal Abnormalities*, Atrofia Muscular/*Muscular Atrophy* e Debilidade Muscular/*Muscle Weakness*. Na estratégia de busca, os termos diabetes mellitus do tipo 2 e resistência insulínica foram combinados aos demais termos.

Para serem inseridos na revisão, os artigos selecionados deveriam envolver DM2, estudos clínicos ou experimentais, resistência insulínica e seus mecanismos celulares e/ou moleculares no músculo esquelético e estarem associados a aspectos fisiológicos relacionados à função muscular. Inicialmente, foram identificados 124 artigos, dos quais 58 foram selecionados para triagem. Finalmente, de acordo com os critérios adotados, 27 artigos se enquadraram no objetivo do presente estudo.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

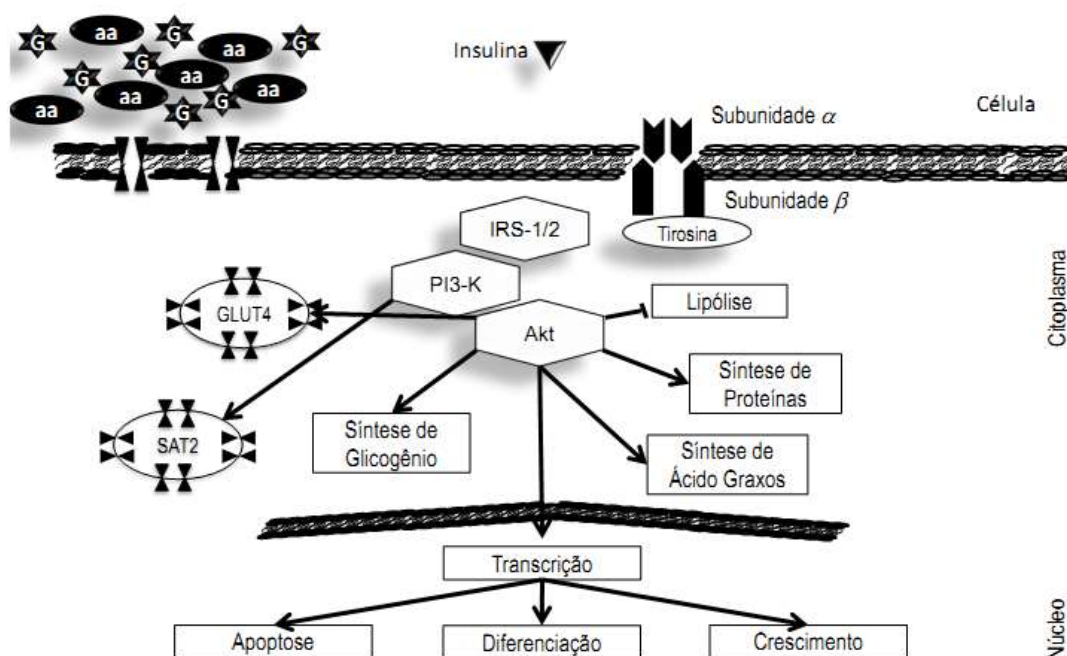
### **Resistência Insulínica no Músculo Esquelético Sinalização Insulínica e Captação de Glicose**

O tecido muscular esquelético responde por aproximadamente 40% da massa corporal total sendo o principal tecido responsável pela captação de glicose mediada pela insulina uma vez que cerca de 80% da glicose, no período pós prandial são captados pelos músculos. Embora ainda não seja possível determinar os mediadores

patogênicos iniciais do DM2, está bem estabelecido que a resistência insulínica no tecido muscular esquelético exerce papel central na fisiopatologia da doença (ABDUL-GHANI; DeFRONZO, 2010).

No músculo, a insulina promove captação de glicose e de aminoácidos por meio da ativação de uma complexa cascata de fosforilação e desfosforilação de proteínas. Ao se ligar a seu receptor na membrana celular, a insulina deve fosforilar, em tirosina, diferentes substratos proteicos, dentro os quais se destacam os membros da família dos substratos dos receptores de insulina (IRS-1/2/3/4), Shc, Gab-1 e Cbl. O IRS-1 representa um dos principais mediadores da sinalização insulínica no músculo esquelético e a fosforilação em tirosina dessa proteína cria sítios de reconhecimento para moléculas contendo domínios com homologia a Src 2 (SH2), com destaque para a fosfatidilinositol 3-quinase (PI3-K), responsável pela transdução do sinal insulínico para processos bioquímicos relacionados ao metabolismo e crescimento celular (KARLSSON; ZIERATH, 2007), conforme ilustrado na figura 1.

Figura 1- Via de sinalização da insulina



(SAT2: transportador de aminoácidos; GLUT4: proteína transportadora de glicose; IRS-1/2: substrato receptor de insulina-1/2; PI3-K: fosfatidilinositol 3-quinase; Akt: proteína quinase; aa : aminoácido; G : glicose).

Atualmente, a PI3-K é a única molécula intracelular considerada, indubitavelmente, como essencial ao transporte de glicose no músculo. Sua ativação, mediada pelo IRS-1, leva à ativação da proteína quinase B (PKB), também denominada AKT, que leva à translocação, para o sarcolema, de vesículas contendo GLUT4, principal carreador de glicose expresso pela célula muscular (ABDUL-GHANI; DeFRONZO, 2010). A manutenção da integridade da via IRS-1/PI3-K/AKT é essencial para captação normal de glicose mediada pela insulina, no músculo esquelético. Em portadores de DM2, a fosforilação do IRS-1, a ativação da PI3-K e a subsequente translocação do GLUT4 para membrana celular se encontram bastante prejudicadas.

Em virtude da diminuição da captação de glicose, há acúmulo destas moléculas na corrente sanguínea e grande parte delas, por não necessitarem de insulina, atravessam a membrana dos neurônios levando à hiperpolarização e à redução na velocidade de condução do impulso nervoso pelo axônio dos motoneurônios- $\alpha$  até as fibras musculares. Este fenômeno se deve à redução na atividade da bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase, à elevação da osmolaridade plasmática e ao aumento no metabolismo anaeróbico (RUSU et al., 2009; KUWBARA et al., 2002). Para que ocorram a despolarização do sarcolema e os subsequentes processos bioquímicos pertinentes à contração muscular é imprescindível que os potenciais de ação neurais, responsáveis pelo disparo das unidades motoras, sejam conduzidos pelos motoneurônios- $\alpha$  e alcancem as células musculares. Caso contrário, a ativação das unidades motoras pode ser comprometida, reduzindo a capacidade do músculo em gerar força.

### Síntese de Glicogênio

Para que ocorra a síntese de glicogênio no músculo, é necessário que haja a desfosforilação da enzima glicogênio sintase (GS). A ativação da GS é dependente da inativação da enzima glicogênio sintase quinase-3 (GSK-3) e da ativação da proteína fosfatase 1 (PP1), sendo a atividade de ambas as enzimas mediadas pela via IRS-1/PI3-K/AKT (PRATS; GÓMEZ-CABELLO; HANSEN, 2011; CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002). Tanto no DM2 quanto em outros estados de resistência insulínica, a atividade da GS encontra-se prejudicada, resultando em menores estoques de glicogênio muscular (JENSEN et al., 2011; ABDUL-GHANI; DeFRONZO, 2010). He e Kelly (2004), ao avaliarem o conteúdo de glicogênio nas fibras musculares

tipo I, IIa e IIb de indivíduos eutróficos, obesos e com DM2 encontraram redução de aproximadamente 14% nos estoques de glicogênio nas fibras IIa dos pacientes diabéticos quando comparados ao grupo controle. Adicionalmente, Larsen et al. (2009) observaram que a oxidação de carboidratos nas fibras musculares, realizada pelas mitocôndrias, encontra-se atenuada em indivíduos com DM2, resultando em menor aporte energético para a contração muscular.

De acordo com Ørtenbland et al. (2011) e Helander, Westerblad e Katz (2002), baixos níveis de glicogênio muscular, especialmente do glicogênio intramiofibrilar estão associados negativamente à modulação da liberação de  $Ca^{2+}$  do retículo sarcoplasmático e à baixa biodisponibilidade de substratos energéticos para formação de adenosina trifosfato (ATP), o que contribui para fadiga precoce em situações de exercício físico, uma vez que a presença de  $Ca^{2+}$  e ATP no sarcoplasma são imprescindíveis para o adequado acoplamento entre os filamentos de actina e miosina.

### Metabolismo Lipídico

Outra importante função da insulina é realizar o controle da lipogênese e da lipólise. Todavia, para que isso ocorra é necessário que as enzimas piruvato desidrogenase, ácido graxo sintetase e acetil-CoA carboxilase, responsáveis pela lipogênese, sejam ativadas e que a lipase hormônio sensível (LHS), responsável pela lipólise, seja inibida. Em decorrência da ação inadequada da insulina, distúrbios na síntese e na degradação de lípidos são observados em indivíduos com DM2, gerando acúmulo destas moléculas no espaço intramuscular (ABDUL-GHANI; DeFRONZO, 2010).

Como consequência do aumento do conteúdo intramiocelular de triglicérides, ocorrem alterações na via de fosforilação oxidativa dos ácidos graxos e modificações morfofuncionais nas mitocôndrias, propiciando menor captação e utilização de glicose (BREHM et al., 2006). O impacto do aumento do conteúdo intramiofibrilar de triglicérides e os prejuízos na força muscular foram descritos por Hilton et al. (2008) ao demonstrarem que portadores de DM2 e indivíduos obesos apresentavam níveis de força, potência e função musculares inferiores àqueles apresentados pelo grupo controle.

Apesar de não estar clara a relação entre o excesso de lípidos no músculo esquelético e a força muscular, este acúmulo está associado ao estado de resistência insulínica que, conforme descrito anteriormente representa um fator limitante da força muscular. Além disso, o acúmulo de tecido adiposo leva à redução na expressão de adiponectina, uma adipocina com propriedades anti-inflamatórias. De acordo com Krause et al. (2008), em estudo experimental, a adiponectina, especialmente aquela sintetizada pelas células musculares, possui papel primordial sobre o fenótipo e a função motora das fibras musculares. Estes autores observaram ainda que animais com bloqueio da expressão de adiponectina apresentam prejuízos na função da musculatura esquelética, representados por déficit no metabolismo energético e menores valores de força muscular.

### Síntese de Proteínas

O equilíbrio entre a síntese e a degradação de proteínas não é importante apenas para o aumento e manutenção do tamanho celular, mas é também fundamental para o remodelamento, a adaptação e o reparo tecidual, sendo parte destes processos controlada pela insulina (LEE et al., 2004). Os mecanismos pelos quais a insulina exerce controle sobre o *turnover* proteico não estão totalmente compreendidos. Acredita-se, no entanto, que modificações no conteúdo, função e integridade das proteínas envolvidas nos processos de síntese e degradação, consequentes à resistência insulínica, provavelmente contribuam para as complicações crônicas associadas ao DM2 (MANDERS et al., 2008).

A insulina modula a atividade de síntese proteica exercendo controle sobre os processos de transcrição genética e biogênese ribossômica, além do processamento e transporte de RNA e do controle da apoptose celular. De modo inverso, no estado de resistência insulínica, em consequência da inibição da atividade da via PI3-K/AKT, há supressão da síntese de proteínas e ativação dos sistemas proteolíticos dependentes das vias ubiquitina proteossômica e caspase-3 (RUSSEL et al., 2008).

Recentemente, Almurthi et al. (2016) encontraram menor força na extensão de joelho além de redução do volume muscular em extensores e flexores de joelho, em pacientes diabéticos em comparação com não diabéticos. Anteriormente, a perda progressiva de tecido muscular em indivíduos com DM2 já havia sido descrita por Park et al. (2009) em estudo prospectivo que avaliou a composição corporal de 2.675



indivíduos, entre 70 e 79 anos, ao longo de seis anos. Estes autores notaram reduções significativas na ASTM da musculatura da coxa, que chega a ser duas vezes mais rápida em mulheres diabéticas em relação às não diabéticas. Tais achados corroboram aqueles de Wang et al. (2006) que ao investigarem a degradação de proteínas musculares por meio da ativação da via ubiquitina proteossômica, em modelo animal, observaram que, apesar da maior massa corporal total, ratos diabéticos possuíam menores áreas de secção transversa dos músculos (ASTM) sóleo, extensor digital longo e flexor plantar, com redução média de 25%. O aumento da atividade dessas vias geraria desequilíbrio entre a síntese e a degradação proteica, resultando no processo de sarcopenia associada ao DM2.

Do ponto de vista fisiológico, a ASTM representa um dos principais determinantes da capacidade de gerar força do sistema neuromuscular e depende, essencialmente, do equilíbrio entre a síntese e a degradação de proteínas. Contudo, devido a processos inadequados sobre o *turnover* proteico, guiados, sobretudo, pela resistência insulínica, parece ocorrer redução na síntese de proteínas musculares em pacientes diabéticos (O'NEIL et al., 2010; HALVATISIOTIS et al., 2002). Como mencionado anteriormente, o controle do *turnover* proteico está implicado diretamente na ASTM e, de acordo com Park et al. (2007, 2006), a redução da ASTM seria um dos elementos responsáveis pela diminuição da força muscular descrita em indivíduos com DM2.

### Adipocinas e Disfunção Endotelial

Em consequência da resistência insulínica e da obesidade, indivíduos com DM2 estão expostos, de forma crônica, a um estado inflamatório e à disfunção endotelial (WELLEN; HOTAMISLIGIL, 2005). As alterações provocadas por estas condições repercutem negativamente sobre o tecido muscular, promovendo modificações estruturais nas fibras musculares (INGELSSON et al., 2009; KRAUSE et al., 2008). Tais alterações se devem à secreção exacerbada de adipocinas pró inflamatórias e à produção aumentada de metabólitos provenientes da oxidação lipídica nas células (WELLEN; HOTAMISLIGIL, 2005; VISSER et al., 2002). Dentre as adipocinas e os metabólitos que geram efeitos deletérios sobre a sinalização insulínica estimulando a fosforilação em serina ou treonina do IRS-1 e impedindo a cascata de sinalização mediada pela insulina, destacam-se o fator de necrose tumoral-alfa (TNF-

$\alpha$ ), a interleucina 6 (IL-6), o inibidor do fator de plasminogênio 1 (PAI-1), as ceramidas, o diacilglicerol (DAG) e a enzima acil-CoA (CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006; SAVAGE; PERTESSEN; SHULMAN, 2005).

A resistência insulínica, devido ao acúmulo de adipocinas e às alterações vasculares decorrentes da disfunção endotelial, reduziria a “capilarização” tecidual, o fluxo sanguíneo para o músculo esquelético em atividade, o suprimento energético para célula, a captação de glicose e a síntese de ATP promovendo, em última análise, prejuízos no desempenho da função muscular, principalmente naqueles pacientes nos quais as complicações vasculares se fazem presentes (WOMACK et al., 2009; HILTON et al., 2008; VISSER et al., 2002).

### Polineuropatia Diabética Sensitivo Motora

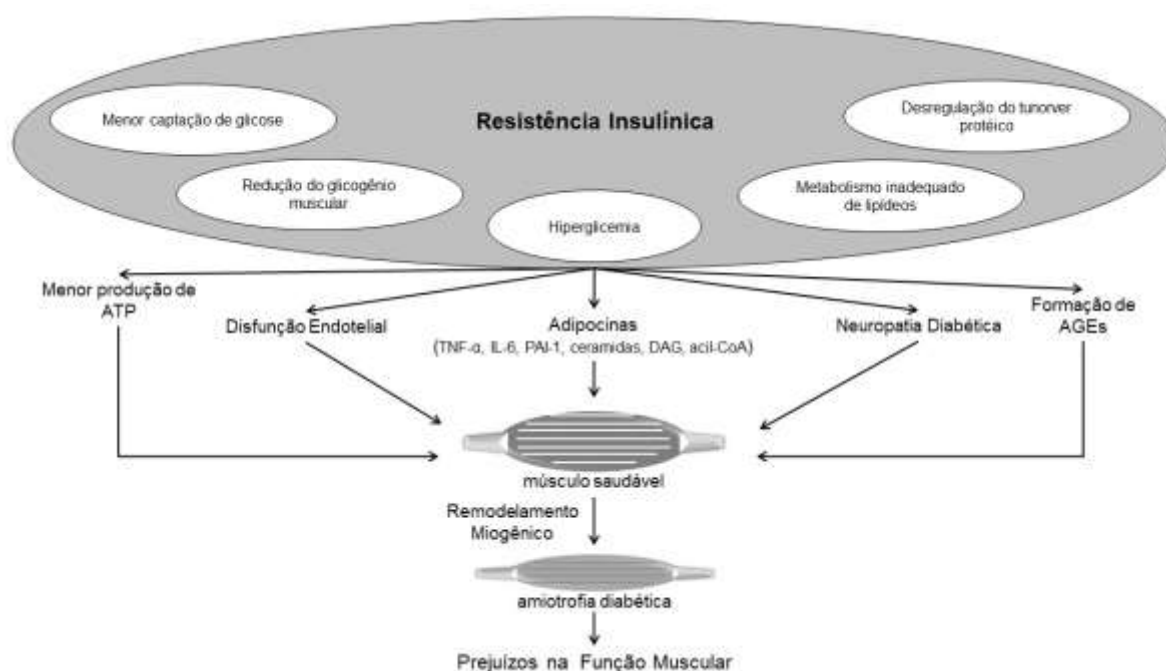
A polineuropatia diabética sensitivo motora (PNDSM) se destaca como uma das principais complicações crônicas relacionadas ao DM2 e, frequentemente, já está presente por ocasião do diagnóstico, aumentando sua prevalência com a evolução da doença (RUSU et al., 2009; DUBY et al., 2004). Embora sua frequência seja difícil de ser estimada, em função da diferença nos critérios diagnósticos adotados, acredita-se que sua incidência com a evolução da doença, podendo atingir mais de 50% dos pacientes com tempo de diagnóstico superior a 10 anos (ANDERSEN et al., 2004).

Apesar de suas vias patogênicas não estarem totalmente compreendidas, acredita-se que as vias envolvidas no processo da PNDSM se devam ao estresse oxidativo, ao aumento na síntese de produtos de glicação avançada (AGEs), à ativação da proteína quinase C (PKC) e à ativação da via dos polióis (RUSU et al., 2009; SAID, 2007; DUBY et al., 2004). Devido ao processo de perda axonal, proveniente da polineuropatia, as unidades motoras sofrem remodelamento miogênico e passam a adotar características diferentes das originais (SAWACHA et al., 2012; WATANABE et al., 2012; IJERMAN et al., 2011). O somatório destes processos patogênicos parece refletir negativamente sobre o controle neuromuscular, predispondo os indivíduos com DM2 a lesões tróficas da pele, a transtornos do equilíbrio, a alterações na cadência e na biomecânica da marcha, ao desenvolvimento de úlceras plantares, além de atrofia e fraqueza da musculatura (ANDREASSEN et al., 2009; GIACOMOZZI et al., 2008; ANDERSEN et al., 2004).

Estudos por ressonância nuclear magnética e análises eletrofisiológicas demonstram que o acometimento muscular no complexo do tornozelo, descrito no DM2, se deve, em parte, à atrofia muscular precoce dos músculos que compõem esta articulação (ANDREASSEN et al., 2009; ANDERSEN et al., 2004). Almurthi et al. (2016) investigaram a força e o tamanho dos músculos extensores e flexores plantares e dorsiflexores do tornozelo e do joelho em relação à gravidade da polineuropatia sensório-motora diabética (DSPN) e relataram que pacientes com DSPN (n = 8) apresentaram força extensora do joelho significativamente menor (Nm/kg) ~~em comparação com~~ quando comparados a pacientes sem DSPN (n = 12) (1,06 ± 0,4 vs. 1,56 ± 0,4; P = 0,028). Em contrapartida, Andreassen et al. (2014) não encontraram relação entre DSPN e diminuição da força. Uma explicação para esse achado pode ser a DSPN menos grave no presente estudo em comparação com estudos anteriores, mas não descarta a possibilidade de alterações mais graves na DPN avançada. Andreassen et al. (2006), ao acompanharem pacientes com DM2 durante o intervalo médio de 7,5 anos, observaram redução anual das musculaturas flexoras plantar e dorsal da ordem de 3,6±2,5% e 2,8±2,4%, respectivamente. Adicionalmente, este estudo apontou correlação positiva entre a perda de força muscular, os sintomas neurológicos e os escores de fragilidade.

Paralelamente, o comprometimento das vias sensitivo motoras do sistema neuromuscular ocasionados pela PNDSM, geram modificações no padrão de ativação das unidades motoras, predispondo o indivíduo com DM2 à menor ativação muscular, fato que os torna mais susceptíveis à fadiga muscular (WATANABE et al., 2012) e a anormalidades no controle motor (SAWACHA et al., 2012). As alterações no sistema neuromuscular têm sido relacionadas ao controle metabólico, à duração da doença e à resistência insulínica, aliados aos processos bioquímicos modulados pela ação deste hormônio sobre o tecido muscular esquelético, além da presença de complicações crônicas, como a PNDSM e a microangiopatia (figura 2).

Figura 2- Vias envolvidas nos transtornos musculares no diabetes mellitus tipo 2.



ATP: adenosina trifosfato; TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral alfa; IL-6: interleucina-6; PAI-1: inibidor do fator de plasminogênio-1; DAG: diacilglicerol; AGEs: produtos finais de glicação avançada.

## CONCLUSÃO

É evidente o papel da força muscular no desempenho das atividades da vida diária e no treinamento físico, bem como na prevenção de doenças crônicas, tais como o DM2. Estudos prospectivos recentes confirmam a associação inversa entre a redução dos níveis de força muscular e o risco para o desenvolvimento de fragilidade física e mortalidade prematura na população em geral e em grupos específicos de alto risco, como pacientes com DM2.

Nesse contexto, a triagem e a pesquisa de transtornos neuromusculares e a adoção de medidas terapêuticas, sejam elas farmacológicas ou não farmacológicas, devem ser adotadas por todos os profissionais que acompanham o paciente diabético, visando minimizar os efeitos deletérios da doença sobre a função muscular. Paralelamente, o desenvolvimento de estudos experimentais e clínicos que busquem investigar as associações entre o DM2, o sistema neuromuscular e força muscular ainda são necessários.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBATECOLA, A. M. et al. Insulin resistance and muscle strength in older persons. **The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences**, Washington, v. 60, n. 10, p.: 1278-1282, 2005.

ABDUL-GHANI, M. A.; DeFRONZO, R. A. Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. **Journal of Biomedicine & Biotechnology**, Ohio, p.:1-19, 2010.

ALMURDHI, M. M. et al. Reduced lower-limb muscle strength and volume in patients with type 2 diabetes in relation to neuropathy, intramuscular fat, and vitamin D levels. **Diabetes Care**, v. 39, n. 3, p. 441-447, 2016.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, New York, v. 35, Supplement 1, p.: S64-S71, 2012.

ANDERSEN, H. et al. Muscle Strength in type 2 diabetes. **Diabetes**, New York, v. 53, p.: 1543-1548, 2004.

ANDREASSEN, C. S. et al. Accelerated atrophy of lower leg and foot muscles—a follow-up study of long-term diabetic polyneuropathy using magnetic resonance imaging (MRI). **Diabetologia**, Berlin, v. 52, p.: 1182-1191, 2009.

ANDREASSEN, C. S., JAKOBSEN, J.; ANDERSEN, H. Muscle weakness: a progressive late complication in diabetic distal symmetric polyneuropathy. **Diabetes**, New York, v. 55, n.3, p.: 806-812, 2006.

ANDREASSEN, C. S. et al. Striated muscle fiber size, composition, and capillary density in diabetes in relation to neuropathy and muscle strength. **Journal of diabetes**, v. 6, n. 5, p. 462-471, 2014.

ARKKILA, P. E. T.; GUATIER, J. Musculoskeletal disorders in diabetes mellitus: an update. **Best Practice & Research. Clinical Rheumatology**, Philadelphia, v. 17, n. 6, p.:945 -970, 2003.

ATLANTIS, E. et al. Inverse associations between muscle mass, strength, and the metabolic syndrome. **Metabolism: Clinical and Experimental**, Baltimore, v. 58, n. 7, p.: 1013-1022, 2009.

AYDENIZ, A.; GURSOY, S.; GUNEY, E. Which musculoskeletal complications are most frequently seen in type 2 diabetes mellitus? **The Journal of International Medical Research**, Northampton, v. 36, n. 3, p.: 505-511, 2008.

BARZILAY, J.I. et al. HEALTH ABC STUDY. Insulin resistance is associated with decreased quadriceps muscle strength in non diabetic adults aged > or=70 years. **Diabetes Care**, New York, v. 32, n. 4, p.: 736-738, 2009.

BREHM, A. et al. Increased lipid availability impairs insulin-stimulated ATP synthesis in human skeletal muscle. **Diabetes**, New York, v. 55, n. 1, p.: 136-40, 2006.

CARVALHEIRA, J. B. C.; ZECCHIN, H. G.; SAAD, M. J. A. Insulin signaling ways. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 46, n. 4, p.: 419-425, 2002.

CARVALHO, M. H. C.; COLAÇO, A. L.; FORTES, Z. B. Cytokines, endothelial dysfunction, and insulin resistance. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 50, n. 2, p.: 304-312, 2006.

CETINUS, E. et al. Hand grip strength in patients with type 2 diabetes mellitus. **Diabetes Research and Clinical Practice**, Oxford, v. 70, n. 3, p.: 278-286, 2005.

DUBY, J.J. et al. Diabetic neuropathy: an intensive review. **American Journal of Health-System Pharmacy**, Bethesda, v. 61, n. 2, p.: 160-173, 2004.

Federação Internacional de Diabetes. **Atlas de Diabetes da IDF**, 9ª edn. Bruxelas, Bélgica: 2019. Disponível em: <https://www.diabetesatlas.org>

GIACOMOZZI, C. et al. Muscle performance and ankle joint mobility in long-term patients with diabetes. **BioMed Central Musculoskeletal Disorders**, London, v. 9, p.: 99-107, 2008.

HALVATSIOTIS, P. et al. Synthesis rate of muscle proteins, muscle functions, and amino acid kinetics in type 2 diabetes. **Diabetes**, New York, v. 51, p.: 2395-2404, 2002.

HE, J.; KELLY, D. E. Muscle glycogen content in type 2 diabetes mellitus. **American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism**, Bethesda, v. 287, n. 5, p.: E1002-1007, 2004.

HELANDER, I.; WESTERBLAD, H.; KATZ, A. Effects of glucose on contractile function,  $[Ca^{2+}]_i$ , and glycogen in isolated mouse skeletal muscle. **American Journal of Physiology. Cell physiology**, Bethesda, v. 282, n. 6, p.: C1306-12, 2002.

HILTON, T.N. et al. Excessive adipose tissue infiltration in obesity, diabetes mellitus , and peripheral neuropathy: association with performance and function. **Physical Therapy**, Alexandria, v. 88, n. 11, p.: 1336-1344, 2008.

HOFF, O. M. et al. The association between diabetes mellitus, glucose, and chronic musculoskeletal complaints. Results from the Nord-Trøndelag Health Study. **BioMed Central Musculoskeletal Disorders**, London, v. 9, n. 160, 2008.

IJERMAN, T. H. et al. Motor nerve decline does not underlie muscle weakness in type 2 diabetic neuropathy. **Muscle Nerve**, New York, v. 44, p.: 241–245, 2011.

INGELSSON, E. et al. Associations of serum adiponectin with skeletal muscle morphology and insulin sensitivity. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Philadelphia, v. 94, p.: 953-957, 2009.

JENSEN, J. et al. The role of skeletal muscle glycogen breakdown for regulation of insulin sensitivity by exercise. **Front Physiol**, Lausanne, v. 2, n. 112, 2011.

KARLSSON, H. K. R.; ZIERATH, J. R. Insulin signaling and glucose transport in insulin resistant human skeletal muscle. **Cell Biochemistry and Biophysics**, Totowa, v. 48, n. 2-3, p.: 103-113, 2007.

KRAUSE, M.P. et al. Adiponectin is expressed by skeletal muscle fibers and influences muscle phenotype and function. **American Journal of Physiology: Cell Physiology**, Bethesda, n. 295, p.: 203-212, 2008.

KUWABARA, S. et al. The acute effects of glycemic control on axonal excitability in human diabetic nerves. **Internal Medicine**, Tokyo, v. 41, n. 5, p.: 360-365, 2002.

LARSEN, S. et al. Are substrate uses during exercise and mitochondrial respiratory capacity decreased in arm and leg muscle in type 2 diabetes? **Diabetologia**, Berlin, v.52, p.: 1400-1408, 2009.

LEE, S. W et al. Regulation of muscle protein degradation: coordinated control of apoptotic and ubiquitin-proteasome systems by phosphatidylinositol 3 kinase. **Journal American Society Nephrology**, Washington, v. 15, p.: 1537–1545, 2004.

MANDERS, R. J. et al. The muscle protein synthetic response to carbohydrate and protein ingestion is not impaired in men with longstanding type 2 diabetes. **Journal of Nutrition**, Cambridge, v. 138, p.: 1079–1085, 2008.

METTER, E.J. et al. Arm-cranking muscle power and arm isometric muscle strength are independent predictors of all-cause mortality in men. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 96, n. 2, p.: 814-821, 2004.

NEWMAN, A.B. et al. Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. **The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences**, Washington, v. 61, n. 1, pp.72-77, 2006.

NOMURA, T. et al. Muscle strength is a marker of insulin resistance in patients with type 2 diabetes: a pilot study. **Endocrine Journal**, Tokyo, v. 54, n. 5, p.: 791-796, 2007.

O'NEILL, E.D. et al. Absence of insulin signaling in skeletal muscle is associated with reduced muscle mass and function: evidence for decreased protein synthesis and not increased degradation. **Age**, Dordrecht, v. 32, n.2, p.: 209-222, 2010.

ØRTENBLAD, N. et al. Role of glycogen availability in sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$  kinetics in human skeletal muscle. **Journal of Physiology**, London, v. 589, n. Pt3, p. 711-725, 2011.

PARK, S.W. et al. Decreased muscle strength and quality in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. **Diabetes**, New York, v. 55, n. 6, p.1813-1818, 2006.

PARK, S.W. et al. HEALTH, AGING, AND BODY COMPOSITION STUDY. Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. **Diabetes Care**, New York, v. 30, n. 6, p.: 1507-1512, 2007.

PARK, S.W. et al. HEALTH, AGING, AND BODY COMPOSITION STUDY. Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, New York, v. 32, n. 11, p.: 1993-1997, 2009.



PRATS, C.; GÓMEZ-CABELLO, A.; HANSEN, A. V. Intracellular compartmentalization of skeletal muscle glycogen metabolism and insulin signaling. **Experimental Physiology**, Cambridge, v. 96, n. 4, p.: 385-390, 2011.

RUIZ, J.R. et al. Association between muscular strength and mortality in men : prospective cohort study. **British Medical Journal**, London, v. 337, p. 1-9, 2008.

RUSSEL, S. T. et al. Involvement of phosphoinositide 3-kinase and AKT in the induction of muscle protein degradation by proteolysis-inducing factor. **Biochemical Journal**, London, v. 409, p.: 751–759, 2008.

RUSU, L. et al. Neuromuscular investigation in diabetic polyneuropathy. **Romanian Journal of Morphology and Embryology**, Bucurest, v. 50, n. 2, p.283-290, 2009.

SAID, G. Diabetic neuropathy - a review. **Nature Clinical Practice Neurology**, London, v. 3, n. 6, p.: 331-340, 2007.

SAVAGE, D. B.; PETERSEN, K. F.; SHULMAN, G. I. Mechanisms of insulin resistance in humans and possible links with inflammation. **Hypertension**, Dallas, v. 45, n. 5, p.: 828-833, 2005.

SAWACHA, Z. et al. Abnormal muscle activation during gait in diabetes patients with and without neuropathy. **Gait & Posture**, Oxford, v. 35, p.: 101-105, 2012.

SAYER, A.A. et al. Type 2 diabetes, muscle strength, and impaired physical function: the tip of the iceberg? **Diabetes Care**, New York, v. 28, v. 10, p.: 2541-2542, 2005.

SILVENTOINEN, K. et al. Association of body size and muscle strength with incidence of coronary heart disease and cerebrovascular diseases: a population-based cohort study of one million Swedish men. **International Journal of Epidemiology**, London, v. 38, n. 1, pp.110-118, 2009.

VAN SLOTEN, T. T. et al. Peripheral neuropathy, decreased muscle strength and obesity are strongly associated with walking in persons with type 2 diabetes without manifest mobility limitations. **Diabetes Research and Clinical Practice**, Amsterdam, v.91, p.: 32–39, 2011.

VISSER, M. et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. **The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences**, Washington, v. 57, p.: M326-M332, 2002.

WANG, X. et al. Insulin resistance accelerates muscle protein degradation: activation of the ubiquitin-proteasome pathway by defects in muscle cell signaling. **Endocrinology**, Springfield, v. 147, n. 9, p.: 4160–4168, 2006.

WATANABE, K. et al. Type 2 diabetes mellitus patients manifest characteristic spatial EMG potential distribution pattern during sustained isometric contraction. **Diabetes Research and Clinical Practice**, Oxford, 2012.

WELLEN, K. E; HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation, stress, and diabetes. **The Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v. 115, n. 5, p.: 1111-1119, 2005.

WHITING, D. R. et al. Diabetes Atlas. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. **Diabetes Research and Clinical Practice**, Oxford, v. 94, p.: 311-321, 2011.

WOMACK, L. et al. Abnormal skeletal muscle capillary recruitment during exercise in patients with type 2 diabetes mellitus and microvascular complications. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 53, n. 23, p.: 2175-2183, 2009.